Bertram G. Katzung

FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA

14ª edición

Mc Graw Hill Education

LANGE®

a LANGE medical book

Farmacología básica y clínica

Decimocuarta edición

Editado por

Bertram G. Katzung, MD, PhD

Professor Emeritus
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco

MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LONDRES
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Publisher, Medical Content, MHE International and Professional: James Shanahan
Director General de Latinoamérica: Martín Chueco
Director Editorial: Hans Serrano
Gerente de Portafolio de Salud: Víctor López Suero
Editora de Desarrollo: Jahel Merediz
Supervisión de Producción: Zeferino García García
Servicios Editoriales: Miramar Outsourcing

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

Farmacología básica y clínica

Decimocuarta edición

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en/o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial.

DERECHOS RESERVADOS © 2019, 2016, 2013, 2010, respecto a la tercera edición en español por,
McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A,
Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe,
Alcaldía Álvaro Obregón
C.P. 01376, Ciudad de México, México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. Núm. 736

ISBN: 978-1-4562-6740-7
ISBN: 978-607-15-1367-0 (edición anterior)

Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition
Copyright © 2018 by McGraw-Hill Education. All rights reserved. Printed in the United States of America. Except as permitted under the United States Copyright Act of 1976, no part of this publication may be reproduced or distributed in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.
Previous editions copyright © 2015, 2012, 2010, 2009, 2007, 2004, 2001 by McGraw-Hill Companies, Inc.; copyright © 1998, 1995, 1992, 1989, 1987 by Appleton & Lange; copyright © 1984, 1982 by Lange Medical Publications.
ISBN 978-1-259-64115-2

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 24 23 22 21 20 19

Impreso en México *Printed in Mexico*

Comité científico de revisión de la edición en español

Dr. Ricardo A. Peña Silva
Director de Investigaciones, Profesor Asociado
Facultad de Medicina
Universidad de los Andes, Colombia

Dra. María Luisa Cárdenas Muñoz
Profesora Titular
División de Farmacología
Departamento de Ciencias Fisiológicas
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia

Dr. Mario Rivera Meza
Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Dr. Manuel de Jesús Rojas
Internista y Geriatra
Cardiólogo Geriatra Unidad de Geriatría I
GSS Quetzaltenango, Guatemala

Dra. Maritza T. Sincuir
Médico cirujano
Anestesióloga M.A. M.D.
Especialidad en Farmacología Clínica
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Mariano Gálvez de Guatemala

Dr. Gustavo Liy Salmerón
Coordinador Académico Ciclos Básicos
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Anáhuac, México

Dr. Ramsés Alfaro
Especialista en Farmacología
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Latina de Costa Rica

Dr. Guillermo Di Girolamo
Profesor Titular Regular
Tercera Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires

Dra. Karina L. Linares Portillo
Profesora de Pediatría y Farmacología
Universidad de San Carlos de Guatemala

Contenido

Prefacio viii
Autores ix

SECCIÓN I
PRINCIPIOS BÁSICOS 1

1. **Introducción: la naturaleza de los fármacos y su desarrollo y regulación**
Bertram G. Katzung, MD, PhD 1

2. **Receptores de fármacos y farmacodinámica**
Mark von Zastrow, MD, PhD 20

3. **Farmacocinética y farmacodinámica: la dosificación racional y el curso de tiempo de la acción del fármaco**
Nicholas H.G. Holford, MB, ChB, FRACP 41

4. **Biotransformación de fármacos**
Maria Almira Correia, PhD 56

5. **Farmacogenómica**
Jennifer E. Hibma, PharmD y Kathleen M. Giacomini, PhD 74

SECCIÓN II
FÁRMACOS AUTONÓMICOS 89

6. **Introducción a la farmacología autonómica**
Bertram G. Katzung, MD, PhD 89

7. **Medicamentos inhibidores de la colinesterasa y activadores colinorreceptores**
Achilles J. Pappano, PhD 107

8. **Fármacos bloqueadores de los receptores colinérgicos**
Achilles J. Pappano, PhD 124

9. **Fármacos agonistas de los adrenorreceptores y simpaticomiméticos**
Italo Biaggioni, MD y David Robertson, MD 137

10. **Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos**
David Robertson MD e Italo Biaggioni, MD 156

SECCIÓN III
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES-RENALES 173

11. **Agentes antihipertensivos**
Neal L. Benowitz, MD 173

12. **Vasodilatadores y el tratamiento de la angina de pecho**
Bertram G. Katzung, MD, PhD 194

13. **Fármacos utilizados en la insuficiencia cardiaca**
Bertram G. Katzung, MD, PhD 212

14. **Agentes utilizados en arritmias cardiacas**
Robert D. Harvey, PhD y Augustus O. Grant, MD, PhD 228

15. **Agentes diuréticos**
Ramin Sam, MD, Harlan E. Ives, MD, PhD y David Pearce, MD 254

SECCIÓN IV
FÁRMACOS CON ACCIONES IMPORTANTES SOBRE EL MÚSCULO LISO 277

16. **Histamina, serotonina y alcaloides ergot**
Bertram G. Katzung, MD, PhD 277

17. **Péptidos vasoactivos**
Ian A. Reid, PhD 300

18. **Los eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados**
John Hwa, MD, PhD y Kathleen Martin, PhD 321

19. **Óxido nítrico**
Samie R. Jaffrey, MD, PhD 339

20. **Medicamentos utilizados en el asma**
Joshua M. Galanter, MD y Homer A. Boushey, MD 346

SECCIÓN V

MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL 367

21. **Introducción a la farmacología de los medicamentos del SNC**
John A. Gray, MD, PhD 367

22. **Medicamentos sedantes-hipnóticos**
Anthony J. Trevor, PhD 381

23. **Los alcoholes**
Anthony J. Trevor, PhD 396

24. **Fármacos anticonvulsivos**
Roger J. Porter, MD y Michael A. Rogawski, MD, PhD 409

25. **Anestésicos generales**
Helge Eilers, MD y Spencer Yost, MD 440

26. **Anestésicos locales**
Kenneth Drasner, MD 459

27. **Relajantes del músculo esquelético**
Marieke Kruidering-Hall, PhD y Lundy Campbell, MD 474

28. **Manejo farmacológico del parkinsonismo y otros trastornos del movimiento**
Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP 492

29. **Agentes antipsicóticos y litio**
Charles DeBattista, MD 511

30. **Agentes antidepresivos**
Charles DeBattista, MD 532

31. **Agonistas y antagonistas opioides**
Mark A. Schumacher, PhD MD; Allan I. Basbaum, PhD y Ramana K. Naidu, MD 553

32. **Drogas de abuso**
Christian Lüscher, MD 575

SECCIÓN VI

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR ENFERMEDADES DE LA SANGRE, INFLAMATORIAS Y GOTA 591

33. **Agentes utilizados en citopenias; factores de crecimiento hematopoyético**
James L. Zehnder, MD 591

34. **Fármacos utilizados en los trastornos de la coagulación**
James L. Zehnder, MD 608

35. **Fármacos utilizados en la dislipidemia**
Mary J. Malloy, MD y John P. Kane, MD, PhD 626

36. **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y medicamentos utilizados en la gota**
Ahmed A. Negm, MD y Daniel E. Furst, MD 642

SECCIÓN VII

FÁRMACOS ENDOCRINOS 667

37. **Hormonas hipotalámicas e hipofisarias**
Roger K. Long, MD y Hakan Cakmak, MD 667

38. Drogas tiroideas y antitiroideas
Betty J. Dong, PharmD, FASHP, FCCP, FAPHA 687

39. Adrenocorticosteroides y antagonistas de la corteza suprarrenal
George P. Chrousos, MD 703

40. Las hormonas gonadales y los inhibidores
George P. Chrousos, MD 720

41. Hormonas pancreáticas y medicamentos antidiabéticos
Martha S. Nolte Kennedy, MD y Umesh Masharani, MBBS, MRCP (Reino Unido) 747

42. Agentes que afectan la homeostasis mineral ósea
Daniel D. Bikle, MD, PhD 772

SECCIÓN VIII

FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS 793

43. Antibióticos betalactámicos y otros agentes activos en la pared celular y la membrana
Camille E Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD 795

44. Tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas y oxazolidinonas
Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD 815

45. Aminoglucósidos y espectinomicina
Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD 826

46. Sulfonamidas, trimetoprim y quinolonas
Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD 834

47. Fármacos antimicobacterianos
Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD 842

48. Agentes antifúngicos
Harry W. Lampiris, MD y Daniel S. Maddix, Pharm D 853

49. Agentes antivirales
Sharon Safrin, MD 863

50. Agentes antimicrobianos misceláneos; desinfectantes, antisépticos y esterilizantes
Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD 895

51. Uso clínico de agentes antimicrobianos
Harry W. Lampiris, MD y Daniel S. Maddix, Pharm D 904

52. Fármacos antiprotozoarios
Philip J. Rosenthal, MD 917

53. Farmacología clínica de los fármacos antihelmínticos
Philip J. Rosenthal, MD 938

54. Cáncer de quimioterapia
Edward Chu, MD 948

55. Inmunofarmacología
Douglas F. Lake, PhD y Adrienne D. Briggs, MD 977

SECCIÓN IX

TOXICOLOGÍA 1003

56. Introducción a la toxicología: ocupacional y ambiental
Daniel T. Teitelbaum, MD 1003

57. Quelatos e intoxicación por metales pesados
Michael J. Kosnett, MD, MPH 1020

58. Manejo del paciente intoxicado
Kent R. Olson, MD 1035

SECCIÓN X

TEMAS ESPECIALES 1047

59. Aspectos especiales de la farmacología perinatal y pediátrica
Gideon Koren, MD, FRCPC, FACMT 1047

60. Aspectos especiales de la farmacología geriátrica
Bertram G. Katzung, MD, PhD 1058

61. Farmacología dermatológica
Dirk B. Robertson, MD
y Howard I. Maibach, MD 1068

62. Fármacos usados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales
Kenneth R. McQuaid, MD 1087

63. Potencial terapéutico y tóxico de los agentes de venta sin receta
Valerie B. Clinard, PharmD
y Robin L. Corelli, PharmD 1120

64. Suplementos dietéticos y medicamentos herbales
Cathi E. Dennehy, PharmD
y Candy Tsourounis, PharmD 1131

65. Prescripción racional y escritura de la prescripción
Paul W. Lofholm, PharmD
y Bertram G. Katzung, MD, PhD 1146

66. Interacciones farmacológicas importantes y sus mecanismos
John R. Horn, PharmD, FCCP 1156

Apéndice: Vacunas, inmunoglobulinas y otros productos biológicos complejos
Harry W. Lampiris, MD
y Daniel S. Maddix, PharmD 1175

Índice 1183

Prefacio

La decimocuarta edición de *Farmacología básica y clínica* continúa con el uso extensivo de ilustraciones a todo color y una mayor cobertura de transportadores, farmacogenómicos y nuevos medicamentos de todo tipo que se destacaron en ediciones anteriores. Además, refleja la gran expansión de fármacos de moléculas grandes en la farmacopea, con numerosos anticuerpos monoclonales nuevos y otros agentes biológicos. Los estudios de caso acompañan a la mayoría de los capítulos, y las respuestas a las preguntas planteadas en los estudios de caso aparecen al final de cada capítulo. El material está diseñado para proporcionar un libro de texto de farmacología completo, autorizado y fácil de leer para los estudiantes de ciencias de la salud. Es necesaria una revisión frecuente para mantener el ritmo de los cambios rápidos en farmacología y terapéutica; el ciclo de revisión de 2-3 años de este texto es uno de los más cortos en el campo, y la disponibilidad de una versión en línea proporciona incluso una mayor circulación. El libro también ofrece características especiales que lo convierten en una referencia útil para los médicos en adiestramiento y en ejercicio.

Esta edición continúa la secuencia utilizada en muchos cursos de farmacología y en planes de estudios integrados: principios básicos de descubrimiento de fármacos, farmacodinámica, farmacocinética y farmacogenómica; fármacos autonómicos; fármacos cardiovasculares y renales; medicamentos con acciones importantes en el músculo liso; medicamentos del sistema nervioso central; fármacos utilizados para tratar la inflamación, la gota y las enfermedades de la sangre; fármacos endocrinos; fármacos quimioterapéuticos; toxicología; y temas especiales. Esta secuencia crea información nueva sobre la base de una ya asimilada. Por ejemplo, la presentación temprana de la farmacología del sistema nervioso autónomo permite a los estudiantes integrar la fisiología y la neurociencia, que han aprendido en otras partes, con la farmacología que están aprendiendo, y los prepara para comprender los efectos autonómicos de otros fármacos. Esto es especialmente importante para los grupos de medicamentos del sistema nervioso central y cardiovascular. Sin embargo, los capítulos pueden usarse igualmente en cursos y currículos que presentan estos temas en una secuencia diferente.

En cada capítulo se hace hincapié en la discusión de grupos de medicamentos y prototipos en lugar de ofrecer detalles repetitivos sobre fármacos individuales. La selección del tema y el orden de presentación se basan en la experiencia acumulada de la enseñanza de este material a miles de estudiantes de medicina, farmacéutica, odontología, podología, enfermería y otras ciencias de la salud.

Las características principales que hacen que este libro sea particularmente útil en planes de estudio integrados incluyen secciones que abordan específicamente la elección clínica, el uso de medicamentos en pacientes y la monitorización de sus efectos; en otras palabras, la *farmacología clínica* es una parte integral de este texto. Las listas de los nombres comerciales y genéricos de las preparaciones comerciales disponibles se ofrecen al final de cada capítulo para que sirvan de fácil referencia al médico en adiestramiento, o al profesional, al evaluar la lista de medicamentos de un paciente o al redactar una receta.

Las revisiones importantes en esta edición incluyen:

- Revisiones a fondo de los capítulos sobre inmunofarmacología, anticonvulsivos, antipsicóticos, antidepresivos, antidiabéticos, antiinflamatorios, antivirales, prostaglandinas y neurotransmisores del sistema nervioso central.
- Expansión continua de la cobertura de conceptos generales relacionados con receptores recién descubiertos, mecanismos de receptores y transportadores de fármacos.
- Descripciones de nuevos medicamentos importantes sacados hasta mayo de 2017.
- Ilustraciones revisadas a todo color que brindan mucha más información sobre los mecanismos y efectos de los medicamentos y ayudan a aclarar conceptos importantes.

Una fuente educativa importante relacionada es *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review* (Trevor AJ, Katzung BG, and Kruidering-Hall, M: McGraw-Hill). Este libro proporciona una revisión sucinta de la farmacología con aproximadamente mil preguntas y respuestas del examen de muestra. Es especialmente útil para los estudiantes que se preparan para los exámenes tipo tabla. Una fuente de información más altamente resumida y adecuada para fines de revisión es *USMLE Road Map: Pharmacology*, segunda edición (Katzung BG, Trevor AJ: McGraw-Hill, 2006). Un manual extremadamente útil de toxicidad debido a las drogas y otros productos es *Poisoning and Drug Overdose*, por Olson KR, ed.; 7a. ed., McGraw-Hill, 2017.

Esta edición marca el 35o. año de publicación de *Farmacología básica y clínica*. La adopción generalizada de las primeras trece ediciones indica que este libro satisface una necesidad importante. Creemos que la decimocuarta edición cumplirá aún más esta necesidad. Existen traducciones en chino, croata, checo, francés, georgiano, indonesio, italiano, japonés, coreano, lituano, portugués, español, turco y ucraniano de varias ediciones. El editor puede ser contactado para obtener más información.

Deseo agradecer los esfuerzos previos y continuos de mis autores contribuyentes y las importantes aportaciones del personal de Lange Medical Publications, Appleton & Lange, y McGraw-Hill, y de nuestros editores para esta edición, Caroline Define y Greg Feldman. También deseo agradecer a Alice Camp y Katharine Katzung por sus contribuciones con una corrección experta.

Las sugerencias y comentarios sobre *Farmacología básica y clínica* son siempre bienvenidos. Me los pueden enviar para hacérselos llegar al editor.

Bertram G. Katzung, MD, PhD
San Francisco
Junio 2017

Autores

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco

Allan I. Basbaum, PhD
Professor and Chair, Department of Anatomy and W.M. Keck Foundation Center for Integrative Neuroscience, University of California, San Francisco

Camille E. Beauduy, PharmD
Assistant Clinical Professor, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Neal L. Benowitz, MD
Professor of Medicine and Bioengineering & Therapeutic Science, University of California, San Francisco

Italo Biaggioni, MD
Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville

Daniel D. Bikle, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine, and Co-Director, Special Diagnostic and Treatment Unit, University of California, San Francisco, and Veterans Affairs Medical Center, San Francisco

Homer A. Boushey, MD
Chief, Asthma Clinical Research Center and Division of Allergy & Immunology; Professor of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Adrienne D. Briggs, MD
Clinical Director, Bone Marrow Transplant Program, Banner Good Samaritan Hospital, Phoenix

Hakan Cakmak, MD
Department of Medicine, University of California, San Francisco

Lundy Campbell, MD
Professor, Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of California San Francisco, School of Medicine, San Francisco

George P. Chrousos, MD
Professor & Chair, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, Athens, Greece

Edward Chu, MD
Professor of Medicine and Pharmacology & Chemical Biology; Chief, Division of Hematology-Oncology, Director, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh

Valerie B. Clinard, PharmD
Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Robin L. Corelli, PharmD
Clinical Professor, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Maria Almira Correia, PhD
Professor of Pharmacology, Pharmaceutical Chemistry and Biopharmaceutical Sciences, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Charles DeBattista, MD
Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford

Cathi E. Dennehy, PharmD
Professor, Department of Clinical Pharmacy, University of California, San Francisco School of Pharmacy, San Francisco

Betty J. Dong, PharmD, FASHP, FCCP, FAPHA
Professor of Clinical Pharmacy and Clinical Professor of Family and Community Medicine, Department of Clinical Pharmacy and Department of Family and Community Medicine, Schools of Pharmacy and Medicine, University of California, San Francisco

Kenneth Drasner, MD
Professor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Helge Eilers, MD
Professor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Daniel E. Furst, MD
Carl M. Pearson Professor of Rheumatology, Director, Rheumatology Clinical Research Center, Department of Rheumatology, University of California, Los Angeles

Joshua M. Galanter, MD
Department of Medicine, University of California, San Francisco

Kathleen M. Giacomini, PhD
Professor of Bioengineering and Therapeutic Sciences, Schools of Pharmacy and Medicine, University of California, San Francisco

Augustus O. Grant, MD, PhD
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Duke University Medical Center, Durham

John A. Gray, MD, PhD
Associate Professor, Department of Neurology, Center for Neuroscience, University of California, Davis

Robert D. Harvey, PhD
Professor of Pharmacology and Physiology, University of Nevada School of Medicine, Reno

Jennifer E. Hibma, PharmD
Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, Schools of Pharmacy and Medicine, University of California, San Francisco

Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP
Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, University of Auckland Medical School, Auckland

John R. Horn, PharmD, FCCP
Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Washington; Associate Director of Pharmacy Services, Department of Medicine, University of Washington Medicine, Seattle

John Hwa, MD, PhD
Professor of Medicine and Pharmacology, Yale University School of Medicine, New Haven

Harlan E. Ives, MD, PhD
Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Samie R. Jaffrey, MD, PhD
Greenberg-Starr Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Cornell University Weill Medical College, New York City

John P. Kane, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine; Professor of Biochemistry and Biophysics; Associate Director, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

Bertram G. Katzung, MD, PhD
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Gideon Koren, MD, FRCPC, FACMT
Consultant, Kiryat Ono, Israel

Michael J. Kosnett, MD, MPH
Associate Clinical Professor of Medicine, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver

Marieke Kruidering-Hall, PhD
Academy Chair in Pharmacology Education; Professor, Department of Cellular and Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Douglas F. Lake, PhD
Associate Professor, The Biodesign Institute, Arizona State University, Tempe

Harry W. Lampiris, MD
Professor of Clinical Medicine, UCSF, Interim Chief, ID Section, Medical Service, San Francisco VA Medical Center, San Francisco

Paul W. Lofholm, PharmD
Clinical Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Roger K. Long, MD
Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, University of California, San Francisco

Christian Lüscher, MD
Departments of Basic and Clinical Neurosciences, Medical Faculty, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

Daniel S. Maddix, PharmD
Associate Clinical Professor of Pharmacy, University of California, San Francisco

Howard I. Maibach, MD
Professor of Dermatology, Department of Dermatology, University of California, San Francisco

Mary J. Malloy, MD
Clinical Professor of Pediatrics and Medicine, Departments of Pediatrics and Medicine, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

Kathleen Martin, PhD
Associate Professor, Yale Cardiovascular Center, Yale University, New Haven

Umesh Masharani, MBBS, MRCP (UK)
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Kenneth R. McQuaid, MD
Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco; Chief of Gastroenterology, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco

Ramana K. Naidu, MD
Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Ahmed A. Negm, MD
Department of Medicine, University of California, Los Angeles

Martha S. Nolte Kennedy, MD
Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Kent R. Olson, MD
Clinical Professor, Department of Medicine, Schools of Medicine and Pharmacy, University of California, San Francisco; Medical Director, San Francisco Division, California Poison Control System, San Francisco

Achilles J. Pappano, PhD
Professor Emeritus, Department of Cell Biology and Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut Health Center, Farmington

David Pearce, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco

Roger J. Porter, MD
Adjunct Professor of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia; Adjunct Professor of Pharmacology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda

Ian A. Reid, PhD
Professor Emeritus, Department of Physiology, University of California, San Francisco

David Robertson, MD
Elton Yates Professor of Medicine, Pharmacology and Neurology, Vanderbilt University; Director, Clinical & Translational Research Center, Vanderbilt Institute for Clinical and Translational Research, Nashville

Dirk B. Robertson, MD
Professor of Clinical Dermatology, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta

Michael A. Rogawski, MD, PhD
Professor of Neurology, Department of Neurology, University of California, Davis

Philip J. Rosenthal, MD
Professor of Medicine, San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco

Sharon Safrin, MD
Associate Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco; President, Safrin Clinical Research, Hillsborough

Ramin Sam, MD
Associate Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Mark A. Schumacher, PhD, MD
Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Daniel T. Teitelbaum, MD
Adjunct Professor of Occupational and Environmental Health, Colorado School of Public Health, Denver; and Adjunct Professor, Civil and Environmental Engineering, Colorado School of Mines, Golden

Anthony J. Trevor, PhD
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Candy Tsourounis, PharmD
Professor of Clinical Pharmacy, Medication Outcomes Center, University of California, San Francisco School of Pharmacy, San Francisco

Mark von Zastrow, MD, PhD
Professor, Departments of Psychiatry and Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Lisa G. Winston, MD
Clinical Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Francisco; Hospital Epidemiologist, San Francisco General Hospital, San Francisco

Spencer Yost, MD
Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco; Medical Director, UCSF-Mt. Zion ICU, Chief of Anesthesia, UCSF-Mt. Zion Hospital, San Francisco

James L. Zehnder, MD
Professor of Pathology and Medicine, Pathology Department, Stanford University School of Medicine, Stanford

RELACIÓN DE FÁRMACOS CONTROLADOS[1]

Lista I

(Todo uso no relacionado con la investigación es ilegal según la ley federal).

Flunitrazepam (Rohypnol)

Narcóticos:

Heroína y muchos narcóticos sintéticos no comercializados

Alucinógenos:

LSD

MDA, STP, DMT, DET, mescalina, peyote, bufotenina, ibogaína, psilocibina, fenciclidina (PCP; fármaco veterinario solamente)

Marihuana

Metacualona

Lista II

(No prescripciones telefónicas, no reemplazo)[2].

Opioides:

Opio: alcaloides del opio y alcaloides derivados de penantreno: codeína, morfina (Avinza, Kadian, MSContin, Roxanol), hidrocodona y combinaciones de hidrocodona (Zohidro ER, Hicodan, Vicodin, Lortab), hidromorfona (Dilaudid), oximorfona (Exalgo), oxicodina (dihidrocodeinona, un componente de Oxicontina, Percodan, Percocet, Roxicodone, Tylox)

Fármacos sintéticos autorizados: meperidina (Demerol), metadona, levorfanol (Levo-Dromoran), fentanilo (Duragesic, Actiq, Fentora), alfentanilo (Alfenta), sufentanilo (Sufenta), remifentanilo (Ultiva), tapentadol (Nycynta)

Estimulantes:

Hojas de coca y cocaína

Anfetaminas: complejo de anfetamina (Bifetamina), sales de anfetamina (Adderall), dextroanfetamina (Dexedrina, Procentra), lisdexanfetamina (Vivanse), Metanfetamina (Desoxin), Metilfenidato (Ritalin, Concerta, Metilin, Daytrana, Medadato), anteriormente en mezcla con fármacos controlados y no controlados

Cannabinoides:

Nabilona (Cesamet)

Depresores:

Amobarbital (Amytal)

Pentobarbital (Nembutal)

Secobarbital (Seconal)

Lista III

(La prescripción debe ser reescrita después de 6 meses o de 5 reemplazos).

Opioides:

Buprenorfina (Buprenex, Subutex)

Mezcla de la anterior Buprenorfina y Naloxona (Suboxone)

Los siguientes opiáceos en combinación con uno o más ingredientes activos no opiáceos, siempre que la cantidad no exceda la que se muestra:

Codeína y dihidrocodeína: sin exceder los 1 800 mg/dL o 90 mg/tableta u otra unidad de dosificación

Opio: 500 mg/dL o 25 mg/5 mL u otra unidad de dosificación (paregórica)

Estimulantes:

Benzfetamina (Regimex)

Fendimetrazina

Depresores:

Los barbitúricos de la lista II en mezclas con fármacos no controlados o en forma de dosificación en supositorio

Barbitúricos (butabarbital [Butisol], butalbital [Fiorinal])

Ketamina (Ketalar)

Cannabinoides:

Dronabinol (Marinol)

Esteroides anabólicos:

Fluoximesterona (Androxy), Metiltestosterona (Android, Testred), Oxandrolona (Oxandrin), Oximetolona (Androl-50),

Testosterona y sus ésteres (Androgel)

Lista IV

(La prescripción se debe reescribir después de 6 meses o de 5 reemplazos, difiere de la lista III con respecto a las sanciones por posesión ilegal).

Opiáceos:

Butorfanol (Stadol)

Difenoxina 1 mg + atropina 25 mcg (Motofen)

Pentazocina (Talwin)

Estimulantes:

Armodafinil (Nuvigil)

Dietilpropión (Tenuate) no en Estados Unidos

Modafinilo (Provigil)

Fentermina (Adipex-P)

Depresores:

Benzodiacepinas: Alprazolam (Xanax), Clordiazepóxido (Librium), Clobazam (Onfi), Clonazepam (Klonopin), Clorazepato (Tranxeno), Diazepam (Valium), Estazolam, Flurazepam (Dalmane), Lorazepam (Ativan), Midazolam (Versed), Oxazepam, Quazepam (Doral), Temazepam (Restoril), Triazolam (Halcion)

Carisoprodol (Soma)

Hidrato de cloral

Eszopiclona (Lunesta)

Lacosamida (Vimpat)

Meprobamato

Metohexital (Brevital)

Paraldehído, no en Estados Unidos

Fenobarbital

Tramadol (Ultram)

Zaleplón (Sonata)

Zolpidem (Ambien)

Lista V

(Como cualquier otro fármaco recetado no opiáceo).

Codeína: 200 mg/100 mL

Preparaciones de Difenoxina: 0.5 mg + 25 mcg atropina

Preparaciones de dihidrocodeína: 10 mg/100 mL

Difenoxilato (no más de 2.5 mg y no menos de 0.025 mg de atropina por unidad de dosificación, como en Lomotil)

Preparaciones de opio: 100 mg/100 mL

Pregabalina (Lyrica)

[1] Véase https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules.

[2] Las prescripciones de emergencia se pueden realizar por teléfono si se siguen en un plazo de 7 días con una receta escrita válida, con la anotación de que se realizó previamente por teléfono. La CMEA (Combat Methamphetamine Epidemic Act of 2005, Ley de Combate a la Metanfetamina Epidémica de 2005) establece regulaciones para las compras y ventas sin receta de efedrina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina.

CAPÍTULO 1

Introducción: la naturaleza de los fármacos y su desarrollo y regulación

Bertram G. Katzung, MD, PhD*

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 78 años es llevada al hospital por sospecha de sobredosis de ácido acetilsalicílico. Ha tomado ese fármaco durante muchos años para aliviar el dolor en las articulaciones sin incidentes, pero el año pasado comenzó a mostrar muchos signos de deterioro cognitivo. Su cuidador la encuentra confundida, hiperventilando y con vómitos. Encuentra un frasco vacío de tabletas de ácido acetilsalicílico y llama al 911.

En el servicio de urgencias se obtienen muestras de sangre venosa y arterial mientras se evalúa la vía aérea, la respiración y la circulación. Se inicia un goteo intravenoso (IV, *intravenous*) y se comienza la descontaminación gastrointestinal. Después de que se informan los resultados de gas en sangre, se administra bicarbonato de sodio por vía intravenosa. ¿Cuál es el propósito del bicarbonato de sodio?

La **farmacología** se puede definir como el estudio de sustancias que interactúan con los sistemas vivos a través de procesos químicos. Estas interacciones generalmente ocurren por la unión de la sustancia a las moléculas reguladoras y la activación o inhibición de los procesos corporales normales. Estas sustancias pueden ser productos químicos administrados para lograr un efecto terapéutico beneficioso en algún proceso que se desarrolla en el paciente o por sus efectos tóxicos en los procesos regulatorios en la infección del paciente por parásitos. Dichas aplicaciones terapéuticas pueden considerarse el desempeño apropiado de la **farmacología médica**, que a menudo se define como la ciencia sobre las sustancias utilizadas para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades. La **toxicología** es la rama de la farmacología que se ocupa de los efectos indeseables de los productos químicos en los sistemas vivos, desde las células individuales hasta los humanos y los ecosistemas complejos (véase figura 1-1). Lo relacionado con la naturaleza de los fármacos, sus propiedades físicas y sus interacciones con los sistemas biológicos se analiza en la parte I de este capítulo. Lo relativo al desarrollo de nuevos fármacos y su regulación por las agencias gubernamentales se expone en la parte II.

LA HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

En etapas prehistóricas los individuos sin duda reconocieron los efectos beneficiosos o tóxicos de muchas materias de origen vegetal y animal. Los primeros registros escritos enumeran remedios de muchos tipos, incluidos algunos que aún hoy se reconocen como medicamentos útiles. La mayoría, sin embargo, no tenían valor o eran realmente dañinos. En los últimos 1 500 años se hicieron intentos esporádicos para introducir métodos racionales en la medi-

* El autor agradece a Barry Berkowitz, PhD, por sus contribuciones en la segunda parte de este capítulo.

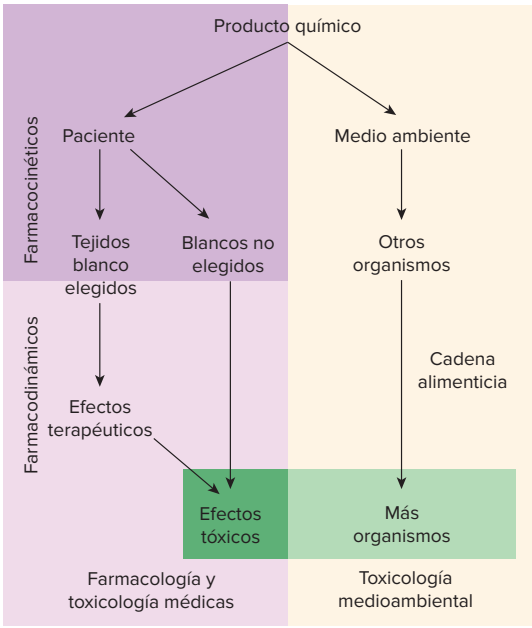


FIGURA 1-1 Principales áreas de estudio en farmacología. La acción de los productos químicos puede ser dividida en dos grandes campos. El primero (*lado izquierdo*) es aquel de la farmacología y la toxicología médicas, la cual está dirigida a la comprensión de la acción de los fármacos como productos químicos en los organismos individuales, especialmente en humanos y en animales domésticos. Se incluyen tanto los efectos beneficiosos como los efectos tóxicos. Los aspectos farmacocinéticos tienen que ver con la absorción, distribución y eliminación de fármacos. Los aspectos farmacodinámicos se ocupan de la acción de los productos químicos en el organismo. El segundo campo (*lado derecho*) se refiere a la toxicología medioambiental, la cual está relacionada con los efectos de los productos químicos en todos los organismos y su sobrevivencia en grupos y como especies.

cina, pero ninguno fue exitoso debido al predominio de sistemas de pensamiento ("escuelas") que pretendían explicar toda la biología y la enfermedad sin la necesidad de la experimentación y la observación. Estas escuelas promulgaron nociones extrañas como la idea de que la enfermedad era causada por excesos de bilis o sangre en el cuerpo, que las heridas podían curarse aplicando un ungüento al arma que causó la herida, y así sucesivamente.

A fines del siglo XVII la confianza en la observación y la experimentación comenzó a reemplazar a la teorización en fisiología y medicina clínicas. A medida que el valor de estos métodos en el estudio de la enfermedad se hizo evidente, los médicos de Gran Bretaña y del continente comenzaron a aplicarlos a los efectos de los fármacos tradicionales utilizados en sus propias prácticas. Así, la **materia médica** —la ciencia de la preparación de fármacos y sus usos médicos— comenzó a desarrollarse como precursora de la farmacología. Sin embargo, la comprensión real de los mecanismos de acción de los fármacos se vio obstaculizada por la ausencia de métodos para purificar los agentes activos de los materiales crudos que estaban disponibles y, aún más, por la falta de métodos para probar hipótesis sobre la naturaleza de las acciones de los fármacos.

A finales del siglo XVIII y principios del XIX, François Magendie y su alumno Claude Bernard comenzaron a desarrollar los métodos de la **fisiología** y la **farmacología experimentales**. Los avances en química y el posterior desarrollo de la fisiología en los siglos XVIII, XIX y principios del XX sentaron las bases necesarias para comprender cómo funcionan los fármacos a nivel de órganos y tejidos. Paradójicamente, los avances reales en farmacología básica durante este tiempo estuvieron acompañados por una explosión de afirmaciones no científicas de los fabricantes y comercializadores de "medicamentos patentados" sin valor. No fue hasta que los conceptos de terapéutica racional, especialmente la del **ensayo clínico controlado**, se reintrodujeron en medicina —solamente hace 60 años atrás— que se hizo posible la evaluación adecuada de las necesidades terapéuticas.

Alrededor de las décadas de los años 40 y 50 comenzó una gran expansión de los esfuerzos de investigación en todas las áreas de la biología. A medida que se introdujeron nuevos conceptos y nuevas técnicas se acumuló información sobre la acción del fármaco y el sustrato biológico de esa acción, el **receptor del fármaco**. Durante los últimos 60 años se introdujeron muchos grupos de fármacos, fundamentalmente nuevos y novedosos miembros de grupos antiguos. En las últimas cuatro décadas se ha visto un crecimiento aún más rápido de la información y la comprensión de las bases moleculares para la acción de fármacos. Se han identificado los mecanismos moleculares de acción de muchos fármacos y se han aislado numerosos receptores, caracterizados estructuralmente y clonados. De hecho, el uso de métodos de identificación de receptores (descritos en el capítulo 2) ha llevado al descubrimiento de muchos receptores huérfanos-receptores para los cuales no se ha descubierto un ligando y cuya función sólo puede suponerse. Los estudios del entorno molecular local de los receptores han demostrado que éstos y los efectores no funcionan de forma aislada sino que están fuertemente influenciados por otros receptores y por proteínas reguladoras complementarias.

La **farmacogenómica** (la relación de la composición genética del individuo con su respuesta a fármacos específicos) se está convirtiendo en una parte importante de la terapéutica (véase capítulo 5). La decodificación de los genomas de muchas especies, desde bacterias hasta humanos, ha llevado al reconocimiento de relaciones insospechadas entre las familias de receptores y las formas en que las proteínas receptoras han evolucionado. El descubrimiento de que pequeños segmentos de RNA pueden interferir con la síntesis de proteínas con una selectividad extrema ha llevado a la investigación de **pequeños RNA interferentes** (**siRNA**) y **micro-RNA (miRNA**) como agentes terapéuticos. De manera similar, las cadenas cortas de nucleótidos, llamadas **oligonucleótidos antisentido** (**ANO,** *antisense oligonucleotides*), sintetizadas para ser complementarias al RNA o al DNA naturales, pueden interferir con la lectura de los genes y la transcripción del RNA. Estos objetivos intracelulares pueden proporcionar la próxima gran ola de avances en terapéutica.

Desafortunadamente, la población que consume fármacos todavía está expuesta a grandes cantidades de información inexacta o no científica sobre los efectos farmacológicos de los productos químicos. Esto ha dado como resultado el uso irracional de innumerables remedios costosos, ineficaces y a veces dañinos y el crecimiento de una gran industria de "cuidado de salud alternativo".

Además, la manipulación del proceso legislativo en Estados Unidos ha permitido que muchas sustancias promocionadas para la salud, pero no específicamente como "fármacos", eviten cumplir con los estándares de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) descritos en la segunda parte de este capítulo. Por el contrario, la falta de comprensión

de los principios científicos básicos en biología y estadística y la ausencia de un pensamiento crítico sobre cuestiones de salud pública han conducido al rechazo de la ciencia médica por una parte de la población y a una tendencia común a suponer que todos los efectos adversos de los fármacos son resultado de la negligencia.

Los principios generales que el estudiante debe recordar son 1) que *todas* las sustancias pueden ser tóxicas en ciertas circunstancias; 2) que los productos químicos en productos botánicos (hierbas y extractos de plantas, "nutracéuticos") no son diferentes de los productos químicos en fármacos fabricados, excepto por la gran proporción de impurezas que se encuentran en productos botánicos, y 3) que todos los suplementos dietéticos y todas las terapias promovidas para mejorar la salud deben cumplir con los mismos estándares de eficacia y seguridad que los fármacos convencionales y las terapias médicas. Es decir, no debe existir una separación artificial entre la medicina científica y la medicina "alternativa" o "complementaria". Idealmente, todas las sustancias nutricionales y botánicas deben analizarse mediante los mismos tipos de ensayos controlados aleatorios (RCT, *randomized controlled trials*) que los compuestos sintéticos.

I. PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOLOGÍA

LA NATURALEZA DE LOS FÁRMACOS

En el sentido más general, un fármaco puede definirse como cualquier sustancia que provoca un cambio en la función biológica a través de sus acciones químicas. En la mayoría de los casos, la molécula del fármaco interactúa como un **agonista** (activador) o **antagonista** (inhibidor) con una molécula blanco específica que desempeña un papel regulador en el sistema biológico. Esta molécula objetivo se llama **receptor**. La naturaleza de los receptores se analiza con más detalle en el capítulo 2. En un número muy pequeño de casos, los fármacos conocidos como **antagonistas químicos** pueden interactuar directamente con otros fármacos, mientras que algunos fármacos (**agentes osmóticos**) interactúan casi exclusivamente con moléculas de agua. Los fármacos se pueden sintetizar dentro del cuerpo (p. ej., **hormonas**) o pueden ser sustancias químicas *no* sintetizadas en el cuerpo (es decir**, xenobióticos**). Los **venenos** son fármacos que tienen efectos casi exclusivamente dañinos. Sin embargo, Paracelso (1493-1541) afirmó que "la dosis produce el veneno", lo que significa que cualquier sustancia puede ser nociva si se toma en la dosis incorrecta. Las **toxinas** generalmente se definen como venenos de origen biológico, es decir, sintetizados por plantas o animales, en contraste con venenos inorgánicos como el plomo y el arsénico.

La naturaleza física de los fármacos

Para interactuar químicamente con su receptor, una molécula de fármaco debe tener el tamaño, la carga eléctrica, la forma y la composición atómica adecuados. Además, un fármaco a menudo se administra en un lugar distante de su sitio de acción previsto, por ejemplo, una píldora administrada por vía oral para aliviar un dolor de cabeza.

Por tanto, un fármaco útil debe tener las propiedades necesarias para ser transportado desde su sitio de administración a su sitio de acción. Finalmente, un fármaco práctico debe ser inactivado o excretado del cuerpo a una velocidad razonable para que su acción tenga la duración adecuada.

Los fármacos pueden ser sólidos a temperatura ambiente (p. ej., ácido acetilsalicílico, atropina), líquidos (p. ej., nicotina, etanol) o gaseosos (p. ej., óxido nitroso). Estos factores a menudo determinan la vía de administración más adecuada. Las vías de administración más comunes se describen en el capítulo 3, cuadro 3-3. Las diversas clases de compuestos orgánicos (carbohidratos, proteínas, lípidos y moléculas más pequeñas) están todas representadas en farmacología. Como se señaló anteriormente, los oligonucleótidos, en forma de pequeños segmentos de RNA, han entrado en ensayos clínicos y están en el umbral de la introducción en terapéutica.

Existe una cantidad de fármacos útiles o peligrosos que son elementos inorgánicos, por ejemplo, el litio, el hierro y los metales pesados. Muchos fármacos orgánicos son ácidos o bases débiles. Este hecho tiene implicaciones importantes para la forma en que son manejadas por el cuerpo, porque las diferencias de pH en los diversos compartimientos del cuerpo pueden alterar el grado de ionización de ácidos y bases débiles (véase el siguiente texto).

Tamaño del fármaco

El tamaño molecular de los fármacos varía desde muy pequeño (iones de litio, peso molecular [MW] 7) a muy grande (p. ej., alteplasa [t-PA], una proteína de MW 59 050). Sin embargo, la mayoría de los fármacos tienen pesos moleculares entre 100 y 1 000. El límite inferior de este rango estrecho probablemente esté determinado por los requisitos de especificidad de acción. Para tener un buen "ajuste" a un solo tipo de receptor, una molécula de fármaco debe ser lo suficientemente única en forma, carga y otras propiedades para evitar su unión a otros receptores. Para lograr tal unión selectiva, parece que una molécula debería tener en la mayoría de los casos al menos 100 MW de unidades de tamaño. El límite superior en peso molecular está determinado principalmente por el requerimiento de que los fármacos deben poder moverse dentro del cuerpo (p. ej., desde el sitio de administración hasta el sitio de acción). Los fármacos mucho más grandes que 1 000 MW no se difunden fácilmente entre los compartimientos del cuerpo (véase "Permeabilidad" en el siguiente texto). Por tanto, los fármacos muy grandes (generalmente proteínas) a menudo se deben administrar directamente en el compartimiento donde tienen su efecto. En el caso de la alteplasa, una enzima que disuelve coágulos, el fármaco se administra directamente en el compartimiento vascular por infusión intravenosa o intraarterial.

La reactividad de los fármacos y los enlaces de los receptores de fármacos

Los fármacos interactúan con los receptores por medio de fuerzas químicas o enlaces. Éstos son tres tipos principales: **covalente**, **electrostático** e **hidrofóbico**. Los enlaces covalentes son muy fuertes y en muchos casos no reversibles en condiciones biológicas. Por tanto, el enlace covalente formado entre el grupo acetilo del ácido acetilsalicílico (aspirina) y la ciclooxigenasa, su objetivo enzimático en las plaquetas, no se rompe fácilmente. El efecto bloqueador de la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico dura mucho tiempo después de que el ácido acetilsalicílico libre ha desaparecido del torrente sanguíneo (aproximadamente 15 minutos) y sólo se revierte mediante la síntesis de una nueva enzima en nuevas plaquetas, un proceso que lleva varios días. Otros ejemplos de fármacos formadores de enlaces covalentes altamente reactivos incluyen los agentes alquilantes de DNA usados en la quimioterapia del cáncer para interrumpir la división celular en el tumor.

La unión electrostática es mucho más común que los enlaces covalentes en las interacciones fármaco-receptor. Los enlaces electrostáticos varían desde los enlaces relativamente fuertes entre las moléculas iónicas cargadas permanentemente hasta los enlaces de hidrógeno más débiles y las interacciones dipolares inducidas muy débiles, como las fuerzas de Van der Waals y fenómenos similares. Los enlaces electrostáticos son más débiles que los enlaces covalentes.

Los enlaces hidrófobos suelen ser bastante débiles y probablemente sean importantes en las interacciones de fármacos altamente solubles en lípidos con los lípidos de las membranas celulares y quizás en la interacción de los fármacos con las paredes internas de los "receptáculos" del receptor.

La naturaleza específica de un enlace fármaco-receptor particular es de importancia menos práctica que los fármacos unidos a través de enlaces débiles a sus receptores, los cuales son generalmente más selectivos que los fármacos que se unen por medio de enlaces muy fuertes. Esto se debe a que los enlaces débiles requieren un ajuste muy preciso del fármaco a su receptor si se produce una interacción. Sólo unos pocos tipos de receptores pueden probablemente proporcionar un ajuste tan preciso para una estructura de fármaco particular. Por tanto, si quisiéramos diseñar un fármaco de acción corta altamente selectivo para un receptor particular, evitaríamos las moléculas altamente reactivas que forman enlaces covalentes y, en cambio, eligen una molécula que forme enlaces más débiles.

Sin embargo, algunas sustancias que son casi completamente inertes en el sentido químico tienen efectos farmacológicos significativos. Por ejemplo, el xenón, un gas "inerte", tiene efectos anestésicos a presiones elevadas.

Forma del fármaco

La forma de una molécula del fármaco debe ser tal que permita la unión a su sitio receptor a través de los enlaces que acabamos de describir. De manera óptima, la forma del fármaco es complementaria a la del sitio receptor de la misma manera que una llave es complementaria con una cerradura. Además, el fenómeno de **quiralidad (estereoisomerismo)** es tan común en biología que más de la mitad de todos los fármacos útiles son moléculas quirales; es decir, pueden existir como pares enantioméricos. Los fármacos con dos centros asimétricos tienen cuatro diastereómeros, por ejemplo, la efedrina, un fármaco simpaticomimético. En la mayoría de los casos, uno de estos enantiómeros es mucho más potente que su enantiómero de imagen especular, lo que refleja un mejor ajuste a la molécula receptora. Si uno imagina que el sitio del receptor es como un guante al que la molécula del fármaco debe ajustarse para producir su efecto, está claro por qué un fármaco "orientado hacia la izquierda" es más eficaz para unirse a un receptor izquierdo que su enantiómero "orientado a la derecha".

El enantiómero más activo en un tipo de sitio receptor puede no ser más activo en otro tipo de receptor, por ejemplo, un tipo que puede ser responsable de algún otro efecto. Por ejemplo, el carvedilol, un fármaco que interactúa con los adrenoceptores, tiene un solo centro quiral y, por tanto, dos enantiómeros (véase cuadro 1-1). Uno de estos enantiómeros, el isómero (*S*)(–), es un potente bloqueador de los betarreceptores. El isómero (*R*) (+) es 100 veces más débil en el betarreceptor. Sin embargo, los isómeros son aproximadamente equipotentes como bloqueadores de los alfarreceptores. La ketamina es un anestésico intravenoso. El enantiómero (+) es un anestésico más potente y es menos tóxico que el enantiómero (–). Desafortunadamente, el fármaco todavía se usa como la mezcla racémica.

CUADRO 1-1 Constantes de disociación (K_d) de los enantiómeros y racemato de carvedilol

Forma de carvedilol	Alfarreceptores (K_d, nmol/L[1]	Betarreceptores (K_d, nmol/L
R(+) enantiómero	14	45
S(−) enantiómero	16	0.4
R,*S*(±) enantiómero	11	0.9

[1] El K_d es la concentración para 50% de saturación del receptor y es inversamente proporcional a la afinidad del fármaco por los receptores.
Información tomada de Ruffolo RR, *et al.* The pharmacology of carvedilol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:S82.

Finalmente, debido a que las enzimas son por lo general estereoselectivas, un enantiómero de un fármaco a menudo es más susceptible que el otro a las enzimas metabolizadoras de fármacos. Como resultado, la duración de la acción de un enantiómero puede ser bastante diferente de la del otro. Del mismo modo, los transportadores de fármacos pueden ser estereoselectivos.

Desafortunadamente, la mayoría de los estudios de eficacia clínica y eliminación de fármacos en humanos se han llevado a cabo con mezclas racémicas de fármacos en lugar de con los enantiómeros separados. En la actualidad, sólo un pequeño porcentaje de los fármacos quirales utilizados clínicamente se comercializa como el isómero activo; el resto sólo está disponible como mezclas racémicas. Como resultado, la mayoría de los pacientes reciben dosis de fármacos, de los cuales 50% es menos activo o inactivo. Algunos medicamentos están actualmente disponibles tanto en forma de isómero racémico como en forma de isómero puro. Sin embargo, no se ha comprobado que la administración del enantiómero activo y puro disminuya los efectos adversos en relación con los producidos por formulaciones racémicas.

Diseño racional de fármacos

El diseño racional de fármacos implica la capacidad de predecir la estructura molecular apropiada de un fármaco sobre la base de la información sobre su receptor biológico. Hasta hace poco no se conocía ningún receptor con suficiente detalle como para permitir tal diseño de fármaco. En cambio, los medicamentos se desarrollaron a través de pruebas aleatorias de productos químicos o la modificación de fármacos que ya se sabían que tenían algún efecto. Sin embargo, la caracterización de muchos receptores durante las últimas tres décadas ha cambiado esta imagen. Algunos fármacos actualmente en uso se desarrollaron a través del diseño molecular basado en el conocimiento de la estructura tridimensional del sitio del receptor. Los programas informáticos ahora están disponibles en función de optimizar sistemáticamente las estructuras de los fármacos para adaptarse a los receptores conocidos. A medida que se conozca más sobre la estructura de los receptores, será más común el diseño racional de los fármacos.

Nomenclatura de los receptores

El éxito espectacular de las formas más novedosas y eficientes de identificar y caracterizar los receptores (véase capítulo 2) ha traído como resultado una variedad de sistemas diferentes, y a veces confusos, para nombrarlos. Esto a su vez ha conducido a una serie de sugerencias acerca de la aplicación de métodos más racionales para nombrar los receptores. El lector interesado en obtener más detalles puede informarse en relación con los esfuerzos de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR, *International Union of Pharmacology*) y el Comité de Nomenclatura y Clasificación de los

Medicamentos (reportado en varios números de *Pharmacological Reviews*, y en otros sitios) y en Alexander SP, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Overview. *Br J Pharmacol* 2015;172:5729. Los capítulos de este libro usan principalmente estas fuentes para nombrar receptores.

INTERACCIONES CUERPO-FÁRMACO

Las interacciones entre un fármaco y el cuerpo se dividen convenientemente en dos clases. Las acciones del fármaco en el cuerpo se denominan procesos **farmacodinámicos** (véase figura 1-1); los principios de la farmacodinámica se presentan con mayor detalle en el capítulo 2. Estas propiedades determinan el grupo en el que se clasifica el fármaco y desempeñan un papel principal a la hora de decidir si ese grupo es el tratamiento apropiado para un síntoma o enfermedad en particular. Las acciones del cuerpo sobre el fármaco se denominan procesos **farmacocinéticos** y se describen en los capítulos 3 y 4. Los procesos farmacocinéticos rigen la absorción, distribución y eliminación de fármacos y son de gran importancia práctica en la elección y administración de un fármaco particular para un paciente específico, por ejemplo, un paciente con una insuficiencia de la función renal. Los siguientes párrafos proporcionan una breve introducción a la farmacodinámica y la farmacocinética.

Principios farmacodinámicos

La mayoría de los fármacos debe unirse a un receptor para producir un efecto. Sin embargo, a nivel celular, la unión al fármaco es sólo el primero en una secuencia de pasos:

- Fármaco (D) + receptor-efector (R) → fármaco-receptor-complejo efector → efecto
- D + R → complejo fármaco-receptor → molécula efectora → efecto
- D + R → complejo D-R → activación de la molécula de acoplamiento → molécula efectora → efecto
- Inhibición del metabolismo del activador endógeno → aumento de la acción del activador en una molécula efectora → efecto incrementado

Tenga en cuenta que el cambio final en la función se logra mediante un mecanismo **efector**. El efector puede ser parte de la molécula receptora o puede ser una molécula separada. Una gran cantidad de receptores se comunican con sus efectores mediante el acoplamiento de moléculas, como se explica en el capítulo 2.

A. Tipos de interacciones fármaco-receptor

Los fármacos **agonistas** se unen y *activan* el receptor de alguna manera, lo que directa o indirectamente produce el efecto (véase figura 1-2A). La activación del receptor implica un cambio en la conformación en los casos que se han estudiado a nivel de estructura molecular. Algunos receptores incorporan un mecanismo efector en la misma molécula, de modo que la unión del fármaco provoca el efecto directamente, por ejemplo, la apertura de un canal iónico o la estimulación de la actividad enzimática. Otros receptores están unidos a través de una o más moléculas de acoplamiento intermedias a una molécula efectora separada. Los principales tipos de sistemas de acoplamiento del receptor de fármacos y receptores se analizan en el capítulo 2. Los fármacos **antagonistas farmacológicos**, al unirse a un receptor, compiten con otras moléculas y evitan su unión. Por ejemplo, los bloqueadores del receptor de acetilcolina, como la atropina, son antagonistas porque impiden el acceso de la acetilcolina y de fármacos agonistas similares al sitio del receptor de acetilcolina y estabilizan el receptor en su estado inactivo (o en algún estado distinto del estado activado por acetilcolina). Estos agentes reducen los efectos de la acetilcolina y las moléculas similares en el cuerpo (véase figura 1-2B), pero su acción puede superarse aumentando la dosis del agonista. Algunos antagonistas se unen muy estrechamente al sitio del receptor de una manera irreversible o pseudoirreversible y no pueden ser desplazados aumentando la concentración del agonista. Se dice que los fármacos que se unen a la misma molécula receptora pero no evitan la unión del agonista actúan **alostéricamente** y pueden potenciar (véase figura 1-2C) o inhibir (véase figura 1-2D) la acción de la molécula agonista. La inhibición alostérica generalmente no se supera aumentando la dosis del agonista.

B. Agonistas que inhiben sus moléculas de unión

Algunos fármacos imitan a los fármacos agonistas al inhibir las moléculas responsables de terminar la acción de un agonista endógeno. Por ejemplo, los *inhibidores* de la acetilcolinesterasa, al ralentizar la destrucción de la acetilcolina endógena, causan efectos colinomiméticos que se parecen mucho a las acciones de las moléculas *agonistas* de los colinoceptores, aunque los inhibidores de la colinesterasa no se unen o se unen sólo incidentalmente a los colinoceptores (véase capítulo 7). Debido a que amplifican los efectos de los ligandos agonistas liberados fisiológicamente, sus efectos a veces son más selectivos y menos tóxicos que los de los agonistas exógenos.

C. Agonistas, agonistas parciales y agonistas inversos

En la figura 1-3 se describe un modelo útil de interacción farmacorreceptor. Como se indicó, se postula que el receptor existe en la forma inactiva, no funcional (R_i) y en la forma activada (R_a). Las consideraciones termodinámicas indican que, incluso en ausencia de cualquier agonista, parte del grupo receptor debe existir en la forma R_a alguna vez y puede producir el mismo efecto fisiológico que la actividad inducida por el agonista. Este efecto, que ocurre en ausencia del agonista, se denomina **actividad constitutiva**. Los agonistas tienen una afinidad mucho mayor por la configuración R_a y la estabilizan, de modo que un gran porcentaje del conjunto total reside en la fracción R_a-D y produce un efecto relevante. El reconocimiento de la actividad constitutiva puede depender de la densidad del receptor, la concentración de moléculas de acoplamiento (si es un sistema acoplado) y la cantidad de efectores en el sistema.

Muchos fármacos agonistas, cuando se administran en concentraciones suficientes para saturar el conjunto de receptores, pueden activar sus sistemas de receptores en la mayor medida en que el sistema sea capaz; es decir, provocan un cambio de casi todo el conjunto de receptores al conjunto de R_a-D. Dichos fármacos se denominan **agonistas completos**. Otros fármacos, llamados **agonistas parciales** se unen a los mismos receptores y los activan de la misma manera, pero no provocan una respuesta tan significativa, sin importar cuán alta sea la concentración. En el modelo de la figura 1-3, los agonistas parciales no estabilizan la configuración de R_a de forma tan completa como los agonistas completos, de modo que existe una fracción significativa de receptores en el conjunto de R_i-D. Se dice que estos fármacos tienen baja **eficacia intrínseca**. Debido a que ocupan el receptor, los agonistas parciales también pueden evitar el acceso de los agonistas completos. Por tanto, el pindolol, un agonista parcial del betaadrenoceptor, puede actuar como un agonista (si no está presente un agonista completo) o como un antagonista (si está presente un agonista completo como la

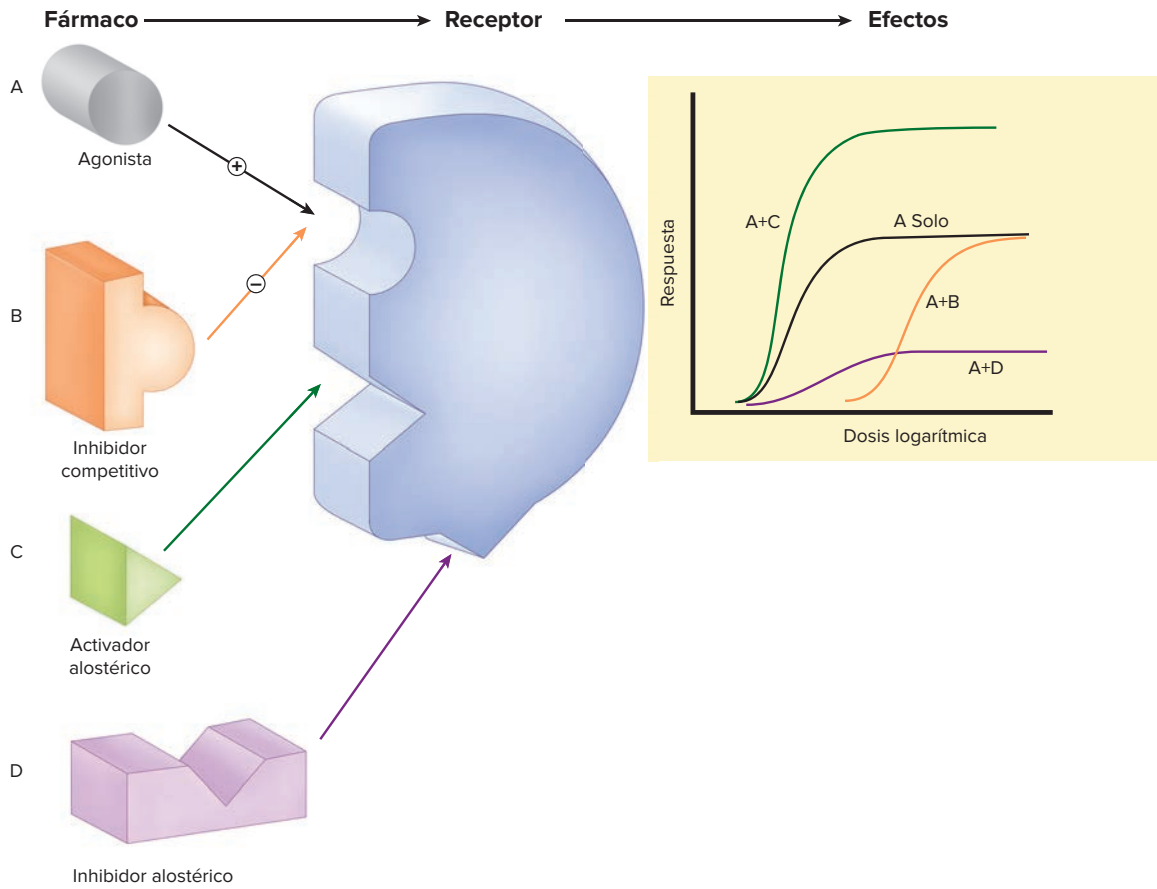


FIGURA 1-2 Los fármacos pueden interactuar con los receptores de varias maneras. Los efectos resultantes de estas interacciones están diagramados en las curvas dosis-respuesta a la derecha. Los fármacos que alteran la respuesta del agonista (**A**) pueden activar el sitio de unión del agonista, competir con el agonista (inhibidores competitivos, (**B**), o actuar en sitios separados (alostéricos), aumentando (**C**) o disminuyendo (**D**) la respuesta al agonista. Los activadores alostéricos (**C**) pueden aumentar la eficacia del agonista o su afinidad de unión. La curva que se muestra refleja un aumento en la eficacia; un incremento en la afinidad daría como resultado un desplazamiento hacia la izquierda de la curva.

adrenalina) (véase capítulo 2). La eficacia intrínseca es independiente de la afinidad (como se mide generalmente) por el receptor.

En el mismo modelo, la acción antagonista convencional puede explicarse como la fijación de las fracciones de R_i y R_a unidas al fármaco en las mismas cantidades relativas que en ausencia de cualquier medicamento. En esta situación, no se observará ningún cambio en la actividad, por lo que el fármaco parecerá no tener efecto. Sin embargo, la presencia del antagonista en el sitio del receptor bloqueará el acceso de los agonistas al receptor y evitará el efecto agonista habitual. Tal acción de bloqueo puede denominarse **antagonismo neutral**.

¿Qué sucederá si un fármaco tiene una afinidad mucho más fuerte por el R_i que por el estado R_a y estabiliza una amplia fracción en el grupo R_i-D? En este escenario, el fármaco reducirá cualquier actividad constitutiva, lo que trae como consecuencia efectos que son opuestos a los producidos por los agonistas convencionales en ese receptor. Dichos fármacos se denominan **agonistas inversos** (véase figura 1-3). Uno de los ejemplos mejor documentados de dicho sistema es el receptor de ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$, γ *aminobutyric acid*) (un canal de cloruro) en el sistema nervioso. Este receptor es activado por el transmisor endógeno GABA y provoca la inhibición de las células postsinápticas. Los agonistas exógenos convencionales como las benzodiacepinas también facilitan el sistema receptor-efector y causan la inhibición de tipo GABA con sedación como resultado terapéutico. Esta sedación puede revertirse mediante antagonistas neutrales convencionales, como flumazenil. Los agonistas inversos de este sistema receptor causan ansiedad y agitación, lo contrario de la sedación (véase capítulo 22). Se han encontrado agonistas inversos similares para los betarreceptores adrenérgicos, histamina H_1 y H_2, y otros sistemas de receptores.

D. Duración de la acción del fármaco

La terminación de la acción del fármaco puede ser el resultado de varios procesos. En algunos casos, el efecto se mantiene sólo mientras el fármaco ocupa el receptor, y la disociación del fármaco del receptor termina automáticamente el efecto. Sin embargo, en muchos casos, la acción puede persistir después de que el fármaco se haya disociado por alguna molécula de acoplamiento que todavía esté presente en forma activa. En el caso de fármacos que se unen covalentemente al sitio receptor, el efecto puede persistir hasta que se destruye el complejo fármaco-receptor y se sintetizan nuevos receptores o enzimas, como se explicó para el ácido acetilsalicílico. Además, muchos sistemas receptor-efector incorporan mecanismos de desensibilización para prevenir la activación excesiva cuando las moléculas agonistas continúan presentes durante largos periodos (véase capítulo 2 para obtener detalles adicionales).

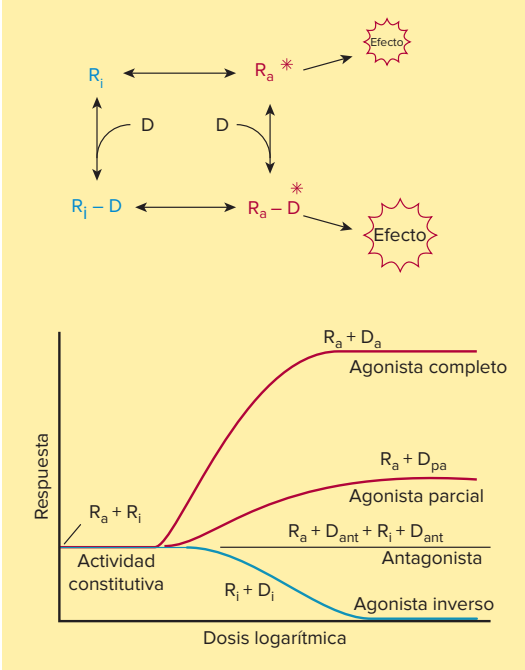


FIGURA 1-3 Un modelo de interacción fármaco-receptor. El receptor hipotético puede asumir dos conformaciones. En la conformación R_i es inactiva y no produce ningún efecto, incluso cuando se combina con una molécula de fármaco. En la conformación de R_a, el receptor puede activar mecanismos corriente abajo que producen un pequeño efecto observable, incluso en ausencia de fármaco (actividad constitutiva). En ausencia de fármacos, las dos isoformas están en equilibrio y se favorece la forma R_i. Los fármacos agonistas completos convencionales tienen una afinidad mucho mayor por la conformación de R_a, y la acción en masa favorece, por tanto, la formación del complejo R_a-D con un efecto observable mucho mayor. Los agonistas parciales tienen una afinidad intermedia por las formas R_i y R_a. Los antagonistas convencionales, de acuerdo con esta hipótesis, tienen la misma afinidad por ambas formas de receptor y mantienen el mismo nivel de actividad constitutiva. Los agonistas inversos, por otro lado, tienen una afinidad mucho mayor por la forma R_i, reducen la actividad constitutiva y pueden producir un resultado fisiológico contrastante.

E. Receptores y sitios de unión inertes

Para funcionar como un receptor, una molécula endógena debe ser **selectiva** al elegir ligandos (moléculas de fármaco) para unirse; y segundo, debe **cambiar su función** al unirse de tal forma que la función del sistema biológico (célula, tejido, etc.) se modifique. La característica de selectividad es necesaria para evitar la activación constante del receptor por la unión promiscua de muchos ligandos diferentes. La capacidad de cambiar la función es claramente necesaria si el ligando está para causar un efecto farmacológico. Sin embargo, el cuerpo contiene una amplia gama de moléculas que son capaces de unir fármacos, y no todas estas moléculas endógenas son reguladoras. La unión de un fármaco a una molécula no reguladora como la albúmina plasmática dará como resultado un cambio no detectable en la función del sistema biológico, por lo que esta molécula endógena puede denominarse como un **sitio de unión inerte**. Sin embargo, tal unión no es completamente insignificante porque afecta la distribución del fármaco dentro del cuerpo y determina la cantidad de fármaco libre en la circulación. Ambos factores son de importancia farmacocinética (véase capítulo 3).

Principios farmacocinéticos

En la terapéutica práctica, un fármaco debería ser capaz de alcanzar su sitio de acción previsto después de la administración por alguna vía conveniente. En muchos casos, la molécula de fármaco activa es suficientemente soluble en lípidos y estable para ser administrada como tal. En algunos casos, sin embargo, un producto químico precursor inactivo que se absorbe y distribuye fácilmente debe administrarse y luego convertirse en el fármaco activo mediante procesos biológicos, dentro del cuerpo. Tal precursor químico se llama **profármaco**.

Sólo en algunas situaciones es posible aplicar un fármaco directamente a su tejido blanco, por ejemplo, mediante la aplicación tópica de un agente antiinflamatorio a la piel inflamada o a la membrana mucosa. Con mucha frecuencia se administra un fármaco en un compartimiento corporal, por ejemplo, el intestino, y debe moverse a su sitio de acción en otro compartimiento, por ejemplo, el cerebro, en el caso de un fármaco anticonvulsivo. Esto requiere que el fármaco sea **absorbido** en la sangre desde su sitio de administración y **distribuido** a su sitio de acción, **penetrando** a través de las diversas barreras que separan estos compartimientos. Para que un fármaco administrado por vía oral produzca un efecto en el sistema nervioso central, estas barreras incluyen los tejidos que forman la pared del intestino, las paredes de los capilares que perfunden el intestino y la barrera hematoencefálica, las paredes de los capilares que perfunden el cerebro. Finalmente, después de producir su efecto, un fármaco debe ser **eliminado** a un ritmo razonable mediante la inactivación metabólica y la excreción del cuerpo o mediante una combinación de estos procesos.

A. Permeabilidad

La permeabilidad del fármaco se produce por varios mecanismos. La difusión pasiva en un medio acuoso o lipídico es común, pero los procesos activos desempeñan un papel en el movimiento de muchos fármacos, especialmente aquellos cuyas moléculas son demasiado grandes para difundirse fácilmente (véase figura 1-4). Los **vehículos** del fármaco pueden ser muy importantes para facilitar el transporte y la permeabilidad, por ejemplo, encapsulando el agente activo en liposomas y regulando la liberación, como en las preparaciones de liberación lenta. Se están investigando nuevos métodos para facilitar el transporte de fármacos uniéndolos a **nanopartículas**.

1. *Difusión acuosa:* La difusión acuosa ocurre dentro de los compartimientos acuosos más grandes del cuerpo (espacio intersticial, citosol, etc.) y a través de las uniones estrechas de la membrana epitelial y el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos a través de poros acuosos que —en algunos tejidos— permiten el paso de moléculas tan grandes como MW 20 000-30 000.* Véase figura 1-4A.

La difusión acuosa de las moléculas del fármaco suele estar condicionada por el gradiente de concentración del fármaco penetrante, un movimiento descendente descrito por la ley de Fick (véase a continuación). Las moléculas de fármaco que están unidas a proteí-

* Los capilares del cerebro, los testículos y algunos otros tejidos se caracterizan por la ausencia de poros que permiten la difusión acuosa. También pueden contener altas concentraciones de bombas de exportación de fármacos (bombas MDR, véase texto). Por tanto, estos tejidos son sitios protegidos o "santuarios" de muchos fármacos circulantes.

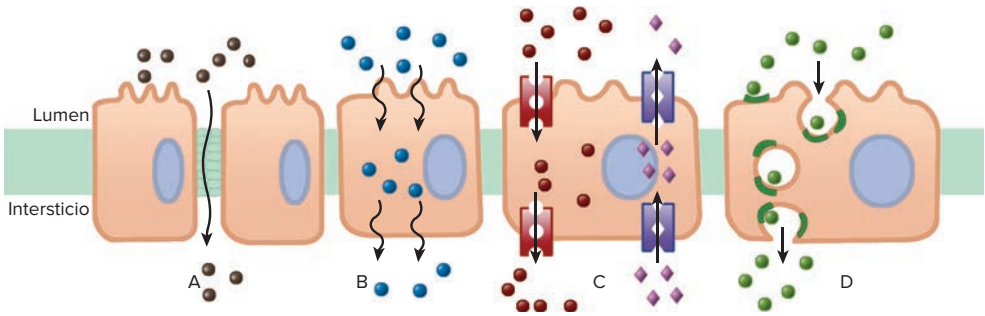


FIGURA 1-4 Mecanismos de permeabilidad del fármaco. Los fármacos pueden difundirse pasivamente a través de canales acuosos en las uniones intercelulares (p. ej., uniones estrechas, **A**) o a través de las membranas celulares lipídicas (**B**). Los transportadores pueden acarrear fármacos con las características apropiadas dentro o fuera de las células (**C**). Los fármacos muy impermeables también pueden unirse a receptores de superficie celular (sitios de unión oscura), ser englobados en una invaginación de la membrana celular (endocitosis) y luego ser liberados dentro de la célula o expulsados a través de vesículas limitadas a la membrana fuera de la célula hacia el espacio extracelular (exocitosis, **D**).

nas plasmáticas grandes (p. ej., albúmina) no penetran en la mayoría de los poros acuosos vasculares. Si el fármaco está cargado, su flujo también está influenciado por campos eléctricos (p. ej., el potencial de membrana y, en partes de la nefrona, el potencial transtubular).

2. *Difusión de lípidos:* La difusión de lípidos es el factor limitante más importante para la permeabilidad del fármaco debido a la gran cantidad de barreras lipídicas que separan los compartimientos del cuerpo. Debido a que estas barreras lipídicas separan los compartimientos acuosos, el lípido, el **coeficiente de partición acuoso** de un fármaco determina la facilidad con que la molécula se mueve entre los medios acuosos y los lípidos. En el caso de ácidos y bases débiles (que ganan o pierden protones portadores de carga eléctrica, dependiendo del pH), la capacidad de pasar de acuoso a lípido o viceversa varía con el pH del medio, debido a que las moléculas cargadas atraen moléculas de agua. La relación de la forma soluble en lípidos a la forma soluble en agua para un ácido débil o una base débil se expresa mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch (descrita en el siguiente texto). Véase figura 1-4B.

3. *Transportadores especiales:* Existen moléculas transportadoras especiales para muchas sustancias que son importantes para la función celular y son demasiado grandes o demasiado insolubles en los lípidos para difundirse pasivamente a través de las membranas, por ejemplo, péptidos, aminoácidos y glucosa. Estos transportadores producen movimiento mediante el transporte activo o la difusión facilitada y, a diferencia de la difusión pasiva, son selectivos, saturables e inhibitorios. Debido a que muchos fármacos son o se parecen a estos péptidos, aminoácidos o azúcares naturales, pueden usar estos transportadores para atravesar las membranas. Véase figura 1-4C.

Muchas células también contienen transportadores de membrana menos selectivos que están especializados para expulsar moléculas extrañas. Una gran familia de transportadores de este tipo se une al trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y se denomina familia ABC (casete de unión al ATP). Esta familia incluye la **P-glicoproteína** o el **transportador de resistencia a múltiples fármacos tipo 1** (**MDR1,** *multidrug resistance type 1*) que se encuentra en el cerebro, los testículos y otros tejidos, y en algunas células neoplásicas resistentes a los medicamentos (véase cuadro 1-2). Las moléculas de transporte similares de la familia ABC, los transportadores de **proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos** (**MRP,** *multidrug resistance-associated protein*), desempeñan un papel importante en la excreción de algunos fármacos o sus metabolitos en la orina y la bilis, y en la resistencia de algunos tumores a los fármacos quimioterapéuticos. Se han identificado otras familias de transportadores que no se unen al ATP pero usan gradientes de iones para impulsar el transporte. Algunos de éstos (la familia de transportadores de soluto [SLC, *solute carrier*]) son particularmente importantes en la captación de neurotransmisores a través de las membranas de las terminaciones nerviosas. Los últimos transportadores se analizan con más detalle en el capítulo 6.

CUADRO 1-2 Algunas moléculas de transporte importantes en farmacología

Transportador	Función fisiológica	Importancia farmacológica
NET	Recaptación de la norepinefrina en la sinapsis	Blanco de la cocaína y algunos antidepresivos tricíclicos
SERT	Recaptación de serotonina en la sinapsis	Blanco de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y algunos antidepresivos tricíclicos
VMAT	Transporte de dopamina y adrenalina en vesículas adrenérgicas en terminaciones nerviosas	Blanco de reserpina y tetrabenazina
MDR1	Transporte de muchos xenobióticos fuera de las células	El aumento de la expresión confiere resistencia a ciertos fármacos contra el cáncer; la inhibición aumenta los niveles sanguíneos de digoxina
MRP1	Secreción de leucotrienos	Confiere resistencia a ciertos fármacos anticancerígenos y antifúngicos

MDR1: proteína de resistencia a múltiples fármacos 1; MRP1: proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 1; NET: transportador de norepinefrina; SERT: transportador de recaptación de serotonina; VMAT: transportador de monoaminas vesiculares.

4. Endocitosis y exocitosis: Unas pocas sustancias son tan grandes o impermeables que pueden entrar en las células sólo por endocitosis, el proceso por el cual la sustancia se une a un receptor de la superficie celular, es englobada en una invaginación de la membrana celular y transportada a la célula pellizcando la vesícula recién formada dentro de la membrana. La sustancia se puede liberar en el citosol por descomposición de la membrana de la vesícula, véase figura 1-4D. Este proceso es responsable del transporte de vitamina B_{12}, complejizada con una proteína de unión (factor intrínseco) a través de la pared del intestino hacia la sangre. De forma similar, el hierro se transporta a los precursores de glóbulos rojos sintetizadores de hemoglobina en asociación con la proteína transferrina. Los receptores específicos para las proteínas de unión deben estar presentes para que este proceso funcione.

El proceso inverso (exocitosis) es responsable de la secreción de muchas sustancias de las células. Por ejemplo, muchas sustancias neurotransmisoras son almacenadas en vesículas unidas a la membrana en las terminaciones nerviosas para protegerlas de la destrucción metabólica en el citoplasma. La activación apropiada de la terminación del nervio provoca la fusión de la vesícula de almacenamiento con la membrana celular y la expulsión de su contenido al espacio extracelular (véase capítulo 6).

B. Ley de difusión de Fick

El flujo pasivo de moléculas en un gradiente de concentración viene dado por la ley de Fick:

$$\text{Flujo (moléculas por unidad de tiempo)} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{Área} \times \text{Coeficiente de permeabilidad}}{\text{Densidad}}$$

donde C_1 es la concentración más alta, C_2 es la concentración más baja, el área es el de la sección transversal de la vía de difusión, el coeficiente de permeabilidad es una medida de la movilidad de las moléculas del fármaco en el medio de la vía de difusión y la densidad es la longitud de la vía de difusión. En el caso de la difusión de lípidos, el lípido: el coeficiente de partición acuoso es un determinante principal de la movilidad del fármaco porque determina con qué facilidad el fármaco entra en la membrana lipídica desde el medio acuoso.

C. Ionización de ácidos débiles y bases débiles; la ecuación de Henderson-Hasselbalch

La carga electrostática de una molécula ionizada atrae los dipolos de agua y da como resultado un complejo polar, relativamente soluble en agua e insoluble en lípidos. Debido a que la difusión de los lípidos depende de una solubilidad lipídica relativamente alta, la ionización de los fármacos puede reducir notablemente su capacidad de penetrar en las membranas. Un porcentaje muy grande de los fármacos en uso son ácidos débiles o bases débiles; el cuadro 1-3 enumera algunos ejemplos. Para los fármacos, un ácido débil se define mejor como una molécula neutra que puede disociarse de manera reversible en un anión (una molécula con carga negativa) y un protón (un ion de hidrógeno). Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico se disocia de la siguiente manera:

$$\underset{\text{Ácido acetilsalicílico neutral}}{C_8H_7O_2COOH} \rightleftharpoons \underset{\text{Anión de ácido acetilsalicílico}}{C_8H_7O_2COO^-} + \underset{\text{Protón}}{H^+}$$

Una base débil se puede definir como una molécula neutra que puede formar un catión (una molécula con carga positiva) al combinarse con un protón. Por ejemplo, la pirimetamina, un fármaco antipalúdico, se somete al siguiente proceso de asociación-disociación:

$$\underset{\text{Catión de piripetamina}}{C_{12}H_{11}ClN_3NH_3^+} \rightleftharpoons \underset{\text{Piripetamina neutral}}{C_{12}H_{11}ClN_3NH_2} + \underset{\text{Protón}}{H^+}$$

Tenga en cuenta que la forma protonada de un ácido débil es la forma neutra, más soluble en lípidos, mientras que la forma deprotonada de una base débil es la forma neutra. La Ley de acción de masas requiere que estas reacciones se muevan hacia la izquierda en un ambiente ácido (pH bajo, protones en exceso disponibles) y hacia la derecha en un ambiente alcalino. La ecuación de Henderson-Hasselbalch explica la relación de ácido débil protonado a no protonado o base débil con el pK_a de la molécula y el pH del medio de la siguiente manera:

$$\text{Logaritmo} \frac{\text{(Protonada)}}{\text{(Deprotonada)}} = pk_a - PH$$

Esta ecuación se aplica tanto a los fármacos ácidos como a los básicos. La inspección confirma que cuanto menor sea el pH en relación con el pK_a, mayor será la fracción del fármaco en la forma protonada. Debido a que la forma descargada es la más soluble en lípidos, más de un ácido débil estará en la forma soluble en lípidos a pH ácido, mientras que más de un fármaco básico estará en la forma soluble en lípidos a pH alcalino.

La aplicación de este principio se realiza en la manipulación de la excreción de fármacos por el riñón (véase estudio de caso). Casi todos los fármacos se filtran en el glomérulo. Si un fármaco se encuentra en una forma soluble en lípidos durante su paso por el túbulo renal, una fracción significativa se reabsorberá por simple difusión pasiva. Si el objetivo es acelerar la excreción del fármaco (p. ej., en un caso de sobredosis de fármacos), es importante evitar su reabsorción del túbulo. Esto a menudo se puede lograr ajustando el pH de la orina para asegurarse de que la mayor parte del fármaco esté en estado ionizado, como se muestra en la figura 1-5. Como resultado de este efecto de división, el fármaco queda "atrapado" en la orina. Por tanto, los ácidos débiles generalmente se excretan más rápido en la orina alcalina; las bases débiles generalmente se excretan más rápido en la orina ácida. Otros fluidos corporales en los cuales las diferencias del pH de la sangre pueden causar atrapamiento o reabsorción son los contenidos del estómago (pH normal 1.9-3) y del intestino delgado (pH 7.5-8), leche materna (pH 6.4-7.6), humor acuoso (pH 6.4-7.5) y secreciones vaginales y prostáticas (pH 3.5-7).

Como se indica en el cuadro 1-3, una gran cantidad de fármacos son bases débiles. La mayoría de estas bases son moléculas que contienen aminas. El nitrógeno de una amina neutra tiene tres átomos asociados a él, más un par de electrones no compartidos (consulte la página siguiente). Los tres átomos pueden consistir en un carbono o una cadena de átomos de carbono (designada "R") y dos hidrógenos (una **amina primaria**), dos carbonos y un hidrógeno (una **amina secundaria**) o tres átomos de carbono (una **amina terciaria**). Cada una de estas tres formas puede unir de manera reversible un protón con los electrones no compartidos. Algunos fármacos tienen un cuarto enlace carbono-nitrógeno; éstas son **aminas cuaternarias**. Sin embargo, la amina cuaternaria está permanente-

CUADRO 1-3 Constantes de ionización de algunos fármacos comunes

Fármaco	pk_a[1]	Fármaco	pK_a[1]	Fármaco	pK_a[1]
Ácidos débiles		**Bases débiles**		**Bases débiles (*continuación*)**	
Acetaminofeno	9.5	Adrenalina	8.7	Fisostigmina	7.9, 1.8[2]
Acetazolamida	7.2	Albuterol (salbutamol)	9.3	Flufenazina	8.0, 3.9[2]
Ácido acetilsalicílico	3.5	Alopurinol	9.4, 12.3[2]	Hidralazina	7.1
Ácido etacrínico	2.5	Alprenolol	9.6	Imipramina	9.5
Ácido salicílico	3.0	Amilorida	8.7	Isoproterenol	8.6
Ampicilina	2.5	Amiodarona	6.6	Lidocaína	7.9
Ciprofloxacina	6.1, 8.7[2]	Anfetamina	9.8	Metadona	8.4
Clorotiazida	6.8, 9.4[2]	Atropina	9.7	Metanfetamina	10.0
Clorpropamida	5.0	Bupivacaína	8.1	Metaraminol	8.6
Cromolín	2.0	Ciclizina	8.2	Metildopa	10.6
Fenitoína	8.3	Clonidina	8.3	Metoprolol	9.8
Fenobarbital	7.4	Clordiazepóxido	4.6	Morfina	7.9
Furosemida	3.9	Clorfeniramina	9.2	Nicotina	7.9, 3.1[2]
Ibuprofeno	4.4, 5.2[2]	Cloroquina	10.8, 8.4	Noradrenalina	8.6
Levodopa	2.3	Clorpromazina	9.3	Pentazocina	7.9
Metildopa	2.2, 9.2[2]	Cocaína	8.5	Pilocarpina	6.9, 1.4[2]
Metotrexato	4.8	Codeína	8.2	Pindolol	8.6
Penicilamina	1.8	Desipramina	10.2	Pirimetamina	7.0-7.3[3]
Pentobarbital	8.1	Diazepam	3.0	Procaína	9.0
Propiltiouracilo	8.3	Difenhidramina	8.8	Procainamida	9.2
Sulfadiazina	6.5	Difenoxilato	7.1	Prometazina	9.1
Sulfapiridina	8.4	Efedrina	9.6	Propranolol	9.4
Teofilina	8.8	Ergotamina	6.3	Pseudoefedrina	9.8
Tolbutamida	5.3	Escopolamina	8.1	Quinidina	8.5, 4.4[2]
Warfarina	5.0	Estricnina	8.0, 2.3[2]	Terbutalina	10.1
		Fenilefrina	9.8	Tioridazina	9.5

[1] El pK_a es ese pH al cual las concentraciones de las formas ionizadas y no ionizadas son iguales.
[2] Más de un grupo ionizable.
[3] Punto isoeléctrico.

mente cargada y no tiene electrones no compartidos con los que unir de forma reversible un protón. Por tanto, las aminas primarias, secundarias y terciarias pueden experimentar protonación reversible y variar su solubilidad en lípidos con pH, pero las aminas cuaternarias siempre están en la forma cargada pobre en lípidos.

Primaria	Secundaria	Terciaria	Cuaternaria
H	R	R	R
R N	R N	R N	R N^+ R
H	H	R	R

GRUPOS DE FÁRMACOS

Aprender cada hecho pertinente sobre cada uno de los cientos de fármacos mencionados en este libro sería un objetivo poco práctico y, afortunadamente, es innecesario. Casi todos los varios miles de fármacos actualmente disponibles se pueden organizar en alrededor de 70 grupos. Muchos de los fármacos dentro de cada grupo son muy similares en acciones farmacodinámicas y también en sus propiedades farmacocinéticas. Para la mayoría de los grupos se pueden identificar uno o dos **fármacos prototipo** que tipifican las características más importantes del grupo. Esto permite la clasificación de otros fármacos importantes en el grupo como variantes del prototipo, de modo que sólo el prototipo debe aprenderse en detalle y, para los fármacos restantes, sólo las diferencias con el prototipo.

II. DESARROLLO Y REGULACIÓN DE FÁRMACOS

Un fármaco verdaderamente nuevo (que no imita simplemente la estructura y la acción de los fármacos previamente disponibles) requiere el descubrimiento de un nuevo *objetivo* farmacológico, es decir, el proceso fisiopatológico o el sustrato de una enfermedad. Tales descubrimientos se realizan generalmente en instituciones del sector público (universidades e institutos de investigación), y las moléculas que tienen efectos beneficiosos sobre dichos objetivos a menudo se descubren en los mismos laboratorios. Sin embargo, el *desarrollo* de nuevos fármacos por lo general se lleva a cabo en laboratorios industriales porque la optimización de una clase de nuevos medicamentos requiere una minuciosa y costosa investigación química, farmacológica y toxicológica. De hecho, gran parte del avance reciente en la aplicación de fármacos a los problemas de enfermedades se puede atribuir a la industria farmacéutica, incluidas las "grandes farmacéuticas", las corporaciones multimillonarias que se especializan en el desarrollo y comercialización de fármacos. Estas empresas son especialmente hábiles en la traducción de los hallazgos básicos en avances terapéuticos exitosos y "éxitos

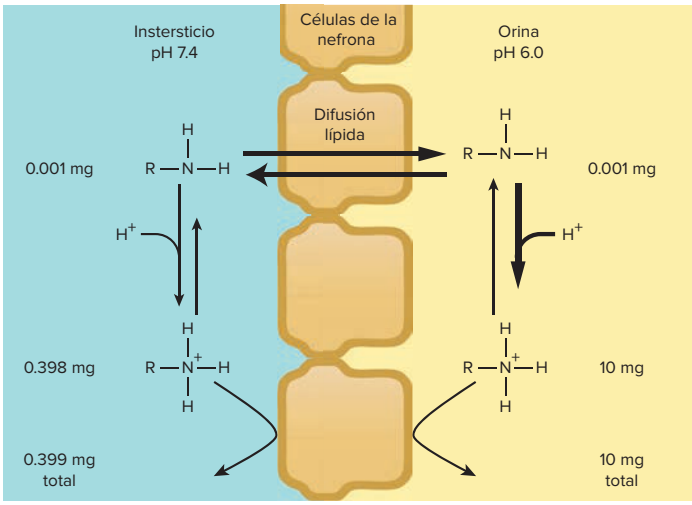


FIGURA 1-5 Atrapamiento de una base débil (metanfetamina) en la orina cuando ésta es más ácida que la sangre. En el caso hipotético ilustrado, la forma descargable difusora del fármaco se ha equilibrado a través de la membrana, pero la concentración total (cargada más descargada) en la orina (más de 10 mg) es 25 veces mayor que en la sangre (0.4 mg).

de ventas" con fines de lucro (véase http: //www.pharmacytimes.com/news/10-best-selling-brand-name-drugs-in-2015/).

Tales avances tienen un precio; sin embargo, el ascenso en el costo de los fármacos se ha convertido en un factor importante en el aumento inflacionario del costo de la atención de la salud. El desarrollo de nuevos fármacos es enormemente costoso, y existe una considerable controversia en torno a los precios de los fármacos. Los críticos afirman que los costos de desarrollo y comercialización están enormemente inflados por las actividades de comercialización, publicidad y otros esfuerzos de promoción, que pueden consumir tanto como 25% o más del presupuesto de una empresa. Además, los márgenes de beneficio para las grandes farmacéuticas son relativamente altos. Se han reportado escándalos recientes en los precios de los medicamentos en los que una compañía más pequeña ha adquirido el derecho a un fármaco más antiguo y establecido, y el precio ha aumentado varios cientos o varios miles por cientos. Este "aumento de precios" ha provocado la indignación pública y ha atraído la atención de las autoridades reguladoras, lo que puede dar lugar a mecanismos de fijación de precios más legítimos y racionales. Finalmente, los sistemas de precios para muchos fármacos varían dramáticamente de un país a otro e incluso dentro de un mismo país, donde las grandes organizaciones pueden negociar precios favorables y los pequeños no. Algunos países ya han abordado estas inequidades, y parece probable que todos los países tengan que hacerlo durante las próximas décadas.

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

El desarrollo de un nuevo fármaco por lo general comienza con el descubrimiento o la síntesis de un nuevo compuesto farmacológico potencial o la elucidación de un nuevo objetivo farmacológico. Después de que una nueva molécula de fármaco se sintetiza o se extrae de una fuente natural, los pasos posteriores buscan una comprensión de las interacciones del fármaco con sus blancos biológicos. La aplicación repetida de este enfoque conduce a la síntesis de compuestos relacionados con mayor eficacia, potencia y selectividad (véase figura 1-6). En Estados Unidos, la seguridad y la eficacia de los fármacos deben establecerse antes de que la comercialización pueda llevarse a cabo legalmente. Además de los estudios *in vitro*, los efectos biológicos relevantes, el metabolismo del fármaco, los perfiles farmacocinéticos y la seguridad relativa del fármaco deben caracterizarse *in vivo* en los animales antes de que se puedan iniciar los ensayos con fármacos en humanos. Con la aprobación regulatoria, las pruebas en humanos pueden continuar (generalmente en tres fases) antes de considerar la aprobación del fármaco para uso general. Una cuarta fase de recopilación de información y monitoreo de seguridad es cada vez más importante y sigue después de la aprobación para su comercialización. Una vez aprobados, la mayoría de los fármacos estarán disponibles para su uso por parte de un profesional autorizado. Los fármacos altamente tóxicos que se consideran valiosos en enfermedades mortales pueden ser aprobados para uso restringido por profesionales que han recibido capacitación especial en su uso y que mantienen registros detallados.

DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

La mayoría de los nuevos fármacos o productos farmacéuticos se descubren o desarrollan a través de los siguientes enfoques: 1) detección de la actividad biológica de un gran número de productos naturales, bancos de entidades químicas previamente descubiertas o grandes bancos de datos de péptidos, ácidos nucleicos y otras moléculas orgánicas; 2) modificación química de una molécula activa conocida, que da como resultado un análogo "yo también"; 3) identificación o elucidación de un nuevo objetivo farmacológico, y 4) diseño racional de una nueva molécula basada en la comprensión de los mecanismos biológicos y la estructura del receptor del fármaco. Los pasos 3) y 4) a menudo se llevan a cabo en laboratorios de investigación académica y es más probable que conduzcan a fármacos revolucionarios, pero los costos de los pasos 1) y 2) generalmente garantizan que la industria los lleve a cabo. Una vez que se ha identificado un nuevo objetivo farmacológico o una molécula prometedora, comienza el proceso de pasar del laboratorio de ciencias básicas a la clínica. Esta **investigación traslacional** implica los pasos preclínicos y clínicos, que se describen a continuación.

Si bien los ensayos clínicos en humanos sólo se requieren para el uso de medicamentos en ellos, todos los demás pasos descritos se aplican tanto a fármacos para animales como para tratar enfermedades humanas.

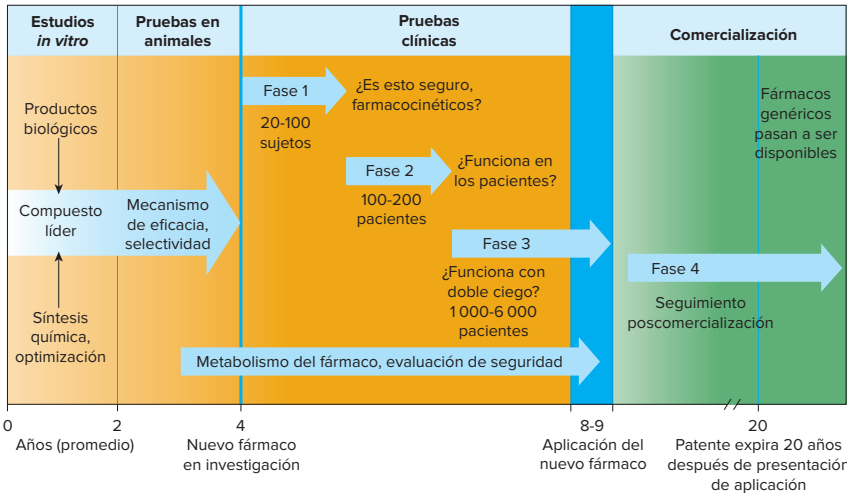


FIGURA 1-6 El proceso de desarrollo y prueba requerido para llevar un fármaco al mercado en Estados Unidos. Algunos de los requisitos pueden ser diferentes para los fármacos utilizados en enfermedades potencialmente mortales (véase texto).

Evaluación de fármacos

La evaluación de fármacos implica una variedad de ensayos a nivel molecular, celular, de órganos y de animales completos para definir el **perfil farmacológico**, es decir, la actividad y la selectividad del fármaco. El tipo y la cantidad de pruebas de evaluación iniciales dependen del objetivo farmacológico y terapéutico. Por ejemplo, los fármacos antiinfecciosos se prueban contra una variedad de organismos infecciosos, algunos de los cuales son resistentes a agentes estándares; los fármacos hipoglucemiantes se prueban por su capacidad de reducir el azúcar en la sangre, etcétera.

La molécula también se estudia para una amplia gama de otras acciones para determinar el mecanismo de acción y la selectividad del fármaco. Esto puede revelar los efectos tóxicos esperados e inesperados. Ocasionalmente, un observador cuidadoso descubre fortuitamente una acción terapéutica inesperada; por ejemplo, la era de los modernos diuréticos se inició con la observación de que ciertas sulfonamidas antimicrobianas causaban acidosis metabólica. La selección de compuestos para el desarrollo se lleva a cabo de manera más eficiente en modelos animales de enfermedades humanas. Donde existen buenos modelos preclínicos predictivos (p. ej., infección, hipertensión o enfermedad trombótica), generalmente tenemos fármacos buenos o excelentes. Los buenos fármacos, inclusive con mejorías innovadoras, son notablemente insuficientes y lentos para las enfermedades para las cuales los modelos preclínicos son deficientes o aún no están disponibles, por ejemplo, el autismo y la enfermedad de Alzheimer.

A nivel molecular, el compuesto será evaluado para determinar su actividad en el blanco; por ejemplo, la afinidad de unión al receptor hacia las membranas de las células contiene los receptores animales homólogos (o si es posible en los receptores humanos clonados). Las primeras investigaciones se harían para predecir efectos que podrían causar más tarde metabolismos farmacológicos indeseables o complicaciones toxicológicas. Por ejemplo, estudios en las enzimas hepáticas del citocromo P 450 podrían realizarse para determinar si la molécula de interés es probablemente un sustrato o un inhibidor de estas enzimas o es útil para alterar el metabolismo de otros fármacos.

Los efectos sobre la función celular determinan si el fármaco es un agonista, un agonista parcial, un agonista inverso o un antagonista de los receptores relevantes. Los tejidos aislados se usarían para caracterizar la actividad farmacológica y la selectividad del nuevo compuesto en comparación con los compuestos de referencia. La comparación con otros fármacos también se llevaría a cabo en una variedad de estudios *in vivo*. En cada paso de este proceso, el compuesto debería cumplir con criterios específicos de rendimiento y selectividad para ser llevado más allá.

En general, los estudios en animales son necesarios para determinar el efecto del fármaco en los sistemas de órganos y modelos de enfermedades. Los estudios de las funciones cardiovasculares y renales de nuevos fármacos generalmente se realizan primero en animales en estado normal. Luego se realizan estudios sobre modelos de enfermedad, si están disponibles. Para un fármaco antihipertensivo candidato, los animales con hipertensión se tratarían para ver si la presión arterial se reduce de una manera relacionada con la dosis y para caracterizar otros efectos del compuesto. Se recopilarán pruebas sobre la duración de la acción y la eficacia después de la administración oral y parenteral. Si el agente poseía actividad útil, se estudiaría más a fondo por posibles efectos adversos sobre otros órganos, incluidos los sistemas respiratorio, gastrointestinal, renal, endocrino y del sistema nervioso central.

Estos estudios pueden sugerir la necesidad de una modificación química adicional (optimización de compuestos) para lograr propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas más deseables. Por ejemplo, los estudios de administración oral podrían mostrar que el fármaco se absorbió poco o se metabolizó rápidamente en el hígado; la modificación para mejorar la biodisponibilidad puede estar indicada. Si el fármaco debía administrarse a largo plazo, se realizaría una evaluación del desarrollo de la tolerancia. Para los fármacos relacionados o que tienen mecanismos de acción similares a aquellos sobre los que se sabe causan dependencia física o psicológica en los humanos, también se estudiaría la capacidad de causar dependencia en los animales. Las interacciones farmacológicas serían examinadas.

El resultado deseado de este procedimiento de evaluación (que puede tener que repetirse varias veces con los congéneres de la molécula original) es un **compuesto líder**, es decir, un candidato principal para un nuevo fármaco exitoso. Se presentaría una solicitud de patente para un nuevo compuesto (una composición de patente de materia) que sea eficaz, o para un uso terapéutico nuevo y

no obvio (una patente de uso) para una entidad química previamente conocida.

PRUEBAS PRECLÍNICAS DE SEGURIDAD Y TOXICIDAD

Todos los productos químicos son tóxicos en los individuos en determinadas dosis. Los fármacos candidatos que rebasan los procedimientos de evaluación inicial deben monitorearse cuidadosamente para detectar posibles riesgos antes y durante las pruebas clínicas. Dependiendo del uso propuesto del fármaco, la prueba de toxicidad preclínica incluye la mayoría o la totalidad de los procedimientos que se muestran en el cuadro 1-4. Aunque ningún producto químico puede certificarse como completamente "seguro" (sin riesgo), el objetivo es estimar el riesgo asociado con la exposición al fármaco candidato y considerarlo en el contexto de las necesidades terapéuticas y la duración probable del consumo del fármaco.

Los objetivos de los estudios de toxicidad preclínica incluyen la identificación de toxicidades potenciales para el ser humano, el diseño de pruebas para definir con mayor precisión los mecanismos tóxicos y la predicción de las toxicidades más relevantes para ser monitoreados en los ensayos clínicos. Además de los estudios que se muestran en el cuadro 1-4, son recomendables varias estimaciones cuantitativas. Éstos incluyen la **dosis sin efecto**: la dosis máxima a la que no se observa un efecto tóxico específico; la **dosis letal mínima**: la dosis más pequeña que se observa para matar a cualquier animal de experimentación, y, si es necesario, la **dosis letal media** (**LD_{50}**, *median lethal dose*), la dosis que mata aproximadamente al 50% de los animales en un grupo de prueba. En la actualidad, la LD_{50} se estima a partir del menor número posible de animales. Estas dosis se usan para calcular la dosis inicial que debe probarse en humanos, generalmente tomada como una centésima a una décima parte de la dosis sin efecto en animales.

Es importante reconocer las limitaciones de las pruebas preclínicas. Éstas incluyen las siguientes:

1. Las pruebas de toxicidad consumen mucho tiempo y son costosas. Pueden requerirse de dos a seis años para recopilar y analizar información sobre la toxicidad antes de que el fármaco se pueda considerar listo para la prueba en humanos.
2. Es posible que se necesiten grandes cantidades de animales para obtener información preclínica válida. Los científicos están preocupados por esta situación, y se ha avanzado en la reducción de los números necesarios al mismo tiempo que se obtiene información válida. Los métodos de cultivo de células y tejidos *in vitro* y los modelos informáticos se usan cada vez más, pero su valor predictivo es todavía limitado. Sin embargo, algunos segmentos de la población intentan detener todas las pruebas con animales en la creencia infundada de que se ha vuelto innecesario.
3. Las extrapolaciones de información de toxicidad de animales a humanos son razonablemente predictivos para muchas, pero no para todas las toxicidades.
4. Por razones estadísticas es poco probable que se detecten efectos adversos raros en las pruebas preclínicas.

EVALUACIÓN EN HUMANOS

Una fracción muy pequeña de compuestos de plomo llega a los ensayos clínicos, y menos de un tercio de los fármacos estudiados en humanos rebasan los ensayos clínicos y llegan al mercado.

La ley federal en Estados Unidos y las consideraciones éticas requieren que el estudio de nuevos fármacos en humanos se realice de acuerdo con directrices estrictas. Sin embargo, los resultados científicamente válidos no están garantizados simplemente por el cumplimiento de las regulaciones gubernamentales, el diseño y la ejecución de un buen ensayo clínico requieren un personal interdisciplinario que incluya científicos básicos, farmacólogos clínicos, especialistas clínicos, estadísticos y otros. La necesidad de un diseño y ejecución cuidadosos se basa en tres factores de confusión principales inherentes al estudio de cualquier fármaco en humanos.

Factores de confusión en ensayos clínicos

A. La historia natural variable de la mayoría de las enfermedades

Muchas enfermedades tienden a aumentar y disminuir en gravedad; algunas desaparecen espontáneamente, incluso el cáncer, en algunas ocasiones. Un buen diseño experimental tiene en cuenta la historia natural de la enfermedad mediante la evaluación de una

CUADRO 1-4 Pruebas de seguridad

Tipo de prueba	Enfoque y objetivos
Toxicidad aguda	Usualmente dos especies, dos vías. Determina la dosis sin efecto y la dosis máxima tolerada. En algunos casos, determina la dosis aguda que es letal en aproximadamente 50% de los animales.
Toxicidad subaguda o subcrónica	Tres dosis, dos especies. Se pueden requerir de dos semanas a tres meses de prueba antes de los ensayos clínicos. Cuanto más larga es la duración del uso clínico esperado, más larga es la prueba subaguda. Determina los efectos bioquímicos y fisiológicos.
Toxicidad crónica	Roedor y al menos una especie no roedora durante ≥6 meses. Se requiere cuando el fármaco está destinado a ser utilizado en humanos por periodos prolongados. Por lo general, se ejecuta al mismo tiempo que los ensayos clínicos. Determina los mismos puntos finales que las pruebas de toxicidad subaguda.
Efecto en el rendimiento reproductivo	Dos especies, generalmente un roedor y conejos. Efectos de prueba en el comportamiento de apareamiento animal, reproducción, parto, progenie, defectos de nacimiento, desarrollo posnatal.
Potencial carcinogénico	Dos años, dos especies. Se requiere cuando el fármaco está destinado a ser utilizado en humanos por periodos prolongados. Determina la patología macroscópica e histológica.
Potencial mutagénico	Efectos de prueba sobre la estabilidad genética y mutaciones en bacterias (prueba de Ames) o células de mamíferos en cultivo; prueba letal dominante y clastogenicidad en ratones.

población de sujetos lo suficientemente grande durante un tiempo determinado. A veces se proporciona mayor protección contra errores de interpretación causados por fluctuaciones de la enfermedad mediante el uso de un **diseño cruzado**, que consiste en alternar periodos de administración del fármaco de prueba, la preparación de placebo (el control) y el tratamiento estándar (control positivo), en cada caso. Estas secuencias son sistemáticamente variadas, de modo que diferentes subconjuntos de pacientes reciben cada una de las posibles secuencias de tratamiento.

B. La presencia de otras enfermedades y factores de riesgo

Las enfermedades conocidas y desconocidas y los factores de riesgo (incluidos los estilos de vida de los sujetos) pueden influir en los resultados de un estudio clínico. Por ejemplo, algunas enfermedades alteran la farmacocinética de los fármacos (véanse capítulos del 3 al 5). Otros fármacos y algunos alimentos alteran la farmacocinética de muchos fármacos. Las concentraciones en sangre o componentes tisulares que se monitorean como una medida del efecto del nuevo agente pueden verse influenciadas por otras enfermedades u otros fármacos. Los intentos de evitar este riesgo generalmente involucran la técnica de cruzamiento (cuando es factible) y la selección y asignación adecuada de los pacientes a cada uno de los grupos de estudio. Esto requiere obtener pruebas de diagnóstico e historias médicas y farmacológicas precisas (incluido el uso de fármacos recreativos, fármacos de venta libre y "suplementos") y el uso de métodos con diseño aleatorio estadísticamente válidos para asignar sujetos a grupos de estudio particulares. Existe un interés creciente en analizar variaciones genéticas como parte del ensayo que puede influir en si una persona responde a un fármaco en particular. Se ha demostrado que la edad, el sexo y el embarazo influyen en la farmacocinética de algunos medicamentos, pero estos factores no se han estudiado adecuadamente debido a las restricciones legales y el rechazo a exponer a estas poblaciones a riesgos desconocidos.

C. Sesgo del sujeto y del observador y otros factores

La mayoría de los pacientes tienden a responder de manera positiva a cualquier intervención terapéutica por parte del personal médico interesado, afectuoso y entusiasta. La manifestación de este fenómeno en el sujeto es la **respuesta al placebo** (latín, *complaceré*) y puede implicar cambios fisiológicos y bioquímicos objetivos, así como cambios en los criterios subjetivos asociados con la enfermedad. La respuesta al placebo por lo general se cuantifica mediante la administración de un material inerte exactamente con el mismo aspecto físico, olor, consistencia, etc., que la forma de dosificación activa. La magnitud de la respuesta varía considerablemente de un paciente a otro y también puede verse influida por la duración del estudio. En algunas condiciones se puede observar una respuesta

Estudios sobre fármacos: los tipos de pruebas*

Como se describe en este capítulo, los fármacos se estudian de diversas maneras, desde experimentos de tubo de ensayo de 30 minutos con enzimas aisladas y receptores hasta observaciones de poblaciones de pacientes durante décadas. Las conclusiones que pueden extraerse de tales tipos diferentes de estudios se pueden resumir de la siguiente manera.

La *investigación básica* está diseñada para responder preguntas específicas, generalmente únicas, en condiciones de laboratorio estrictamente controladas, por ejemplo, ¿el fármaco *x* inhibe la enzima *y*? La pregunta básica puede ampliarse, por ejemplo, si el fármaco *x* inhibe la enzima *y*, ¿cuál es la relación concentración-respuesta? Dichos experimentos suelen ser reproducibles y, a menudo, conducen a resultados confiables sobre el mecanismo de acción del fármaco.

Los *primeros estudios en humanos* incluyen ensayos de fase 1-3. Una vez que un fármaco recibe la aprobación de la FDA para su uso en humanos, los *informes de casos* y las *series de casos* consisten en observaciones de los médicos sobre los efectos del tratamiento con un medicamento (u otro) en uno o más pacientes. Estos resultados a menudo revelan beneficios y toxicidades impredecibles, pero generalmente no prueban una hipótesis preespecificada y no pueden probar causa y efecto. Los *estudios epidemiológicos analíticos* consisten en observaciones diseñadas para probar una hipótesis específica, por ejemplo, que los fármacos antidiabéticos de tiazolidinediona están asociados con eventos cardiovasculares adversos. Los análisis epidemiológicos de *cohortes* utilizan poblaciones de pacientes que han estado expuestos (grupo expuesto) y que no han estado expuestos (grupo control) a los agentes en estudio y preguntan si los grupos expuestos muestran una incidencia mayor o menor del efecto. Los estudios epidemiológicos de *casos y controles* utilizan poblaciones de pacientes que han mostrado el punto final en estudio y preguntan si han estado expuestos o no a los fármacos en cuestión. Dichos estudios epidemiológicos añaden peso a las conjeturas pero no pueden controlar todas las variables de confusión y, por tanto, no pueden demostrar de manera concluyente la causa y el efecto.

Los *metaanálisis* utilizan una evaluación rigurosa y una agrupación de estudios similares para aumentar el número de sujetos estudiados y, por tanto, el poder estadístico de los resultados obtenidos en múltiples estudios publicados. Si bien los números pueden aumentar drásticamente mediante el metaanálisis, los estudios individuales aún sufren de sus diferentes métodos y conclusiones, y un metaanálisis no puede probar la causa y el efecto.

Los *grandes ensayos controlados con diseño aleatorio* (**RCT**, *randomized controlled trials*) están diseñados para responder preguntas específicas sobre los efectos de los fármacos en variables clínicas o criterios de valoración indirectos importantes, utilizando muestras suficientemente grandes de pacientes y asignándolas a tratamientos experimentales y de control y utilizando métodos rigurosos de distribución aleatoria.

El diseño aleatorio es el mejor método para distribuir todos los factores de confusión previstos, así como los factores de confusión desconocidos, por igual entre los grupos experimentales y de control. Cuando se llevan a cabo correctamente, tales estudios rara vez se invalidan y se consideran el estándar de oro en la evaluación de fármacos.

Un factor esencial en la evaluación de la información con respecto a un nuevo fármaco es el *acceso a toda la información*. Desafortunadamente, muchos estudios largos nunca se publican porque los resultados son negativos, es decir, el nuevo fármaco no es mejor que el tratamiento estándar. Este fenómeno de *información faltante* exagera falsamente los beneficios de los nuevos fármacos porque los resultados negativos están ocultos.

*Agradezco a Ralph Gonzales, MD, por sus útiles comentarios.

positiva en hasta 30-40% de los sujetos que recibieron placebo. Los efectos adversos del placebo y la "toxicidad" también ocurren pero por lo general involucran efectos subjetivos: malestar estomacal, insomnio, sedación, entre otros.

Los efectos de sesgo del sujeto pueden cuantificarse y minimizarse en relación con la respuesta medida durante la terapia activa mediante el diseño **simple ciego**. Esto implica el uso de un placebo, como se describió anteriormente, administrado a los mismos sujetos en un diseño cruzado, si es posible, o a un grupo de control separado de sujetos bien emparejados. El sesgo del observador se puede tener en cuenta al disfrazar la identidad del fármaco que se está usando, placebo o forma activa, tanto de los sujetos como del personal que evalúa las respuestas de los sujetos (diseño **doble ciego**). En este diseño, un tercero posee el código que identifica cada paquete de fármaco, y el código no se rompe hasta que se hayan recopilado todos los datos clínicos.

Los efectos farmacológicos observados en los ensayos clínicos obviamente se ven afectados por el paciente que toma los fármacos en la dosis y la frecuencia prescritas. En un reciente estudio de fase 2 se comprobó por análisis de sangre que un tercio de los pacientes que afirmaron que estaban tomando el medicamento no lo habían tomado. La confirmación del **cumplimiento** de los protocolos (también conocida como **adherencia**) es un elemento necesario a considerar.

Los diversos tipos de estudios y las conclusiones que pueden extraerse de ellos se describen en el recuadro de texto de la página anterior: Estudios sobre fármacos: los tipos de pruebas).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

La FDA es el organismo administrativo que supervisa el proceso de evaluación de fármacos en Estados Unidos y otorga la aprobación para la comercialización de nuevos productos farmacéuticos. Para recibir esta aprobación de la FDA, la institución o empresa de origen (casi siempre la última) debe presentar pruebas de seguridad y eficacia. Fuera de Estados Unidos el proceso regulatorio y de aprobación de fármacos generalmente es similar.

Como su nombre lo indica, la FDA también es responsable de ciertos aspectos de la seguridad alimentaria, una función que comparte con el Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA, *US Department of Agriculture*). La responsabilidad compartida trae como consecuencia complicaciones cuando surgen interrogantes con respecto al uso de fármacos, por ejemplo, antibióticos en animales destinados a la alimentación. Un tipo diferente de problema surge cuando se encuentra que los supuestos complementos alimenticios contienen fármacos activos, por ejemplo, análogos de sildenafil en suplementos de "energía alimentaria".

La autoridad de la FDA para regular los fármacos se deriva de una legislación específica (véase cuadro 1-5). Si un fármaco no se ha demostrado mediante pruebas controladas adecuadamente como "seguro y efectivo" para un uso específico, no se puede comercializar en el comercio interestatal para este uso.*

Desafortunadamente, la palabra "seguro" puede tener significados diferentes para el paciente, el médico y la sociedad. La ausencia total de riesgo es imposible de demostrar, pero este hecho puede no ser entendido por los miembros de la población, que frecuentemente suponen que cualquier fármaco vendido con la aprobación de la FDA debería estar libre de serios "efectos secundarios". Esta confusión es uno de los principales factores en litigios e insatisfacción en relación con los medicamentos y la atención médica.

La historia de la regulación de fármacos en Estados Unidos (véase cuadro 1-5) refleja varios eventos de salud que precipitaron grandes cambios en la opinión pública. Por ejemplo, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 fue en gran parte una reacción a las muertes asociadas con el uso de una preparación de sulfanilamida comercializada antes de que su vehículo fuera probado adecuadamente. De manera similar, las enmiendas Kefauver-Harris de 1962 fueron, en parte, el resultado de un desastre de fármacos teratogénicos que involucró a la talidomida. Este agente se introdujo en Europa en 1957-1958 y se comercializó como un hipnótico "no tóxico" y se promocionó como especialmente útil como ayuda para dormir durante el embarazo. En 1961 se publicaron informes que sugieren que la talidomida era responsable de un aumento dramático en la incidencia de un raro defecto congénito llamado focomelia, una afección que implica el acortamiento o la ausencia completa de los brazos y las piernas. Los estudios epidemiológicos proporcionaron una fuerte evidencia de la asociación de este defecto con el uso de talidomida por parte de las mujeres durante el primer trimestre del embarazo, y el medicamento fue retirado de la venta en todo el mundo. Se estima que 10 000 niños nacieron con defectos de nacimiento debido a la exposición materna a este agente. La tragedia condujo a la exigencia de pruebas más exhaustivas de nuevos fármacos por efectos teratogénicos y estimuló la aprobación de las Enmiendas Kefauver-Harris de 1962, a pesar de que el medicamento no fue aprobado para su uso en Estados Unidos. A pesar de su desastrosa toxicidad fetal y los efectos en el embarazo, la talidomida es un fármaco relativamente seguro para los seres humanos a excepción del feto. Incluso el riesgo más grave de toxicidad puede evitarse o controlarse si esto se comprende; a pesar de su toxicidad, la FDA ahora aprueba la talidomida para uso limitado como agente inmunorregulador potente y para tratar ciertas formas de lepra.

Ensayos clínicos: IND y NDA

Una vez que se considera que un nuevo fármaco está listo para ser estudiado en humanos, se debe presentar ante la FDA una Notificación de Exención de Investigación Reclamada para un Nuevo Medicamento (IND, *investigational exemption for a new drug*) (véase figura 1-6). El IND incluye 1) información sobre la composición y fuente del fármaco, 2) información sobre productos químicos y fabricación, 3) toda la información de estudios con animales, 4) planes propuestos para ensayos clínicos, 5) los nombres y credenciales de los médicos que llevarán a cabo los ensayos clínicos y 6) una compilación de la información preclínica clave para el estudio del fármaco en humanos que se han puesto a disposición de los investigadores y sus juntas de revisión institucional.

A menudo se requiere de 4 a 6 años de pruebas clínicas para acumular y analizar toda la información requerida. Las pruebas en humanos se inician sólo después de que se hayan completado suficientes estudios de toxicidad animal aguda y subaguda. Las pruebas crónicas de seguridad en animales, incluidos los estudios de carcinogenicidad, generalmente se realizan simultáneamente con los ensayos clínicos. En cada fase de los ensayos clínicos se debe informar a los voluntarios o pacientes sobre el estado de investigación del fármaco, así como sobre los posibles riesgos, y se debe permitir que rechacen o acepten participar y recibir el medicamento. Además de la aprobación de la organización patrocinadora y la

* Aunque la FDA no controla directamente el comercio de fármacos dentro de los estados, una variedad de leyes estatales y federales controlan la producción y comercialización interestatal de los mismos.

CUADRO 1-5 Algunas leyes importantes relacionadas con los fármacos en Estados Unidos

Ley	Objetivo y efecto
Ley de Alimentos y Fármacos Puros de 1906	Prohibido el etiquetado incorrecto y la adulteración de fármacos.
Ley de Exclusión de Opio de 1909	Importación prohibida de opio.
Enmienda (1912) a la Ley de Alimentos y Fármacos Puros	Prohibida la publicidad falsa o fraudulenta.
Ley Narcótica de Harrison de 1914	Regulaciones establecidas para el uso de opio, opiáceos y cocaína (se agregó marihuana en 1937).
Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos de 1938	Exigía que los nuevos fármacos fuesen seguros y puros (pero no requerían prueba de eficacia). Aplicación por la FDA.
Acta Durham-Humphrey de 1952	Concedió a la FDA el poder de determinar qué productos podrían venderse sin prescripción médica.
Enmiendas Kefauver-Harris (1962) a la Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos	Prueba requerida de eficacia y seguridad para nuevos fármacos y para los fármacos lanzados desde 1938; pautas establecidas para el reporte de información sobre reacciones adversas, pruebas clínicas y publicidad de nuevos fármacos.
Ley Integral de Prevención y Control del Abuso de Fármacos (1970)	Estableció estrictos controles en la fabricación, distribución y prescripción de fármacos que forman hábito; métodos y programas farmacológicos establecidos para prevenir y tratar la adicción a los fármacos.
Enmienda de Fármacos Huérfanos de 1983	Proporcionó incentivos para el desarrollo de fármacos que tratan enfermedades con menos de 200 000 pacientes en Estados Unidos.
Competencia de Precios de los Fármacos y Ley de Restauración de Patentes de 1984	Nuevas solicitudes abreviadas de fármacos para medicamentos genéricos. Información de bioequivalencia requerida. Duración extendida de la patente por la cantidad de tiempo que demora el fármaco por el proceso de revisión de la FDA. No puede exceder 5 años adicionales o extenderse a más de 14 años después de la aprobación de NDA.
Ley de Honorarios del Usuario de Fármacos recetados (1992, reautorizado en 2007, 2012)	Los fabricantes pagan tarifas a los usuarios por ciertas aplicaciones de nuevos fármacos. Los productos "innovadores" pueden recibir aprobación de categoría especial después de los ensayos ampliados de fase 1 (2012).
Ley de Educación y Salud Suplementaria Dietética (1994)	Estableció estándares con respecto a los suplementos dietéticos pero prohibió la revisión completa de la FDA de suplementos y productos botánicos como fármacos. Exigió el establecimiento de etiquetado de información nutricional y de ingredientes específicos que define los suplementos dietéticos y los clasifica como parte del suministro de alimentos, pero permitió la publicidad no regulada.
Ley de Bioterrorismo de 2002	Controles mejorados sobre agentes biológicos peligrosos y toxinas. Busca proteger la seguridad de los alimentos, el agua y el suministro de fármacos.
Ley de Enmiendas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2007	Otorgó a la FDA mayor autoridad sobre el marketing de fármacos, el etiquetado y la publicidad directa al consumidor; exigió estudios posteriores a la aprobación, estableció sistemas de vigilancia activa, operaciones de ensayos clínicos realizadas y resultados más visibles para la población.
Ley de Competitividad e Innovación de Precios de Productos Biológicos de 2009	Autorizó a la FDA a establecer un programa de vías abreviadas para la aprobación de productos biológicos "biosimilares" (versiones genéricas de anticuerpos monoclonales, etcétera).
Ley de Seguridad e Innovación de la FDA de 2012	Autorización renovada de la FDA para la aprobación acelerada de fármacos de urgencia; estableció un nuevo proceso acelerado, "terapia de avanzada", además de los procedimientos de "revisión prioritaria", "aprobación acelerada" y "vía rápida".

FDA, una junta interdisciplinaria de revisión institucional (IRB, *institucional review board*) en cada instalación donde se llevará a cabo el ensayo clínico de fármacos debe revisar y aprobar los planes científicos y éticos para las pruebas en humanos.

En la **fase 1**, los efectos del fármaco en función de la dosis se establecen en un pequeño número (20-100) de voluntarios sanos. Si se espera que el fármaco tenga una toxicidad significativa, como puede ser el caso en el tratamiento del cáncer y el sida, los pacientes voluntarios con la enfermedad participan en la fase 1 en lugar de los voluntarios normales. Los ensayos de fase 1 se realizan para determinar los límites probables del rango de dosificación clínica segura. Estos ensayos pueden ser no ciegos o "abiertos"; es decir, tanto los investigadores como los sujetos saben lo que se les está dando. Alternativamente, pueden estar "ciegos" y controlados con placebo. Se detectan muchas toxicidades predecibles en esta fase. Las medidas farmacocinéticas de absorción, vida media y metabolismo a menudo se realizan. Los estudios de fase 1 generalmente se realizan en centros de investigación por farmacólogos clínicos especialmente capacitados.

En la **fase 2** se estudia el fármaco en pacientes con la enfermedad objetivo para determinar su eficacia ("prueba de concepto") y las dosis que se utilizarán en los ensayos de seguimiento. Se estudia en detalle un número modesto de pacientes (100-200). Se puede usar un diseño de simple ciego, con un fármaco inerte de placebo y un fármaco activo establecido (control positivo) además del agente de investigación. Los ensayos de fase 2 generalmente se realizan en centros clínicos especiales (p. ej., hospitales universitarios). Se puede detectar un rango más amplio de toxicidades en esta fase. Los ensayos de fase 2 tienen la tasa más alta de fallas farmacológicas, y sólo 25% de los fármacos innovadores pasan a la fase 3.

En la **fase 3**, el fármaco se evalúa en un número mucho mayor de pacientes con la enfermedad objetivo, generalmente miles, para establecer y confirmar seguridad y eficacia. Utilizando la información recopilada en las fases 1 y 2, los ensayos de fase 3 están diseñados para minimizar los errores causados por los efectos placebo, el curso variable de la enfermedad, etc. Por tanto, a menudo se usan técnicas de doble ciego y cruzado. Los ensayos de fase 3 generalmente se realizan en entornos similares a los previstos para el uso final del fármaco. Los estudios de fase 3 pueden ser difíciles de diseñar y ejecutar y suelen ser costosos debido a la gran cantidad de pacientes involucrados y la gran cantidad de información que debe recopilarse y analizarse. El fármaco está formulado según lo previsto para el mercado. Los investigadores generalmente son especialistas en la enfermedad que se está tratando. Ciertos efectos tóxicos, especialmente aquellos causados por procesos inmunológicos, pueden hacerse evidentes en la fase 3.

Si los resultados de la fase 3 cumplen con las expectativas, se solicita permiso para comercializar el nuevo agente. La aprobación de comercialización requiere la presentación de una Aplicación de Nuevo Fármaco (NDA, *new drug application*) —o para productos biológicos, una Solicitud de Licencia Biológica (BLA, *biological license application*)— a la FDA. La aplicación contiene, a menudo en cientos de volúmenes, informes completos de todos los datos preclínicos y clínicos relacionados con el fármaco en revisión. El número de sujetos estudiados en apoyo de la nueva aplicación de fármacos ha ido en aumento y actualmente promedia más de 5 000 pacientes para nuevos fármacos de nueva estructura (nuevas entidades moleculares). La duración de la revisión de la FDA que conduce a la aprobación (o no) de la nueva solicitud de medicamento puede variar de meses a años. Si surgen problemas (p. ej., toxicidades inesperadas pero serias) es posible que se requieran estudios adicionales y que el proceso de aprobación se extienda a varios años más.

Muchos estudios de fases 2 y 3 intentan medir la "no inferioridad" de un nuevo fármaco al placebo o a un tratamiento estándar. La interpretación de los resultados puede ser difícil debido a variables de confusión inesperadas, la pérdida de sujetos de algunos grupos o la comprensión de que los resultados difieren notablemente entre ciertos subgrupos dentro del grupo de tratamiento activo (fármaco nuevo). Los métodos estadísticos más antiguos para evaluar los ensayos con fármacos a menudo no brindan respuestas definitivas cuando surgen estos problemas. Por tanto, se están desarrollando nuevos métodos estadísticos "adaptativos" que permiten cambios en el diseño del estudio cuando la evaluación intermedia de información indica la necesidad. Los resultados preliminares con tales métodos sugieren que pueden permitir decisiones con respecto a la superioridad y a la no inferioridad, el acortamiento de la duración del ensayo, el descubrimiento de nuevos beneficios terapéuticos y conclusiones más confiables con respecto a los resultados (véase Bhatt y Mehta, 2016).

En casos de necesidad urgente (p. ej., quimioterapia contra el cáncer) se puede acelerar el proceso de pruebas preclínicas y clínicas y la revisión de la FDA. Para enfermedades graves, la FDA puede permitir la comercialización extensa pero controlada de un nuevo fármaco antes de que se completen los estudios de fase 3; para enfermedades potencialmente mortales, puede permitir la comercialización controlada incluso antes de que los estudios de fase 2 hayan sido completados. La "vía rápida", la "aprobación prioritaria" y la "aprobación acelerada" son programas de la FDA destinados a acelerar la entrada de nuevos fármacos en el mercado. En 2012 se aprobó una categoría especial adicional de productos "innovadores" (p. ej., para la fibrosis quística) para la comercialización restringida después de ensayos ampliados de fase 1 (véase cuadro 1-5). Aproximadamente 50% de los fármacos en los ensayos de fase 3 implica una comercialización controlada temprana. Dicha aprobación acelerada generalmente se otorga con el requisito de que se lleve a cabo un control cuidadoso de la efectividad y toxicidad del fármaco y se informe a la FDA. Desafortunadamente, la aplicación de este requisito por parte de la FDA no siempre ha sido adecuada.

Una vez que se ha obtenido la aprobación para comercializar un fármaco, comienza la **fase 4**. Esto constituye el control de la seguridad del nuevo medicamento en condiciones reales de uso en un gran número de pacientes. La importancia de la información detallada y cuidadosa de la toxicidad por parte de los médicos luego del inicio de la comercialización puede apreciarse al observar que muchos efectos importantes inducidos por fármacos tienen una incidencia de uno en 10 000 o menos y que algunos efectos adversos pueden manifestarse sólo después de la administración crónica. El tamaño de la muestra requerido para revelar eventos o toxicidades inducidas por fármacos es muy grande para tales eventos raros. Por ejemplo, varios cientos de miles de pacientes pueden tener que estar expuestos antes de que se observe el primer caso de una toxicidad que ocurre con una incidencia promedio de uno en 10 000. Por tanto, los efectos del fármaco de baja incidencia generalmente no se detectan antes de la fase 4, sin importar cuán cuidadosamente se ejecuten los estudios de fases 1, 2 y 3. La fase 4 no tiene una duración fija. Al igual que con el monitoreo de fármacos que recibieron aprobación acelerada, el monitoreo de fase 4 a menudo ha sido poco estricto.

El tiempo desde la presentación de una solicitud de patente hasta la aprobación para la comercialización de un nuevo fármaco puede ser de 5 años o considerablemente mayor. Como la vida de una patente es de 20 años en Estados Unidos, el propietario de la patente (generalmente una compañía farmacéutica) tiene los derechos exclusivos para comercializar el producto por un tiempo limitado después de la aprobación de la solicitud del nuevo fármaco. Debido a que el proceso de revisión de la FDA puede ser largo (300-500 días para la evaluación de una NDA), el tiempo consumido por la revisión a veces se agrega a la vida de la patente. Sin embargo, la extensión (hasta 5 años) no puede aumentar la vida total de la patente a más de 14 años después de la aprobación de una nueva solicitud de fármaco. La Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible de 2010 proporciona 12 años de protección de patente para nuevos fármacos. Después de la expiración de la patente, cualquier compañía puede producir el fármaco, presentar una nueva solicitud abreviada de fármacos (ANDA, *abbreviated new drug application*), demostrar la equivalencia requerida y, con la aprobación de la FDA, comercializar el medicamento como un producto **genérico** sin pagar tarifas de licencia al propietario original de la patente. Actualmente, más de la mitad de las recetas en Estados Unidos son para fármacos genéricos. Incluso los medicamentos basados en la biotecnología, como los anticuerpos y otras proteínas, ahora califican para la designación genérica ("biosimilar"), y esto ha alimentado preocupaciones regulatorias. Puede encontrar más información sobre patentes de fármacos en el sitio web de la FDA en http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ ucm079031.htm.

Una **marca comercial** es la marca registrada de un fármaco y generalmente está registrada; este nombre registrado puede estar legalmente protegido mientras se use. Un producto genéricamente equivalente, a menos que tenga una licencia especial, no se puede vender con el nombre de la marca comercial y a menudo se designa con el nombre genérico oficial. La prescripción genérica se describe en el capítulo 65.

Conflictos de interés

Varios factores en el desarrollo y la comercialización de fármacos generan conflictos de interés. El uso de fondos de la industria farmacéutica para respaldar los procesos de aprobación de la FDA plantea la posibilidad de conflictos de interés dentro de la FDA. Los partidarios de esta política señalan que la falta de financiación permanente de la FDA por parte del gobierno permite pocas alternativas. Otra fuente importante de conflictos de interés es la dependencia de la FDA de paneles externos de expertos que son reclutados por la comunidad científica y clínica para asesorar a la agencia gubernamental sobre cuestiones relacionadas con la aprobación o el retiro de medicamentos. Tales expertos a menudo reciben subvenciones de las compañías que producen los fármacos en cuestión. La necesidad de datos favorables en la nueva aplicación de fármacos conduce a ensayos de fases 2 y 3 en los que el nuevo agente se compara sólo con placebo, no con fármacos efectivos más antiguos. Como resultado, la información con respecto a la eficacia y toxicidad del nuevo fármaco en *relación con un agente eficaz conocido* puede no estar disponible cuando el nuevo fármaco se comercializa por primera vez.

Los fabricantes que promocionan un nuevo agente pueden pagarles a los médicos para que lo utilicen con preferencia sobre los medicamentos más antiguos con los que están más familiarizados. Los fabricantes patrocinan estudios clínicos pequeños y, a menudo, mal diseñados después de la aprobación de comercialización y ayudan a publicar resultados favorables, pero pueden retrasar la publicación de resultados desfavorables. La necesidad de que los médicos cumplan con los requisitos de educación médica continua (CME, *continuing medical education*) para mantener sus licencias alienta a los fabricantes a patrocinar conferencias y cursos, a menudo en sitios de vacaciones muy atractivos, y con frecuencia se ofrecen nuevos medicamentos en dichos cursos. La práctica común de distribuir muestras gratuitas de nuevos fármacos a médicos en ejercicio tiene efectos tanto positivos como negativos. Las muestras permiten a los médicos probar nuevos fármacos sin incurrir en ningún costo para el paciente. Por otro lado, los fármacos nuevos suelen ser mucho más costosos que los más viejos y cuando se agotan las muestras gratuitas, el paciente (o la aseguradora) puede verse obligado a pagar mucho más por el tratamiento que si fuera más viejo, más barato y posiblemente con la misma efectividad que el que utilizaba. Finalmente, cuando la patente de un medicamento está a punto de expirar, el fabricante de la patente puede tratar de ampliar su estado de comercialización exclusivo pagando a los fabricantes de genéricos para que *no* introduzcan una versión genérica ("pagar para retrasar").

Reacciones adversas a los fármacos

Un evento adverso de un fármaco (ADE, *adverse drug event*) o una reacción a un fármaco (ADR, *adverse drug reaction*) es una respuesta nociva o involuntaria. Se dice que las reacciones farmacológicas adversas son la cuarta causa de muerte, más alta que la enfermedad pulmonar, el sida, los accidentes y las muertes en automóviles. La FDA ha estimado además que 300 000 eventos adversos prevenibles ocurren en hospitales, muchos como resultado de información médica confusa o falta de información (p. ej., con respecto a las incompatibilidades de fármacos). Las reacciones adversas que ocurren sólo en ciertos pacientes susceptibles incluyen intolerancia, idiosincrasia (frecuentemente de origen genético) y alergia (generalmente mediada inmunológicamente). Durante los estudios IND y los ensayos clínicos previos a la aprobación de la FDA, deben notificarse todos los eventos adversos (graves, potencialmente mortales, incapacitantes, relacionados razonablemente con fármacos o inesperados). Después de la aprobación de la FDA para comercializar un fármaco, la vigilancia, evaluación y notificación deben continuar por cualquier evento adverso relacionado con el uso del medicamento, incluyendo sobredosis, accidente, falla de la acción esperada, eventos que ocurren por retiro de fármacos y eventos inesperados no enumerados en el etiquetado. Los eventos que son graves e inesperados deben ser informados a la FDA dentro de los 15 días. La capacidad de predecir y evitar las reacciones adversas a fármacos y de optimizar el índice terapéutico de un fármaco es un enfoque creciente de la medicina farmacogenética y personalizada (también llamada "precisión"). Se espera que un mayor uso de registros electrónicos de salud reduzca algunos de estos riesgos (véase capítulo 65).

Fármacos huérfanos y tratamiento de enfermedades raras

Los fármacos para enfermedades raras, los denominados fármacos huérfanos, pueden ser difíciles de investigar, desarrollar y comercializar. Se debe establecer una prueba de seguridad y eficacia de los fármacos en poblaciones pequeñas, pero hacerlo es un proceso complejo. Además, debido a que la investigación básica en la fisiopatología y los mecanismos de las enfermedades raras recibe relativamente poca atención o financiamiento tanto en entornos académicos como industriales, los objetivos racionales reconocidos para la acción de fármacos pueden ser pocos. Además, el costo de desarrollar un fármaco puede influir enormemente en las prioridades cuando la población objetivo es relativamente pequeña. El financiamiento para el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras o ignoradas que no reciben atención prioritaria de la industria tradicional ha recibido un apoyo creciente a través de la filantropía o fondos similares de fundaciones sin fines de lucro, como la Fundación de Fibrosis Quística, la Fundación Michael J. Fox para la Enfermedad de Parkinson, la Sociedad de Enfermedades de Huntington de América y la Fundación Gates.

La Enmienda de Fármacos Huérfanos de 1983 proporciona incentivos para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de una enfermedad o afección rara definida como "cualquier enfermedad o afección que *a*) afecte a menos de 200 000 personas en Estados Unidos o *b*) afecte a más de 200 000 personas en Estados Unidos, pero para los cuales no existe una expectativa razonable de que el costo de desarrollar y poner a disposición en Estados Unidos un fármaco para dicha enfermedad o condición se recuperará de las ventas en Estados Unidos de dicho medicamento". Desde 1983, la FDA ha aprobado la comercialización de más de 300 fármacos huérfanos para tratar más de 82 enfermedades raras.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Los estudiantes que deseen revisar el campo de la farmacología en preparación para un examen se remiten a *Pharmacology: Examination and Board Review*, por Trevor, Katzung y Kruidering-Hall (McGraw-Hill, 2015). Este libro proporciona aproximadamente 1 000 preguntas y explicaciones en formato USMLE. Una breve guía de estudio es *USMLE Road Map: Pharmacology*, de Katzung y Trevor (McGraw-Hill, 2006). El *Road Map* contiene numerosas tablas, figuras, mnemotécnicas y viñetas clínicas de tipo USMLE.

Las referencias al final de cada capítulo de este libro se seleccionaron para proporcionar reseñas o publicaciones clásicas de infor-

mación específica para esos capítulos. Las preguntas más detalladas relacionadas con la investigación básica o clínica se responden mejor consultando las revistas que cubren farmacología general y especialidades clínicas. Para el estudiante y el médico se pueden recomendar tres publicaciones periódicas como fuentes especialmente útiles de información actual sobre fármacos: *The New England Journal of Medicine*, que publica mucha investigación clínica relacionada con los fármacos y revisiones frecuentes de temas de farmacología; *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, que publica revisiones críticas breves acerca de terapias nuevas y antiguas, y *Prescriber's Letter*, una comparación mensual de terapias farmacológicas nuevas y antiguas con consejos muy útiles. En Internet/World Wide Web se pueden recomendar dos fuentes particularmente: la Colaboración Cochrane y el sitio de la FDA (véase lista de referencias a continuación).

También se deben mencionar otras fuentes de información pertinentes a Estados Unidos. El "prospecto del paquete" es un resumen de la información que el fabricante debe colocar en el paquete de venta de recetas; *Physicians' Desk Reference* (*PDR*) es un compendio de prospectos de paquete publicados anualmente con suplementos dos veces al año. Se vende en librerías y se distribuye a médicos con licencia. El prospecto consiste en una breve descripción de la farmacología del producto. Este folleto contiene mucha información práctica, pero también enumera cada efecto tóxico que se haya reportado, sin importar cuán raro sea, por lo que la responsabilidad de las reacciones adversas al fármaco por parte del fabricante recae sobre el prescriptor. *Micromedex* y *Lexi-Comp* son extensos sitios web de suscripción. Proporcionan descargas para dispositivos asistentes digitales personales, información en línea sobre dosis e interacciones de fármacos e información toxicológica. Un manual trimestral útil y objetivo que presenta información sobre la toxicidad y las interacciones de los fármacos es *Drug Interactions: Analysis and Management*. Finalmente, la FDA mantiene un sitio web de Internet que contiene noticias sobre aprobaciones recientes de fármacos, retiros, advertencias, etc. Se puede acceder a él en http://www.fda.gov. El programa de seguridad de fármacos *MedWatch* es un servicio gratuito de notificación por correo electrónico que brinda noticias sobre advertencias y retiros de medicamentos de la FDA. Las suscripciones se pueden obtener en https://service.govdelivery.com/service/user. html? code = USFDA.

REFERENCIAS

Alexander SPH, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Overview. *Br J Pharmacol* 2015;172:5729.

Avorn J. Debate about funding comparative effectiveness research. *N Engl J Med* 2009;360:1927.

Avorn J. *Powerful Medicines: The Benefits and Risks and Costs of Prescription Drugs*. Alfred A. Knopf; 2004.

Bauchner H, Fontanarosa PB. Restoring confidence in the pharmaceutical industry. *JAMA* 2013;309:607

Bhatt DL, Mehta C. Clinical trials series: Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med* 2016;375:65.

Boutron I, *et al.* Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 2010;303:2058.

Brown WA. The placebo effect. *Sci Am* 1998;1:91.

Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com.

Downing NS, *et al.* Regulatory review of novel therapeutics—Comparison of three regulatory agencies. *N Engl J Med* 2012;366:2284.

Drug Interactions: Analysis and Management (quarterly). Wolters Kluwer Publications.

Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *N Engl J Med* 2011;365:1145.

FDA accelerated approval website. http://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ ucm20041766.htm.

FDA website. http://www.fda.gov.

Gilchrist A. 10 best-selling brand-name drugs in 2015. http://www.pharmacytimes.com/news/10-best-selling-brand-name-drugs-in-2015/.

Goldacre B. *Bad Pharma*. Faber & Faber, 2012.

Hennekens CMH, DeMets D. Statistical association and causation. Contributions of different types of evidence. *JAMA* 2011;305:1134.

Huang S-M, Temple R. Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:287.

Kesselheim AS, *et al.* Whistle-blowers experiences in fraud litigation against pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 2010;362:1832.

Koslowski S, *et al.* Developing the nation's biosimilar program. *N Engl J Med* 2011;365:385.

Landry Y, Gies J-P. Drugs and their molecular targets: An updated overview. *Fund & Clin Pharmacol* 2008;22:1.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. *The Medical Letter, Inc. Ng R: Drugs from Discovery to Approval*. Wiley-Blackwell; 2008.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America website. http://www.phrma.org.

Pharmacology: Examination & Board Review. 11th ed. McGraw-Hill Education; 2015.

Prescriber's Letter. Stockton, California: prescribersletter.com.

Rockey SJ, Collins FS: Managing financial conflict of interest in biomedical research. *JAMA* 2010;303:2400.

Scheindlin S. Demystifying the new drug application. *Mol Interventions* 2004;4:188.

Sistare FD, DeGeorge JJ. Preclinical predictors of clinical safety: Opportunities for improvement. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(2):210.

Stevens AJ, *et al.* The role of public sector research in the discovery of drugs and vaccines. *N Engl J Med* 2011;364:535.

Top 200 Drugs of 2014. http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2015/ july2015/top-drugs-of-2014.

USMLE Road Map: Pharmacology. McGraw-Hill Education; 2006.

World Medical Association: World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191.

Zarin DA, *et al.* Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA* 2012;307:1838.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La sobredosis de ácido acetilsalicílico comúnmente causa una mezcla de alcalosis respiratoria y acidosis metabólica. Debido a que el ácido acetilsalicílico es un ácido débil, la acidosis sérica favorece la entrada del fármaco en los tejidos (toxicidad incrementada), y la acidosis urinaria favorece la reabsorción del fármaco excretado de regreso en la sangre (prolongando el efecto de la sobredosis). El bicarbonato de sodio, una base débil, es un importante componente en el manejo de una sobredosis de ácido acetilsalicílico. Provoca alcalosis, reduciendo la entrada en los tejidos, e incrementa el pH de la orina, mejorando el aclaramiento renal del fármaco. Vea el análisis acerca de la ionización de los ácidos débiles y las bases débiles en el texto.

CAPÍTULO

2 Receptores de fármacos y farmacodinámica

Mark von Zastrow, MD, PhD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 51 años acude al servicio de urgencias debido a una dificultad respiratoria aguda. El paciente está sin fiebre y normotenso pero ansioso, taquicárdico y marcadamente taquipneico. La auscultación del tórax revela sibilancias difusas. El médico realiza, de manera provisional, el diagnóstico de asma bronquial y administra epinefrina por inyección intramuscular, lo cual mejora la respiración del paciente durante varios minutos. Después se obtiene una radiografía de tórax normal, y la historia clínica es relevante sólo para la hipertensión leve que se está tratando con el propranolol. El médico instruye al paciente a suspender el uso del propranolol y cambia la medicación antihipertensiva a verapamilo. ¿Por qué el médico está en lo correcto al descontinuar el propranolol? ¿Por qué el verapamilo es una mejor opción para controlar la hipertensión en este paciente? ¿Qué cambio de tratamiento alternativo podría considerar el médico?

Los efectos terapéuticos y tóxicos de los fármacos resultan de sus interacciones con moléculas en el paciente. La mayoría de los mismos actúan al asociarse con macromoléculas específicas de forma que alteran las actividades bioquímicas o biofísicas de las macromoléculas. Esta idea, con más de un siglo de antigüedad, está incorporada en el término **receptor**: el componente de una célula u organismo que interactúa con un fármaco e inicia la cadena de eventos que conducen a los efectos observados del medicamento.

Los receptores se han convertido en el foco central de la investigación de los efectos de los medicamentos y sus mecanismos de acción (farmacodinámica). El concepto de receptor, extendido a endocrinología, inmunología y biología molecular, ha demostrado ser esencial para explicar muchos aspectos de la regulación biológica. Diversos receptores de fármacos se han aislado y caracterizado en detalle, abriendo así el camino para una comprensión precisa de las bases moleculares de la acción del fármaco.

El concepto de receptor tiene importantes consecuencias prácticas para el desarrollo de los fármacos y para la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica. Estas consecuencias forman la base para comprender las acciones y los usos clínicos de los medicamentos descritas en casi todos los capítulos de este libro. Se pueden resumir con brevedad de la siguiente manera:

1. **Los receptores determinan en gran medida las relaciones cuantitativas entre la dosis o la concentración del fármaco y los efectos farmacológicos**. La afinidad del receptor por unirse a un fármaco determina la concentración del fármaco requerida para formar un número significativo de complejos fármaco-receptor, y el número total de receptores puede limitar el efecto máximo que puede producir un fármaco.
2. **Los receptores son responsables de la selectividad de la acción del medicamento**. El tamaño molecular, forma y carga eléctrica de un fármaco determinan si, y con qué afinidad, se unirá a un receptor particular entre la amplia gama de sitios de unión químicamente diferentes disponibles en una célula, tejido o paciente. Por consiguiente, los cambios en la estructura química de un fármaco pueden aumentar o disminuir de forma drástica las afinidades de un nuevo fármaco para diferentes clases de receptores, con las ulteriores alteraciones en los efectos terapéuticos y tóxicos.
3. **Los receptores median las acciones de los agonistas y los antagonistas farmacológicos**. Algunos fármacos y muchos ligandos naturales, como las hormonas y los neurotransmisores, regulan la función de las macromoléculas receptoras en calidad de **agonistas**; esto significa que activan el receptor para señalizar como un resultado directo de la unión. Algunos agonistas activan un solo tipo de receptor para producir todas sus funciones biológicas, mientras que otros promueven selectivamente una función del receptor más que otra.

Otros medicamentos actúan como **antagonistas** farmacológicos; es decir, se unen a los receptores, pero no activan la generación de una señal; en consecuencia, interfieren con la capacidad

* El autor agradece a Henry R. Bourne, MD, por las principales contribuciones a este capítulo.

de un agonista para activar el receptor. Algunos de los medicamentos más útiles en la medicina clínica son antagonistas farmacológicos. Sin embargo, otros fármacos se unen a un sitio diferente en el receptor que el vinculado a los ligandos endógenos; tales fármacos pueden producir efectos clínicos útiles y bastante diferentes al actuar como los denominados **moduladores alostéricos** del receptor.

NATURALEZA MACROMOLECULAR DE LOS RECEPTORES DE FÁRMACOS

La mayoría de los receptores para fármacos clínicamente relevantes, y casi todos los receptores que analizamos en este capítulo, son proteínas. Tradicionalmente, la unión a los fármacos se usaba para identificar o purificar proteínas receptoras de los extractos de tejidos; en consecuencia, los receptores se descubrieron después de los fármacos que se unen a ellos. Los avances en la biología molecular y la secuenciación del genoma permitieron identificar los receptores por homología estructural precondicionada con otros receptores (conocidos con anterioridad). Este esfuerzo reveló que muchos fármacos conocidos se unen a una mayor diversidad de receptores que los previamente anticipados y motivaron los esfuerzos para desarrollar fármacos cada vez más selectivos. También se identificaron varios **receptores huérfanos**, llamados así porque sus ligandos naturales son en la actualidad desconocidos; éstos pueden ser objetivos útiles para el futuro desarrollo de medicamentos.

Los receptores de fármacos mejor caracterizados son las **proteínas reguladoras**, los cuales median las acciones de señales químicas endógenas como neurotransmisores, autacoides y hormonas. Esta clase de receptores median los efectos de muchos de los agentes terapéuticos más útiles. Las estructuras moleculares y los mecanismos bioquímicos de estos receptores reguladores se describen en una sección posterior titulada "Mecanismos de señalización y acción farmacológica".

Otras clases de proteínas se han identificado claramente como receptores de fármacos. Las **enzimas** pueden inhibirse (o, con menos frecuencia, activarse) al unirse a un fármaco. Los ejemplos incluyen dihidrofolato reductasa, el receptor para el fármaco antineoplásico metotrexato; 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A*) reductasa, el receptor de estatinas, y varias proteínas y lípidos cinasas. Las **proteínas de transporte** pueden ser objetivos farmacológicos útiles. Los ejemplos incluyen Na^+/K^+-ATPasa, el receptor de membrana para glucósidos digitálicos cardioactivos; proteínas transportadoras de norepinefrina y serotonina que son receptores de membrana para fármacos antidepresivos, y transportadores de dopamina que son receptores de membrana para la cocaína y otros psicoestimulantes. Las **proteínas estructurales** también son objetivos farmacológicos importantes, como la tubulina, el receptor del agente antiinflamatorio colquicina.

Este capítulo trata de tres aspectos de la función del receptor del fármaco, presentados en orden creciente de complejidad: 1) los receptores como determinantes de la relación cuantitativa entre la concentración de un fármaco y la respuesta farmacológica; 2) los receptores como proteínas reguladoras y componentes de los mecanismos de señalización química que proporcionan objetivos para los medicamentos importantes, y 3) los receptores como determinantes clave de los efectos terapéuticos y tóxicos de los fármacos en los pacientes.

RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO Y LA RESPUESTA

La relación entre la dosis de un fármaco y la respuesta observada clínicamente puede ser compleja. Sin embargo, en sistemas *in vitro* controlados con cuidado, la relación entre la concentración de un fármaco y su efecto es a menudo simple y puede describirse con precisión matemática. Es importante entender esta relación idealizada con cierto detalle porque subyace en las relaciones más complejas entre dosis y efecto que ocurren cuando se administran medicamentos a los pacientes.

Curvas de concentración-efecto y la unión del receptor al agonista

Incluso en animales o pacientes intactos, las respuestas a dosis bajas de un medicamento por lo general aumentan en proporción directa a la dosis. A medida que las dosis se amplían, sin embargo, el incremento de la respuesta disminuye; al final, se pueden alcanzar dosis a las cuales no se puede lograr un aumento adicional en la respuesta. Esta relación entre la concentración del fármaco y el efecto se describe de manera tradicional mediante una curva hiperbólica (figura 2-1A) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$E = \frac{E_{máx} \times C}{C + EC_{50}}$$

donde E es el efecto observado en la concentración C, $E_{máx}$ es la respuesta máxima que puede ser producida por el fármaco, y EC_{50} es la concentración del mismo que produce un 50% del efecto máximo.

Esta relación hiperbólica se asemeja a la ley de acción de masas que describe la asociación entre dos moléculas de una afinidad dada. Este parecido sugiere que los agonistas de fármacos actúan uniéndose a ("ocupando") una clase distinta de moléculas biológicas con una afinidad característica por el medicamento. Los ligandos de receptores radiactivos se han usado para confirmar esta suposición de ocupación en muchos sistemas de receptores de fármacos. En estos sistemas, el fármaco unido a los receptores (B) se relaciona a la concentración del fármaco libre (no unido) (C) como se representa en la figura 2-1B y se describe mediante una ecuación análoga:

$$B = \frac{B_{máx} \times C}{C + K_d}$$

donde $B_{máx}$ indica la concentración total de sitios receptores (es decir, sitios unidos al fármaco a concentraciones infinitamente altas del fármaco libre) y K_d (la constante de disociación de equilibrio) representa la concentración del fármaco libre a la que se observa la mitad de la unión máxima. Esta constante caracteriza la afinidad del receptor para unir el medicamento de forma recíproca: si la K_d es baja, la afinidad de unión es alta, y viceversa. La EC_{50} y la K_d pueden ser idénticos, pero no necesariamente, como se explica a continuación. Los datos de dosis-respuesta a menudo se presentan como un gráfico del efecto del fármaco (ordenada) contra el *logaritmo* de la dosis o concentración (abscisa), transformando la curva hiperbólica de la figura 2-1 en una curva sigmoidea con una porción media lineal (p. ej., figura 2-2). Esta transformación es conveniente porque expande la escala del eje de concentración a bajas (donde el efecto está cambiando con rapidez) y la comprime a altas concentraciones (donde el efecto está cambiando con lentitud), pero por lo demás no tiene importancia biológica o farmacológica.

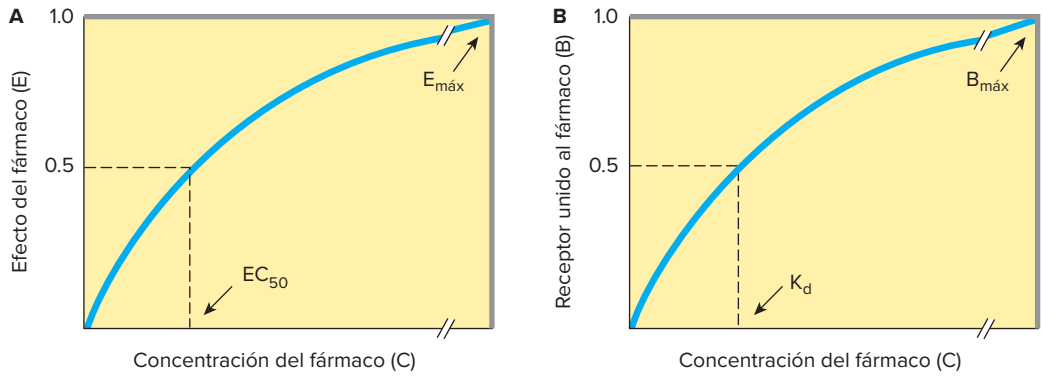


FIGURA 2-1 Relaciones entre la concentración del fármaco y el efecto del fármaco (**A**) o el fármaco unido al receptor (**B**). Las concentraciones del fármaco en las que el efecto o la ocupación del receptor es la mitad del máximo se indican mediante EC_{50} y K_d, respectivamente.

Acoplamiento receptor-efector y receptores de reserva

Cuando un agonista ocupa un receptor ocurren cambios conformacionales en la proteína del receptor que representan la base fundamental de la activación del receptor y el primero de los muchos pasos requeridos para producir una respuesta farmacológica. El proceso de transducción global que vincula la ocupación de los receptores con los fármacos y la respuesta farmacológica se denomina **acoplamiento**. La eficiencia relativa del acoplamiento ocupación-respuesta se determina, en parte, en el receptor mismo; los agonistas completos tienden a desplazar el equilibrio conformacional de los receptores con mayor fuerza que los agonistas parciales (descritos en el texto que sigue). El acoplamiento también está determinado por eventos bioquímicos "posteriores" que transducen la ocupación del receptor en la respuesta celular. Para algunos receptores, como los canales iónicos activados por ligando, la relación entre la ocupación del fármaco y la respuesta puede ser simple porque la corriente iónica producida por un fármaco a menudo es directamente proporcional al número de receptores (canales iónicos) unidos. Para otros receptores, como los vinculados a las cascadas de transducción de señales enzimáticas, la relación de ocupación-respuesta a menudo es más compleja porque la respuesta biológica alcanza un máximo antes de que se alcance la ocupación completa del receptor.

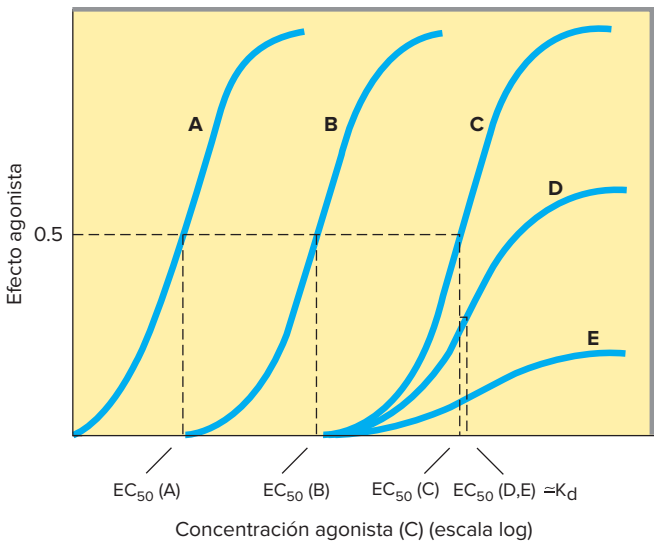


FIGURA 2-2 Transformación logarítmica en el eje de las dosis y demostración experimental de los receptores de reserva, utilizando diferentes concentraciones de un antagonista irreversible. La curva **A** muestra la respuesta del agonista en ausencia del antagonista. Después del tratamiento con una baja concentración del antagonista (curva **B**), la curva se desplaza hacia la derecha. Sin embargo, la máxima capacidad de respuesta se conserva, porque los receptores disponibles restantes aún superan el número requerido. En la curva **C**, producida después del tratamiento con una mayor concentración del antagonista, los receptores disponibles ya no son "libres"; en cambio, son suficientes para mediar en una respuesta máxima no disminuida. Las concentraciones aún más altas del antagonista (curvas **D** y **E**) reducen la cantidad de receptores disponibles hasta el punto de que la respuesta máxima disminuye. La EC_{50} aparente del agonista en las curvas **D** y **E** puede aproximarse a la K_d que caracteriza la afinidad de unión del agonista por el receptor.

Muchos factores pueden contribuir al acoplamiento ocupación-respuesta no lineal y, a menudo, estos factores sólo se entienden parcialmente. Un concepto útil para pensar sobre esto es el de **reserva de receptores** o **receptores de reserva**. Se dice que los receptores son "libres" para una respuesta farmacológica dada si es posible provocar una respuesta biológica máxima a una concentración del agonista que no da lugar a la ocupación de todos los receptores disponibles. De manera experimental, los receptores de reserva pueden demostrarse utilizando antagonistas irreversibles para evitar la unión del agonista a una proporción de receptores disponibles y mostrando que las concentraciones altas del agonista todavía pueden producir una respuesta máxima no disminuida (figura 2-2). Por ejemplo, puede obtenerse la misma respuesta inotrópica máxima del músculo cardiaco a las catecolaminas incluso cuando 90% de los adrenorreceptores β a los que se unen están ocupados por un antagonista casi irreversible. En consecuencia, se dice que las células del miocardio contienen una gran proporción de adrenorreceptores β de reserva.

¿Qué explica el fenómeno de los receptores de reserva? En algunos casos, los receptores pueden ser simplemente de *reserva en número* relativo al número total de mediadores de señalización descendente presentes en la célula, de modo que se produce una respuesta máxima sin ocupación de todos los receptores. En otros ca-

sos, la "reserva" de los receptores parece ser *temporal*. Por ejemplo, la activación de los adrenorreceptores β por un agonista promueve la unión del trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*) a una proteína G trimérica, produciendo un intermediario de señalización activado cuya vida puede durar mucho más que la interacción agonista-receptor (véase también la siguiente sección sobre "Proteínas G y segundos mensajeros"). Aquí, la respuesta máxima se provoca mediante la activación de relativamente pocos receptores porque la respuesta iniciada por un evento de unión ligando-receptor individual persiste más tiempo que el propio evento de unión. Con independencia de la base bioquímica de la reserva del receptor, la sensibilidad de una célula o tejido a una concentración particular del agonista depende no sólo de la *afinidad* del receptor por unirse al agonista (caracterizado por la K_d) sino también del *grado de dificultad* —el número total de receptores presentes en comparación con el número en efecto necesario para obtener una respuesta biológica máxima—.

El concepto de receptores de reserva es muy útil clínicamente porque permite pensar con precisión acerca de los efectos de la dosificación del fármaco sin tener que considerar (o incluso comprender por completo) los detalles bioquímicos de la respuesta de señalización. La K_d de la interacción agonista-receptor determina qué fracción ($B/B_{máx}$) de los receptores totales estará ocupada en una concentración libre dada (C) del agonista con independencia de la concentración del receptor:

$$\frac{B}{B_{máx}} = \frac{C}{C + K_d}$$

Imagine una célula que responde con cuatro receptores y cuatro efectores. Aquí el número de efectores no limita la respuesta máxima, y los receptores *no* son de reserva en número. En consecuencia, un agonista presente a una concentración igual a la K_d ocupará 50% de los receptores, y la mitad de los efectores se activarán, produciendo una respuesta media-máxima (es decir, dos receptores estimulan dos efectores). Ahora imagine que el número de receptores aumenta 10 veces hasta 40 receptores, pero que el número total de efectores permanece constante. La mayoría de los receptores ahora son de reserva. Como resultado, una concentración mucho menor del agonista es suficiente para ocupar 2 de los 40 receptores (5% de los receptores), y esta concentración baja del agonista es capaz de provocar una respuesta media-máxima (dos de cuatro efectores activados). Por tanto, es posible cambiar la sensibilidad de los tejidos con receptores de reserva cambiando el número de receptores.

Antagonistas competitivos e irreversibles

Los antagonistas del receptor se unen a los receptores, pero no los activan; la acción principal de los antagonistas es reducir los efectos de los agonistas (otros fármacos o moléculas reguladoras endógenas) que por lo regular activan los receptores. Mientras que tradicionalmente se cree que los antagonistas no tienen efecto funcional en ausencia de un agonista, algunos antagonistas exhiben actividad de "agonista inverso" (véase capítulo 1) porque también reducen la actividad del receptor por debajo de los niveles basales observados en ausencia de cualquier agonista en absoluto. Los fármacos antagonistas se dividen además en dos clases dependiendo de si actúan *competitivamente o no* en relación con un agonista presente al mismo tiempo.

En presencia de una concentración fija del agonista, las concentraciones crecientes de un **antagonista competitivo** inhiben de manera gradual la respuesta del agonista; altas concentraciones del antagonista inhiben la respuesta casi por completo. A la inversa, concentraciones suficientemente altas del agonista pueden superar el efecto de una concentración dada del antagonista; es decir, $E_{máx}$ para el agonista permanece igual para cualquier concentración fija de antagonista (figura 2-3A). Porque el antagonismo es competitivo, la presencia del antagonista aumenta la concentra-

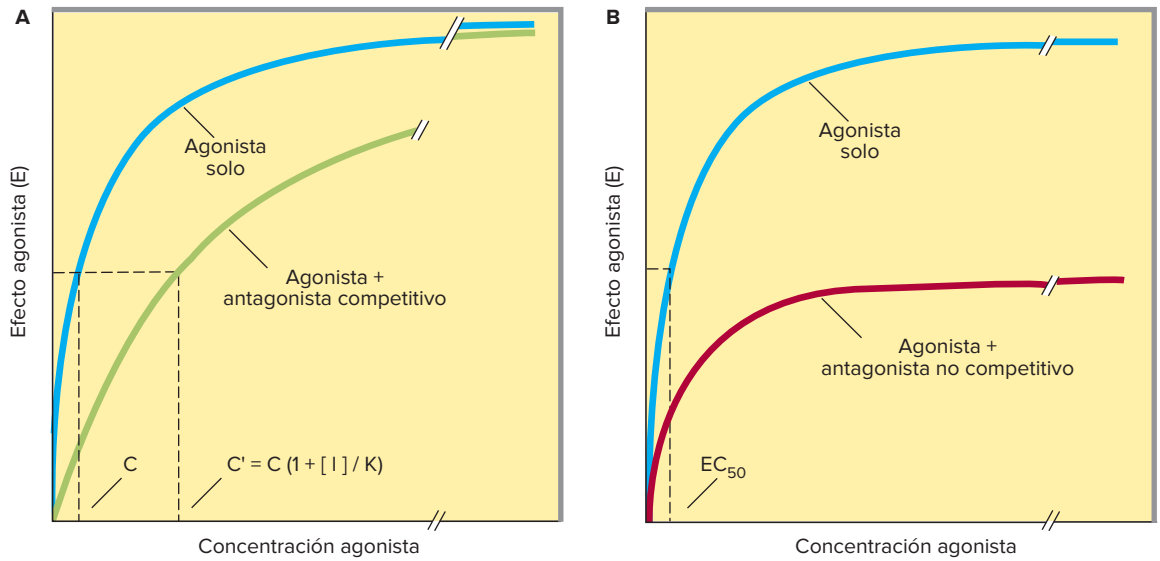


FIGURA 2-3 Cambios en las curvas de concentración-efecto del agonista producidas por un antagonista competitivo (**A**) o por un antagonista irreversible (**B**). En presencia de un antagonista competitivo, se requieren concentraciones más altas del agonista para producir un efecto dado; por tanto, la concentración del agonista (C') requerida para un efecto dado en presencia de la concentración [I] de un antagonista se desplaza hacia la derecha, como se muestra. Altas concentraciones del agonista pueden superar la inhibición por un antagonista competitivo. Éste no es el caso con un antagonista irreversible (o no competitivo), que reduce el efecto máximo que puede lograr el agonista, aunque puede no cambiar su EC_{50}.

ción requerida del agonista para un determinado grado de respuesta, por lo que la curva de concentración-efecto del agonista se desplaza hacia la derecha.

La concentración (C′) de un agonista requerido para producir un efecto dado en presencia de una concentración fija ([I]) del antagonista competitivo es mayor que la concentración del agonista (C) requerida para producir el mismo efecto en ausencia del antagonista. La relación de estas dos concentraciones del agonista (llamada relación de dosis) está relacionada con la constante de disociación (K_i) del antagonista mediante la **ecuación de Schild**:

$$\frac{C'}{C} = 1 + \frac{[I]}{K_i}$$

Los farmacólogos a menudo usan esta relación para establecer el K_i de un antagonista competitivo. Incluso sin conocimiento de la relación entre la ocupación agonista del receptor y la respuesta, el K_i puede determinarse de manera simple y precisa. Como se muestra en la figura 2-3, las curvas de concentración-respuesta se obtienen en presencia y en ausencia de una concentración fija del antagonista competitivo; la comparación de las concentraciones del agonista requeridas para producir grados idénticos de efecto farmacológico en las dos situaciones revela el K_i del antagonista. Si C′ es dos veces C, por ejemplo, entonces [I] = K_i.

Para el clínico, esta relación matemática tiene dos implicaciones terapéuticas importantes:

1. El grado de inhibición producido por un antagonista competitivo depende de la concentración del antagonista. El propranolol, antagonista competitivo del adrenoreceptor β, proporciona un examen útil. Los pacientes que reciben una dosis fija de este fármaco exhiben un amplio rango de concentraciones plasmáticas, debido a las diferencias entre los individuos en el aclaramiento del propranolol. Como resultado, los efectos inhibidores sobre las respuestas fisiológicas a la norepinefrina y a la epinefrina (agonistas del receptor adrenérgico endógeno) pueden variar ampliamente, y la dosis de propranolol debe ajustarse en consecuencia.
2. La respuesta clínica a un antagonista competitivo también depende de la concentración del agonista que compite por la unión a los receptores. De nuevo, el propranolol proporciona un ejemplo útil: cuando este fármaco se administra a dosis moderadas suficientes para bloquear el efecto de los niveles basales del neurotransmisor norepinefrina, la frecuencia cardiaca en reposo disminuye. Sin embargo, el aumento en la liberación de norepinefrina y epinefrina que ocurre con el ejercicio, los cambios posturales o el estrés emocional puede ser suficiente para superar este antagonismo competitivo. En consecuencia, la misma dosis de propranolol puede tener poco efecto bajo estas condiciones, alterando así la respuesta terapéutica. Por el contrario, la misma dosis de propranolol que es útil para el tratamiento de la hipertensión en un paciente puede ser excesiva y tóxica para otro, según las diferencias entre los pacientes en la cantidad de norepinefrina endógena y epinefrina que producen.

Las acciones de un **antagonista no competitivo** son diferentes porque, una vez que un receptor está unido a dicho fármaco, los agonistas no pueden superar el efecto inhibidor con independencia de su concentración. En muchos casos, los antagonistas no competitivos se unen al receptor de manera **irreversible** o casi irreversible, a veces formando un enlace covalente con el receptor. Después de la ocupación de una cierta proporción de receptores por dicho antagonista, el número de receptores desocupados restantes puede ser demasiado bajo para que el agonista (incluso a altas concentraciones) obtenga una respuesta comparable a la respuesta máxima previa (figura 2-3B). Sin embargo, si hay receptores de reserva, una dosis más baja de un antagonista irreversible puede dejar suficientes receptores desocupados para permitir el logro de la respuesta máxima del agonista, aunque se requerirá una mayor concentración del agonista (figura 2-2B y C; consúltese "Acoplamiento receptor-efector y receptores de reserva").

En la terapéutica, tales antagonistas irreversibles presentan distintas ventajas y desventajas. Una vez que el antagonista irreversible ha ocupado el receptor, no necesita estar presente en forma no unida para inhibir las respuestas agonistas. En consecuencia, la duración de la acción de dicho antagonista irreversible es relativamente independiente de su propia tasa de eliminación y más dependiente de la velocidad de renovación de las moléculas receptoras.

La fenoxibenzamina, un antagonista irreversible de los adrenorreceptores α, se usa para controlar la hipertensión causada por las catecolaminas liberadas por el feocromocitoma, un tumor de la médula suprarrenal. Si la administración de la fenoxibenzamina disminuye la presión arterial, se mantendrá el bloqueo incluso cuando el tumor libere de manera intermitente grandes cantidades de catecolamina. En este caso, la capacidad de evitar respuestas a concentraciones variables y altas del agonista es una ventaja terapéutica. Sin embargo, si ocurre una sobredosis, puede surgir un problema real. Si el bloqueo del adrenorreceptor α no se puede superar, los efectos en exceso del fármaco deben antagonizarse "fisiológicamente", es decir, mediante el uso de un agente presor que no actúa a través de los adrenorreceptores α.

Los antagonistas pueden funcionar de forma no competitiva de una manera diferente; es decir, uniéndose a un sitio en la proteína receptora separada del sitio de unión del agonista; de esta forma, el fármaco puede modificar la actividad del receptor sin bloquear la unión del agonista (consúltese capítulo 1, figura 1-2C y D). Aunque estos fármacos actúan de manera no competitiva, sus acciones a menudo son reversibles. Dichos fármacos se denominan *moduladores alostéricos negativos* porque actúan a través de la unión a un sitio diferente (es decir, "alostérico") del receptor en relación con el sitio clásico (es decir, "ortostérico") unido al agonista y reducen la actividad del receptor. No todos los moduladores alostéricos actúan como antagonistas; algunos potencian en lugar de reducir la actividad del receptor. Por ejemplo, las benzodiacepinas se consideran *moduladores alostéricos positivos* porque se unen a un sitio alostérico en los canales iónicos activados por el neurotransmisor ácido γ-aminobutírico (GABA, γ-*aminobutyric acid*) y potencian el efecto de activación neta de GABA en la conductancia del canal. Las benzodiacepinas tienen poco efecto activador por sí mismas, y esta propiedad es una de las razones por las cuales las benzodiacepinas son relativamente seguras en caso de sobredosis; incluso a dosis elevadas, su capacidad de aumentar la conductividad iónica está limitada por la liberación de un neurotransmisor endógeno. La modulación alostérica también puede producirse en blancos que carecen de un sitio de unión ortostérico conocido. Por ejemplo, el ivacaftor se une al canal iónico del **regulador transmembrana de la fibrosis quística** (**CFTR**, *cystic fibrosis transmembrane regulator*) que está mutado en la fibrosis quística. Ciertas mutaciones que hacen que el canal sea hipoactivo pueden ser parcialmente rescatadas por el ivacaftor, que representa la modulación alostérica positiva de un canal para el que no existe un ligando endógeno en la actualidad conocido.

Agonistas parciales

Basándose en la respuesta farmacológica máxima que se produce cuando todos los receptores están ocupados, los agonistas se pueden dividir en dos clases: los **agonistas parciales** producen una respuesta más baja, en la ocupación completa del receptor, que los **agonistas completos**. Los agonistas parciales producen curvas de concentración-efecto que se asemejan a las observadas con agonistas completos en presencia de un antagonista que bloquea irreversiblemente algunos de los sitios receptores (compárense figuras 2-2 [curva D] y 2-4B). Es importante enfatizar que la falla de los agonistas parciales para producir una respuesta máxima no se debe a una afinidad disminuida por la unión a los receptores. De hecho, la incapacidad de un agonista parcial para causar una respuesta farmacológica máxima, incluso cuando está presente a altas concentraciones que saturan en efecto la unión a todos los receptores, está indicada por el hecho de que los agonistas parciales inhiben competitivamente las respuestas producidas por los agonistas completos (figura 2-4). Esta mezcla de "agonista-antagonista", propiedad de los agonistas parciales, puede tener efectos beneficiosos y nocivos en la clínica. Por ejemplo, la buprenorfina, un agonista parcial de receptores μ-opiáceos, es un analgésico por lo general más seguro que la morfina porque produce menos depresión respiratoria en caso de sobredosis. Sin embargo, la buprenorfina es eficazmente antianalgésica cuando se administra en combinación con fármacos opiáceos más eficaces, y puede precipitar un síndrome de abstinencia del fármaco en pacientes dependientes de opiáceos.

Otros mecanismos de antagonismo de los fármacos

No todos los mecanismos del antagonismo implican interacciones de fármacos o ligandos endógenos en un único tipo de receptor, y algunos tipos de antagonismo no implican un receptor en absoluto. Por ejemplo, la protamina, una proteína que está cargada positivamente a pH fisiológico, puede usarse en la clínica para contrarrestar los efectos de la heparina, un anticoagulante que está cargado negativamente. En este caso, un medicamento actúa como un **antagonista químico** del otro, simplemente por unión iónica, la que hace que el otro fármaco no esté disponible para las interacciones con las proteínas involucradas en la coagulación de la sangre.

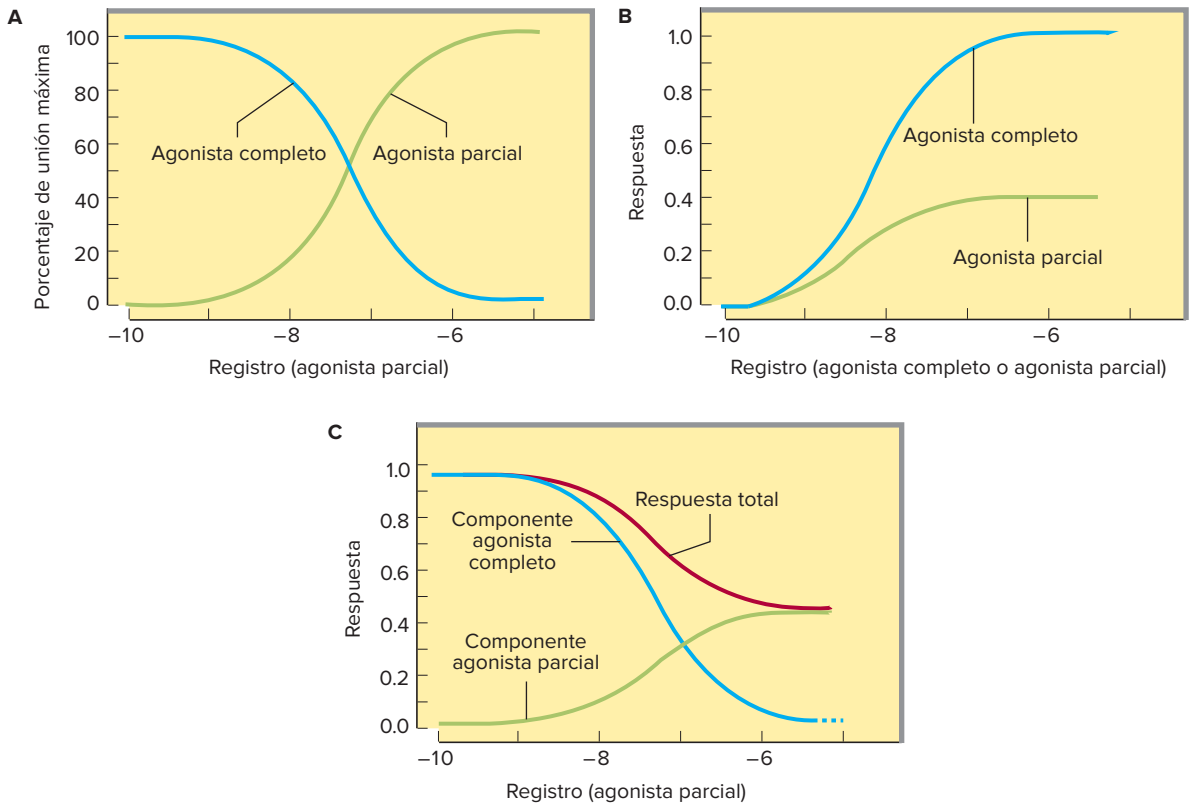


FIGURA 2-4 **A:** el porcentaje de ocupación del receptor resultante de un agonista completo (presente en una sola concentración) que se une a los receptores en presencia de concentraciones crecientes de un agonista parcial. Debido a que el agonista completo (*línea azul*) y el agonista parcial (*línea verde*) compiten para unirse a los mismos sitios receptores, cuando la ocupación del agonista parcial aumenta, la unión del agonista completo disminuye. **B:** cuando cada uno de los dos medicamentos se usa solo y se mide la respuesta, la ocupación de todos los receptores por parte del agonista parcial produce una respuesta máxima menor que la ocupación similar del agonista completo. **C:** el tratamiento simultáneo con una concentración única del agonista completo y el aumento de las concentraciones del agonista parcial produce los patrones de respuesta que se muestran en el panel inferior. La respuesta fraccional causada por una sola concentración alta del agonista completo disminuye a medida que las concentraciones crecientes del agonista parcial compiten para unirse al receptor con éxito creciente; al mismo tiempo, la porción de la respuesta causada por el agonista parcial aumenta, mientras que la respuesta total, es decir, la suma de las respuestas a los dos fármacos (*línea roja*), disminuye gradualmente, llegando de manera eventual al valor producido sólo por el agonista parcial (compárelo con B).

Otro tipo de antagonismo es el **antagonismo fisiológico** entre las vías reguladoras endógenas mediadas por diferentes receptores. Por ejemplo, varias acciones catabólicas de las hormonas glucocorticoides conducen a un aumento del azúcar en la sangre, un efecto fisiológicamente opuesto a la insulina. Aunque los glucocorticoides y la insulina actúan en sistemas receptor-efector bastante distintos, el médico a veces debe administrar insulina para oponerse a los efectos hiperglucémicos de una hormona glucocorticoide, ya sea que esté elevada por síntesis endógena (p. ej., un tumor de la corteza suprarrenal) o como resultado de la terapia con glucocorticoides.

En general, el uso de un fármaco como antagonista fisiológico produce efectos que son menos específicos y menos fáciles de controlar que los efectos de un antagonista específico del receptor. Así, por ejemplo, para tratar la bradicardia causada por la liberación incrementada de acetilcolina desde las terminaciones del nervio vago, el médico podría usar isoproterenol, un agonista de los adrenorreceptores β que aumenta la frecuencia cardiaca al imitar la estimulación simpática del corazón. Sin embargo, el uso de este antagonista fisiológico sería menos racional, y potencialmente más peligroso, que el uso de un antagonista específico del receptor como la atropina (un antagonista competitivo de los receptores de la acetilcolina que reduce la frecuencia cardiaca como objetivos directos de la acetilcolina liberada desde las terminaciones nerviosas vago).

MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN Y ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Hasta ahora, hemos considerado las interacciones del receptor y los efectos del fármaco en términos de ecuaciones y curvas de concentración-efecto. También debemos entender los mecanismos moleculares por los cuales actúa un medicamento. También deberíamos considerar diferentes familias estructurales de proteína receptora, y esto nos permite hacer preguntas básicas con importantes implicaciones clínicas:

- ¿Por qué algunos medicamentos producen efectos que persisten durante minutos, horas o incluso días después de que el medicamento ya no está presente?
- ¿Por qué las respuestas a otros fármacos disminuyen con rapidez con una administración prolongada o repetida?
- ¿Cómo explican los mecanismos celulares para amplificar las señales químicas externas el fenómeno de los receptores de reserva?
- ¿Por qué los fármacos químicamente similares a menudo muestran una selectividad extraordinaria en sus acciones?
- ¿Estos mecanismos proporcionan objetivos para desarrollar nuevos medicamentos?

La mayoría de la señalización transmembrana se logra mediante un pequeño número de mecanismos moleculares diferentes. Cada tipo de mecanismo se ha adaptado, a través de la evolución de familias de proteínas distintivas, para transducir muchas señales diferentes. Estas familias de proteínas incluyen receptores en la superficie de la célula y dentro de la misma, así como enzimas y otros componentes que generan, amplifican, coordinan y terminan la señalización del posreceptor por los segundos mensajeros químicos en el citoplasma. Esta sección analiza primero los mecanismos para transportar información química a través de la membrana plasmática y luego describe las características clave de los segundos mensajeros citoplásmicos.

Se conocen cinco mecanismos básicos de señalización transmembrana (figura 2-5). Cada uno representa una familia distinta de proteína receptora y utiliza una estrategia diferente para eludir la barrera planteada por la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Estas estrategias utilizan 1) un ligando soluble en lípidos que cruza la membrana y actúa sobre un receptor intracelular; 2) una proteína receptora transmembrana cuya actividad enzimática intracelular está regulada alostéricamente por un ligando que se une a un sitio en el dominio extracelular de la proteína; 3) un receptor transmembrana que se une y estimula una proteína tirosina cinasa intracelular; 4) un canal iónico transmembrana, controlado por un

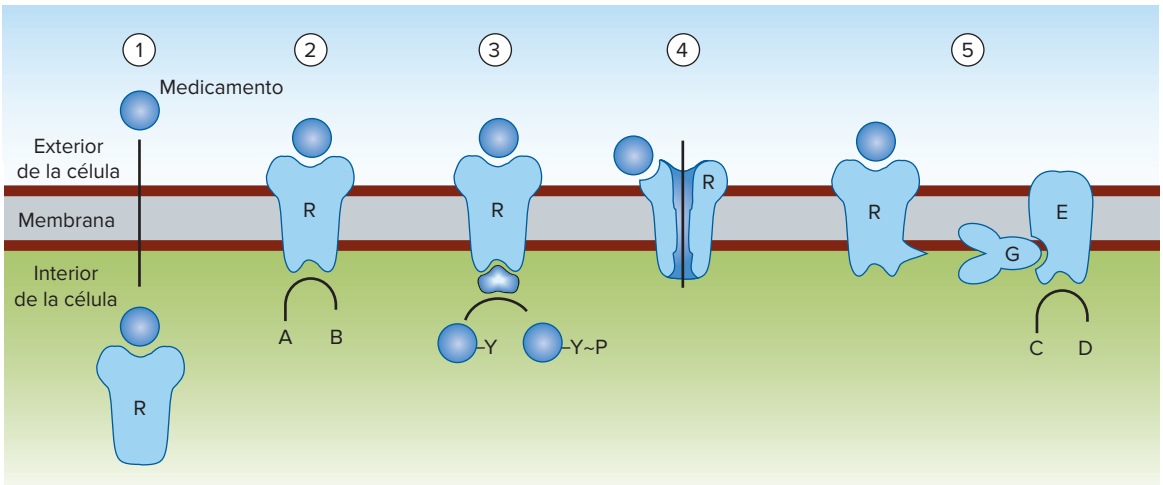


FIGURA 2-5 Mecanismos de señalización transmembrana conocidos: **1:** una señal química soluble en lípidos cruza la membrana plasmática y actúa sobre un receptor intracelular (que puede ser una enzima o un regulador de la transcripción génica); **2:** la señal se une al dominio extracelular de una proteína transmembrana, accionando de este modo una actividad enzimática de su dominio citoplásmico; **3:** la señal se une al dominio extracelular de un receptor transmembrana que está unido a una proteína tirosina cinasa separada, la que es activada; **4:** la señal se une y regula directamente la apertura de un canal iónico; **5:** la señal se une a un receptor de superficie celular ligado a una enzima efectora por una proteína G. (A, C: sustratos; B, D: productos; R: receptor; G: proteína G; E: efector [enzima o canal iónico]; Y: tirosina; P: fosfato).

ligando, que puede inducirse a abrirse o cerrarse mediante la unión con un ligando, o 5) una proteína receptora transmembrana que estimula una proteína transductora de señal de unión a GTP (proteína G), que a su vez modula la producción de un segundo mensajero intracelular.

Aunque los cinco mecanismos establecidos no tienen en cuenta todas las señales químicas transmitidas a través de las membranas celulares, transducen muchas de las señales más importantes explotadas en la farmacoterapia.

Receptores intracelulares para agentes solubles en lípidos

Varios ligandos biológicos son suficientemente solubles en lípidos para cruzar la membrana plasmática y actuar sobre los receptores intracelulares. Una clase de tales ligandos incluye esteroides (corticosteroides, mineralocorticoides, esteroides sexuales, vitamina D) y la hormona tiroidea, cuyos receptores estimulan la transcripción de genes uniéndose a secuencias de DNA específicas (a menudo llamadas **elementos de respuesta**) cerca del gen cuya expresión debe regularse.

Estos receptores "gen-activos" pertenecen a una familia de proteínas que evolucionó a partir de un precursor común. La disección de los receptores mediante técnicas de DNA recombinante ha proporcionado información sobre su mecanismo molecular. Por ejemplo, la unión de la hormona glucocorticoide a su proteína receptora normal alivia una restricción inhibitoria sobre la actividad estimulante de la transcripción de la proteína. La figura 2-6 representa esquemáticamente el mecanismo molecular de la acción de los glucocorticoides: en ausencia de la hormona, el receptor está unido a hsp90, una proteína que impide el plegamiento normal de varios dominios estructurales del receptor. La unión de la hormona al dominio de unión del ligando desencadena la liberación de hsp90. Esto permite que los dominios de activación del DNA y de activación de la transcripción del receptor se plieguen en sus conformaciones funcionales activas, de modo que el receptor activado puede iniciar la transcripción de genes blanco.

El mecanismo utilizado por las hormonas que actúan regulando la expresión génica tiene dos consecuencias terapéuticas importantes:

1. Todas estas hormonas producen sus efectos después de un periodo de retraso característico de 30 minutos a varias horas, el tiempo requerido para la síntesis de nuevas proteínas. Esto significa que no se puede esperar que las hormonas activas genéticamente alteren un estado patológico en cuestión de minutos (p. ej., los glucocorticoides no aliviarán de inmediato los síntomas del asma bronquial).
2. Los efectos de estos agentes pueden persistir durante horas o días después de que la concentración del agonista se haya reducido a cero. La persistencia del efecto se debe en principio a la rotación relativamente lenta de la mayoría de las enzimas y proteínas, que pueden permanecer activas en las células durante horas o días después de que se han sintetizado. Por consiguiente, significa que los efectos beneficiosos (o tóxicos) de una hormona activa génica por lo general disminuyen con lentitud cuando se detiene la administración de la hormona.

Enzimas transmembrana reguladas por el ligando que incluye el receptor tirosina cinasa

Esta clase de moléculas del receptor media los primeros pasos en la señalización por insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), péptido natriurético atrial (ANP, *atrial natriuretic peptide*), factor de crecimiento transformante-β (TGF-β, *transforming growth factor*-β) y muchas otras hormonas tróficas. Estos receptores son polipéptidos que consisten en un dominio extracelular de unión a las hormonas y un dominio de enzima citoplásmica, que puede ser una proteína tirosina cinasa, una serina cinasa o una guanilil ciclasa (figura 2-7). En todos estos receptores, los dos dominios están conectados por un segmento hidrófobo del polipéptido que reside en la bicapa lipídica de la membrana plasmática.

La función de señalización del receptor tirosina cinasa comienza con la unión del ligando, típicamente una hormona polipeptídica o factor de crecimiento, al dominio extracelular del receptor. El cambio resultante en la conformación del receptor provoca que dos moléculas receptoras se unan entre sí (*dimerizan*). Esto activa la actividad de la enzima tirosina cinasa presente en el dominio citoplasmático del dímero, lo que lleva a la fosforilación del receptor, así como a las posteriores proteínas adicionales de señalización. Los receptores activados catalizan la fosforilación de los residuos de tirosina en diferentes proteínas objetivos

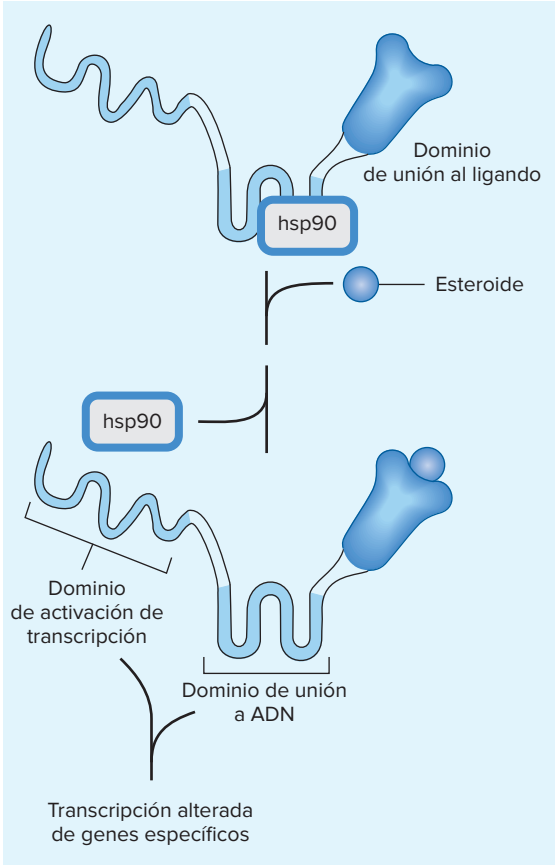


FIGURA 2-6 Mecanismo de acción de glucocorticoides. El polipéptido receptor de glucocorticoides se representa esquemáticamente como una proteína con tres dominios distintos. Una proteína de choque térmico, hsp90, se une al receptor en ausencia de hormona y evita el plegamiento en la conformación activa del receptor. La unión de un ligando hormonal (esteroide) provoca la disociación del estabilizador hsp90 y permite la conversión a la configuración activa.

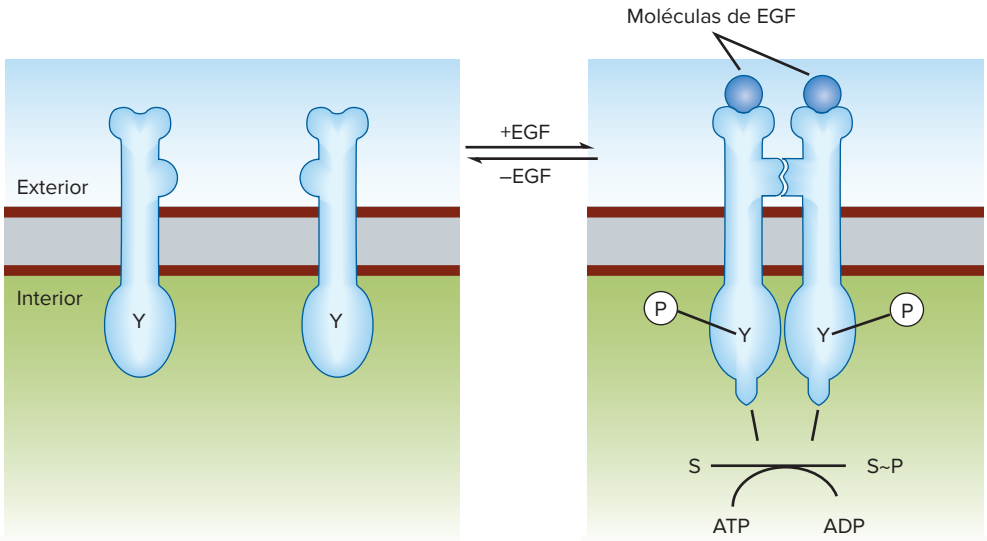


FIGURA 2-7 Mecanismo de activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), un receptor representativo de la tirosina cinasa. El polipéptido receptor tiene dominios extracelulares y citoplásmicos, representados arriba y debajo de la membrana plasmática. Tras la unión de EGF (círculo), el receptor se convierte de su estado monomérico inactivo (*izquierda*) a un estado dimérico activo (*derecha*), en el que dos polipéptidos receptores se unen de forma no covalente. Los dominios citoplásmicos se fosforilan (P) en residuos específicos de tirosina (Y), y sus actividades enzimáticas se activan, catalizando la fosforilación de las proteínas del sustrato (S).

de señalización, lo cual permite que un solo tipo de receptor activado module una serie de procesos bioquímicos. (Algunas tirosinas cinasas receptoras forman complejos oligoméricos mayores que los dímeros tras la activación por el ligando, pero la importancia farmacológica de tales complejos de orden superior no está clara en la actualidad.)

La insulina, por ejemplo, usa una clase única de receptores de tirosina cinasa para desencadenar un aumento en la absorción de glucosa y aminoácidos y para regular el metabolismo del glucógeno y los triglicéridos en la célula. La activación del receptor en células blanco específicas conduce a un complejo programa de eventos celulares que van desde la alteración del transporte de membrana de iones y metabolitos a cambios en la expresión de muchos genes.

Los inhibidores de los receptores particulares de la tirosina cinasa están encontrando un mayor uso en trastornos neoplásicos en los que a menudo está implicada la señalización excesiva del factor de crecimiento. Algunos de estos inhibidores son anticuerpos monoclonales (p. ej., el trastuzumab, el cetuximab), que se unen al dominio extracelular de un receptor particular e interfieren con la unión del factor de crecimiento. Otros inhibidores son productos químicos de moléculas pequeñas permeables a la membrana (p. ej., el gefitinib, el erlotinib), que inhiben la actividad del receptor de la cinasa en el citoplasma.

La intensidad y la duración de la acción de EGF, PDGF y otros agentes que actúan a través de los receptores de la tirosina cinasa a menudo están limitadas por un proceso llamado **regulación negativa** del receptor. La unión del ligando a menudo induce una endocitosis acelerada de los receptores desde la superficie celular, seguida por la degradación de esos receptores (y sus ligandos unidos). Cuando este proceso ocurre a una velocidad más rápida que la síntesis de receptores *de novo*, el número total de receptores de la superficie celular se reduce (regulado por la disminución), y la respuesta de la célula al ligando disminuye en correspondencia. Un ejemplo bien entendido es el receptor de EGF de la tirosina cinasa, que se internaliza desde la membrana plasmática a una velocidad muy acelerada después de la activación por EGF y luego es liberado a los lisosomas y se proteoliza. Este proceso de regulación negativa es esencial fisiológicamente para limitar la fuerza y la duración de la señal del factor de crecimiento; las mutaciones genéticas que interfieren con el proceso de regulación negativa causan respuestas excesivas y prolongadas que subyacen o contribuyen a muchas formas de cáncer. La endocitosis de otros receptores tirosina cinasas, más notablemente receptores para el factor de crecimiento nervioso, cumple una función muy diferente. Los receptores del factor de crecimiento nervioso interno no se degradan con rapidez, sino que se translocan en vesículas endocíticas del axón distal, donde los receptores se activan por el factor de crecimiento del nervio liberado del tejido inervado al cuerpo celular. En el cuerpo celular, la señal del factor de crecimiento se transduce a factores de transcripción que regulan la expresión de los genes que controlan la supervivencia celular. Este proceso, en esencia opuesto a la regulación negativa, transporta una señal de supervivencia crítica desde su sitio de liberación en el agonista hasta el sitio de un efecto de señalización crítico inferior y puede hacerlo a una distancia marcadamente larga, hasta un metro en algunas neuronas.

Varios reguladores del crecimiento y la diferenciación, incluido el TGF-β, actúan sobre otra clase de enzimas receptoras transmembrana que fosforilan residuos de serina y treonina. El péptido natriurético atrial (ANP, *atrial natriuretic peptide*), un importante regulador del volumen sanguíneo y el tono vascular, actúa sobre un receptor transmembrana cuyo dominio intracelular, una guanilil ciclasa, genera monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) (véase a continuación). Los receptores en ambos grupos, como los receptores tirosina cinasas, son activos en sus formas diméricas.

Receptores de citocina

Los receptores de citocina responden a un grupo heterogéneo de ligandos peptídicos, que incluyen la hormona del crecimiento, la eritropoyetina, varios tipos de interferón y otros reguladores del crecimiento y la diferenciación. Estos receptores usan un mecanismo (figura 2-8) que se asemeja mucho a los receptores tirosina cinasas, excepto que, en este caso, la actividad de la proteína tirosina

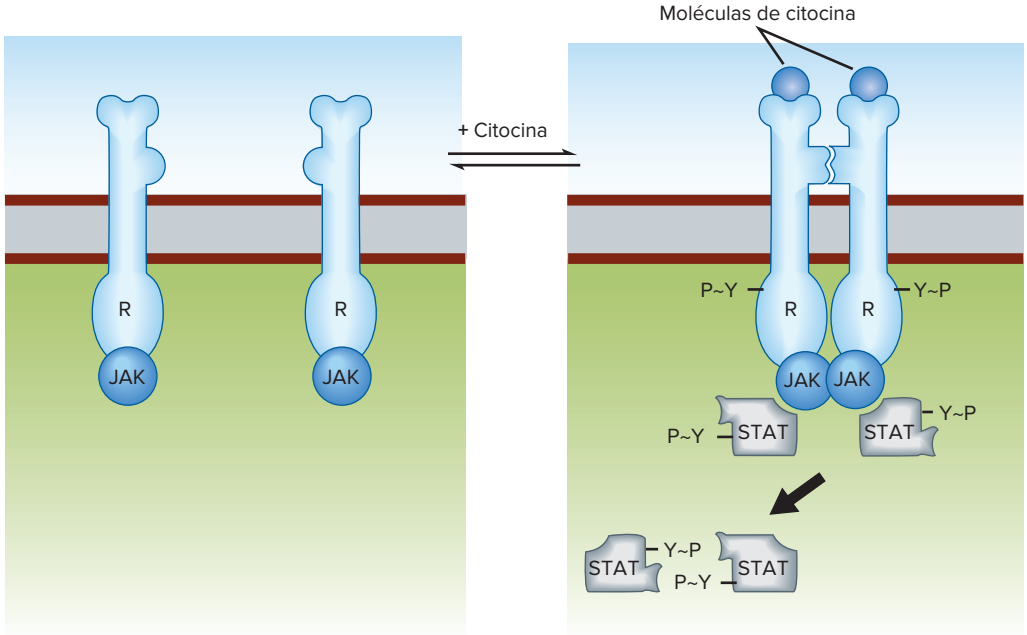


FIGURA 2-8 Los receptores de citocinas, como los receptores tirosina cinasas, tienen dominios extracelulares e intracelulares y forman dímeros. Sin embargo, después de la activación por un ligando apropiado, se activan las moléculas de la proteína tirosina cinasa móvil (JAK) separadas, lo que da como resultado la fosforilación de los transductores de señal y la activación de las moléculas de transcripción (STAT). Los dímeros STAT luego viajan al núcleo, donde regulan la transcripción.

cinasa no es intrínseca a la molécula receptora. En cambio, una proteína tirosina cinasa separada, de la familia Janus-cinasa (JAK, *Janus-kinase*), se une de forma no covalente al receptor. Como en el caso del receptor de EGF, receptores de citocinas dimerizan después de que se unen al ligando activador, permitiendo que los JAK unidos se activen y fosforilen residuos de tirosina en el receptor. Los residuos de tirosina fosforilada en la superficie citoplásmica del receptor ponen en marcha un complejo baile de señalización uniendo otro grupo de proteínas, llamadas STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción [*signal transducers and activators of transcription*]). Los STAT unidos son fosforilados por los JAK, dos moléculas STAT se dimerizan (se unen entre sí a los fosfatos de tirosina) y al final el dímero STAT/STAT se disocia del receptor y viaja al núcleo, donde regula la transcripción de genes específicos.

Canales iónicos

Muchos de los medicamentos más útiles en la medicina clínica actúan sobre los canales iónicos. Para los canales iónicos activados por ligando, los fármacos a menudo imitan o bloquean las acciones de los agonistas naturales. Los ligandos naturales de tales receptores incluyen la acetilcolina, la serotonina, GABA y el glutamato; todos son transmisores sinápticos.

Cada uno de sus receptores transmite su señal a través de la membrana plasmática aumentando la conductancia transmembrana del ion relevante y alterando así el potencial eléctrico a través de la membrana. Por ejemplo, la acetilcolina provoca la apertura del canal iónico en el receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR, *nicotinic acetylcholine receptor*), lo cual permite que el Na^+ fluya bajo su gradiente de concentración hacia las células, produciendo un potencial postsináptico excitador localizado —una despolarización—.

El nAChR es uno de los receptores de hormonas o neurotransmisores mejor caracterizados de la superficie celular (figura 2-9). Una forma de este receptor es un pentámero formado por cuatro subunidades polipeptídicas diferentes (p. ej., dos cadenas α más una cadena β, una γ y una cadena δ, todas con pesos moleculares que oscilan entre 43 000-50 000). Estos polipéptidos, cada uno de

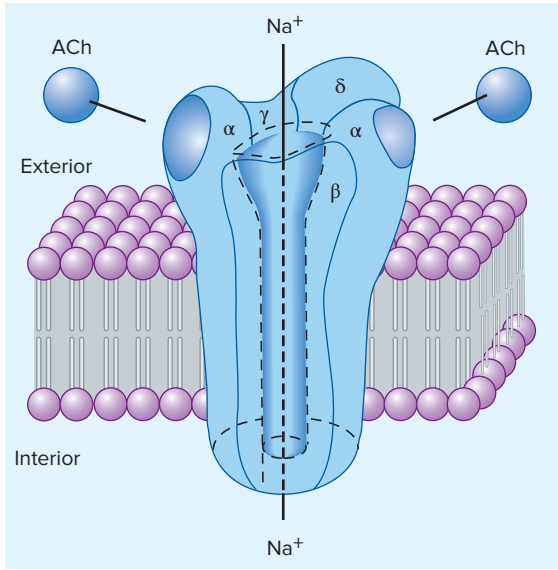


FIGURA 2-9 El receptor nicotínico de acetilcolina (ACh, *nicotinic acetylcholine*), un canal iónico controlado por ligando. La molécula receptora se representa como incrustada en una pieza rectangular de la membrana plasmática, con el líquido extracelular arriba y citoplasma debajo. Compuesto de cinco subunidades (dos α, un β, un γ y un δ), el receptor abre un canal central de iones transmembrana cuando ACh se une a los sitios en el dominio extracelular de sus subunidades α.

los cuales cruza la bicapa lipídica cuatro veces, forman una estructura cilíndrica que tiene aproximadamente 10 nm de diámetro, pero es impermeable a los iones. Cuando la acetilcolina se une a los sitios en las subunidades α, se produce un cambio conformacional que da como resultado la apertura transitoria de un canal acuoso central, de aproximadamente 0.5 nm de diámetro, a través del cual los iones de sodio penetran desde el fluido extracelular para provocar la despolarización eléctrica de la célula. La base estructural para activar otros canales iónicos activados por ligando se ha determinado recientemente, y se aplican principios generales similares, pero existen diferencias en los detalles clave que pueden abrir nuevas oportunidades para la acción del fármaco. Por ejemplo, los receptores que median la neurotransmisión excitatoria en las sinapsis del sistema nervioso central se unen al glutamato, un importante neurotransmisor excitador, a través de un dominio de apéndice grande que sobresale del receptor y se le denomina "atrapamoscas" porque físicamente se cierra alrededor de la molécula del glutamato; el dominio atrapamoscas cargado con glutamato luego se mueve como una unidad para controlar la apertura del poro. Los fármacos pueden regular la actividad de tales receptores del glutamato uniéndose al dominio del atrapamoscas, en las superficies sobre la porción incrustada de la membrana alrededor del poro, o dentro del poro mismo.

El tiempo transcurrido entre la unión del agonista a un canal controlado por ligando y la respuesta celular a menudo se puede medir en milisegundos. La rapidez de este mecanismo de señalización es de vital importancia para la transferencia momento a momento de información a través de las sinapsis. Los canales iónicos activados por ligando pueden estar regulados por múltiples mecanismos, que incluyen la fosforilación y la endocitosis. En el sistema nervioso central, estos mecanismos contribuyen a la plasticidad sináptica involucrada en el aprendizaje y la memoria.

Los canales iónicos regulados por voltaje no se unen a los neurotransmisores directamente, sino que están controlados por el potencial de membrana; dichos canales también son objetivos farmacológicos importantes. Los fármacos que regulan los canales activados por voltaje típicamente se unen a un sitio del receptor diferente de los aminoácidos cargados que constituyen el dominio del "sensor de voltaje" de la proteína utilizada para la apertura del canal por el potencial de membrana. Por ejemplo, el verapamilo se une a una región en el poro de los canales de calcio dependiente del voltaje, que está presente en el corazón y en el músculo liso vascular, inhibe la conductancia iónica por separado del sensor de voltaje, produce efectos antiarrítmicos y reduce la presión arterial sin imitar o antagonizar cualquier transmisor endógeno conocido. Otros canales, como el CFTR, aunque no son muy sensibles ni a un ligando natural conocido ni a la tensión, siguen siendo objetivos farmacológicos importantes. El lumacaftor se une al CFTR y promueve su administración a la membrana plasmática después de la biosíntesis. El ivacaftor se une a un sitio diferente y mejora la conductancia del canal. Ambos fármacos actúan como moduladores alostéricos del CFTR y fueron aprobados recientemente para el tratamiento de la fibrosis quística, pero cada uno tiene un efecto diferente.

Proteínas G y segundos mensajeros

Muchos ligandos extracelulares actúan aumentando las concentraciones intracelulares de segundos mensajeros como el **3′,5′-adenosina monofosfato cíclico** (**cAMP**, *cyclic adenosine-3′,5′-monophosphate*), **ion calcio** o los **fosfoinosítidos** (descritos a continuación). En la mayoría de los casos usan un sistema de señalización transmembrana con tres componentes separados. Primero, el ligando extracelular es detectado selectivamente por un receptor de superficie celular. El receptor, a su vez, desencadena la activación de una proteína de unión al GTP (**proteína G**) localizada en la cara citoplásmica de la membrana plasmática. La proteína G activada cambia la actividad de un elemento efector, usualmente una enzima o canal iónico. Este elemento luego cambia la concentración del segundo mensajero intracelular. Para cAMP, la enzima efectora es la adenilil ciclasa, una proteína de membrana que convierte la trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) intracelular en cAMP. La proteína G correspondiente, G_s, estimula la adenilil ciclasa después de ser activada por hormonas y neurotransmisores que actúan a través de receptores específicos acoplados a G_s. Existen muchos ejemplos de tales receptores, que incluyen adrenorreceptores α y β, receptores de glucagón, receptores de tirotropina y ciertos subtipos de receptores de dopamina y serotonina.

Las G_s y otras proteínas G activan sus efectores con posterioridad cuando se unen al GTP y también tienen la capacidad de hidrolizar el GTP (figura 2-10); esta reacción de hidrólisis inactiva a la proteína G, pero puede ocurrir a una velocidad relativamente lenta, amplificando con eficacia la señal transducida al permitir que la proteína G activada (unida a GTP) tenga una vida más larga en la célula que el receptor activado en sí mismo. Por ejemplo, un neurotransmisor como la norepinefrina puede encontrar su receptor de membrana durante sólo unos pocos milisegundos. Cuando el encuentro genera una molécula de G_s unida al GTP, la duración de la activación de la adenilil ciclasa depende de la longevidad de la unión del GTP a G_s en lugar de la duración de la unión de la norepinefrina al receptor. De hecho, al igual que otras proteínas G, las G_s ligadas a GTP pueden permanecer activas durante decenas de segundos, amplificando enormemente la señal original. Este mecanismo también ayuda a explicar cómo la señalización por las proteínas G produce el fenómeno de los receptores de reserva. La fa-

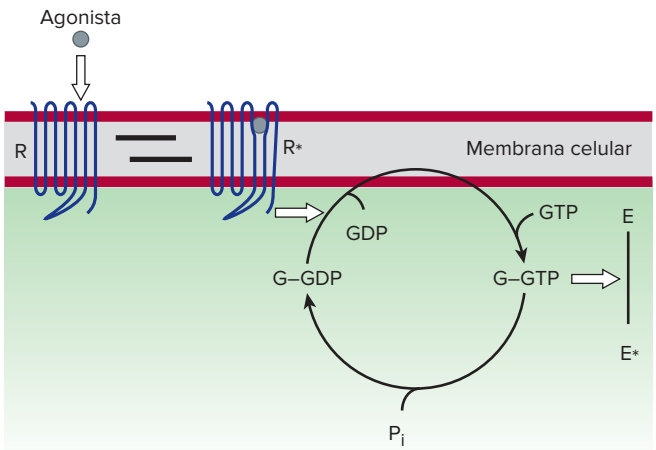


FIGURA 2-10 El ciclo de inactivación-activación dependiente de nucleótidos guanina de las proteínas G. El agonista activa el receptor (R→R*), que promueve la liberación de GDP de la proteína G (G), permitiendo la entrada de GTP en el sitio de unión de los nucleótidos. En su estado unido a GTP (G-GTP), la proteína G regula la actividad de una enzima efectora o canal iónico (E→E*). La señal se termina por la hidrólisis de GTP, seguido por el retorno del sistema al estado basal no estimulado. Las flechas abiertas denotan efectos reguladores. (P_i: fosfato inorgánico [*inorganic phosphate*]).

CUADRO 2-1 Proteínas G y sus receptores y efectores

Proteína G	Receptor para	Efecto/vía de señalización
G_s	Aminas adrenérgicas β, histamina, serotonina, glucagón y muchas otras hormonas	↑ adenilil ciclasa → ↑ cAMP
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3}	Aminas adrenérgicas α_2, acetilcolina (muscarínico), opiáceos, serotonina y muchos otros	Varios, incluyendo: ↓ adenilil ciclasa → ↓ cAMP Abrir canales de K^+ cardiacos → ↓ frecuencia cardiaca
G_{olf}	Odorantes (epitelio olfativo)	↑ adenilil ciclasa → ↑ cAMP
G_o	Neurotransmisores en el cerebro (aún no identificados específicamente)	Aún no está claro
G_q	Acetilcolina (muscarínico), bombesina, serotonina (5-HT_2) y muchos otros	↑ fosfolipasa C → ↑ IP_3, diacilglicerol, Ca^{2+} citoplásmico
G_{t1}, G_{t2}	Fotones (opsinas de rodopsina y color en las células de la vara y el cono de la retina)	↑ cGMP fosfodiesterasa → ↓ cGMP (fototransducción)

cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico (*cyclic guanosine monophosphate*); IP_3: inositol-1,4,5-trisfosfato (*inositol-1,4,5-trisphosphate*).

milia de proteínas G contiene varias subfamilias funcionalmente diversas (cuadro 2-1), cada una de las cuales regulan los efectos de un conjunto particular de receptores en un grupo distintivo de efectores. Téngase en cuenta que un ligando endógeno (p. ej., la norepinefrina, la acetilcolina, la serotonina, muchos otros que no figuran en el cuadro 2-1) puede unirse y estimular los receptores que se acoplan a diferentes subconjuntos de las proteínas G. La aparente promiscuidad de dicho ligando le permite provocar diferentes respuestas dependientes de la proteína G en distintas células. Por ejemplo, el cuerpo responde al peligro usando catecolaminas (la norepinefrina y la epinefrina) para aumentar la frecuencia cardiaca e inducir la constricción de los vasos sanguíneos en la piel, actuando sobre G_s acopladas a adrenorreceptores β y G_q acopladas a adrenorreceptores α_1, respectivamente. La promiscuidad del ligando también ofrece oportunidades en el desarrollo de fármacos (véase "Clases de receptores y desarrollo de fármacos" en el siguiente texto).

Los receptores que señalizan a través de las proteínas G a menudo se llaman "receptores acoplados a la proteína G" (**GPCR**, *G protein-coupled receptors*). Los GPCR constituyen la familia de receptores más grande y también se denominan receptores "siete transmembrana" (7TM, *seven-transmembrane*) o "serpentina" porque la cadena del polipéptido del receptor "atraviesa" la membrana plasmática siete veces (figura 2-11). Los receptores de aminas adrenérgicas, la serotonina, la acetilcolina (muscarínica pero no nicotínica), muchas hormonas peptídicas, sustancias odorantes e incluso receptores visuales (en las células de la vara y el cono de la retina) pertenecen a la familia de los GPCR. Todos fueron derivados de un precursor evolutivo común. Algunos GPCR (p. ej., $GABA_B$ y receptores metabotrópicos de glutamato) requieren un ensamblaje estable en *homodímeros* (complejos de dos receptores polipéptidos idénticos) o *heterodímeros* (complejos de diferentes isoformas) para la actividad funcional. Sin embargo, a diferencia de los receptores de citocina y tirosina cinasa, la dimerización no se requiere universalmente para la activación de GPCR, y se cree que muchos GPCR funcionan como monómeros.

Los GPCR pueden unirse a los agonistas de varias maneras, pero todos parecen transducir señales a través de la membrana plasmática de forma similar. La unión agonista (p. ej., una catecolamina o la acetilcolina) estabiliza un estado conformacional del receptor en el que los extremos citoplásmicos de las hélices transmembrana se separan en aproximadamente 1 nm, abriendo una cavidad en la superficie citoplasmática del receptor que se une a una superficie reguladora crítica de la proteína G. Esto reduce la

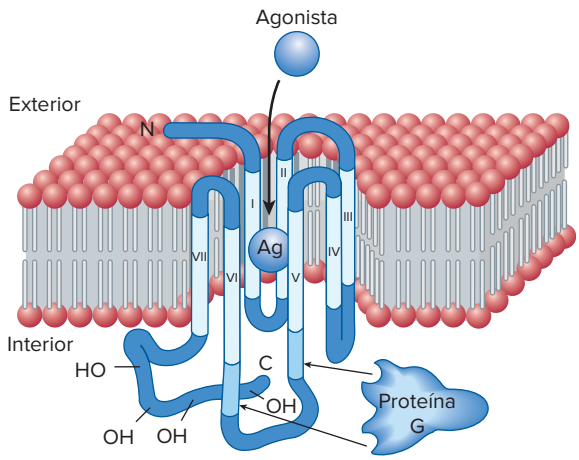


FIGURA 2-11 Topología transmembrana de un GPCR "serpentino" típico. El terminal amino (N) del receptor es extracelular (por encima del plano de la membrana) y su terminal intracelular carboxilo (C), con la cadena polipeptídica "serpenteando" a través de la membrana siete veces. Los segmentos transmembrana hidrofóbicos (color claro) se designan con números romanos (I-VII). El agonista (Ag) se acerca al receptor del fluido extracelular y se une a un sitio rodeado por las regiones transmembrana de la proteína receptora. La proteína G interactúa con las regiones citoplásmicas del receptor, en especial alrededor del tercer bucle citoplasmático que conecta las regiones transmembrana V y VI. El movimiento lateral de estas hélices durante la activación expone una superficie citoplásmica del receptor que de otra manera estaría enterrada y que promueve el intercambio de nucleótidos de guanina en la proteína G y, por tanto, activa la proteína G, como se analiza en el texto. La cola terminal citoplásmica del receptor contiene numerosos residuos de serina y treonina cuyos grupos hidroxilo (-OH) pueden fosforilarse. Esta fosforilación se asocia con una disminución del acoplamiento de la proteína del receptor-G y puede promover la endocitosis del receptor.

afinidad de los nucleótidos por la proteína G, permitiendo que el GDP se disocie y el GTP lo reemplace (esto ocurre porque el GTP normalmente está presente en el citoplasma a una concentración mucho más alta que el GDP). La forma de la proteína G unida al GTP se disocia del receptor y puede involucrar a los mediadores posteriormente. Así, el acoplamiento de la proteína GPCR-G implica un cambio conformacional coordinado en ambas proteínas, permitiendo que el agonista se una al receptor para "conducir" de forma efectiva una reacción de intercambio de nucleótidos que "traslada" la proteína G de su forma inactiva (unida al GDP) a su forma activa (unida al GTP). La figura 2-11 muestra los componentes principales de forma esquemática.

Muchas estructuras de alta resolución de los GPCR están disponibles en el Banco de datos de proteínas (www.rcsb.org). Un modelo animado que representa el cambio conformacional asociado con la activación está disponible en el Banco de datos de proteínas en Europa (http://www.ebi.ac.uk/pdbe/quips?story=B2AR).

Regulación del receptor

Las respuestas mediadas por la proteína G de fármacos y agonistas hormonales a menudo se atenúan con el tiempo (figura 2-12A). Después de alcanzar un nivel alto inicial, la respuesta (p. ej., acumulación celular de cAMP, afluencia de Na^+, contractilidad, etc.) disminuye en segundos o minutos, incluso en presencia continua del agonista. En algunos casos, este fenómeno de **desensibilización** es rápidamente reversible; una segunda exposición al agonista, si se proporciona unos minutos después de la terminación de la primera exposición, da como resultado una respuesta similar a la respuesta inicial.

Múltiples mecanismos contribuyen a la desensibilización de los GPCR. Un mecanismo bien entendido implica la fosforilación del receptor. El cambio inducido por el agonista en la conformación del adrenoreceptor β hace que no sólo se active la proteína G, sino que también reclute y active una familia de proteínas cinasas llamadas receptor cinasas acopladas a la proteína G (GRK, *G protein-coupled receptor kinases*). Los GRK fosforilan residuos de serina y treonina en la cola citoplásmica del receptor (figura 2-12B), disminuyendo la capacidad de los adrenorreceptores β activados para movilizar las G_s y también aumentando la afinidad del receptor por unirse a una tercera proteína, arrestina β (β-Arr, *β arrestina*). La unión de la arrestina β al receptor disminuye aún más la capacidad del receptor para interactuar con G_s, atenuando la respuesta celular (es decir, la estimulación de la adenilil ciclasa como se analiza a continuación). Tras la eliminación del agonista, la fosforilación por el GRK termina, la arrestina β puede disociarse, y las fosfatasas celulares eliminan las fosforilaciones, invirtiendo el estado desensibilizado y permitiendo que la activación vuelva a ocurrir en otro encuentro con el agonista.

Para los adrenorreceptores β, y para muchos otros GPCR, la arrestina β puede producir otros efectos. Un efecto es acelerar la endocitosis de los adrenorreceptores β de la membrana plasmática. Esto puede regular negativamente los adrenorreceptores β si los receptores viajan posteriormente a los lisosomas, similar a la regulación negativa de los receptores EGF, pero también puede ayudar a revertir el estado desensibilizado para los receptores devueltos a la membrana plasmática mediante la exposición de los receptores a las enzimas fosfatasas en los endosomas (figura 2-12B). En algunos casos, la arrestina β puede en sí misma actuar como un transductor de señal positivo, análogo a las proteínas G pero a través de un mecanismo diferente, al servir como una armazón molecular para unirse a otras proteínas de señalización (en lugar de a través de GTP). De esta forma, la arrestina β puede conferir a los GPCR una gran flexibilidad en la señalización y regulación. Esta flexibilidad todavía no se conoce bien, pero en la actualidad se cree que subyace en la capacidad de algunos fármacos para producir un espectro diferente de efectos posteriores a otros fármacos, a pesar de unirse al mismo GPCR. Los esfuerzos actuales de desarrollo de fármacos están explorando el potencial de este fenómeno, llamado **selectividad funcional** o **sesgo agonista**, como un medio para lograr la especificidad en la acción del fármaco más allá de lo que en este momento es posible utilizando agonistas y antagonistas convencionales. Se cree que los agonistas funcionalmente selectivos ocupan el sitio de unión al ligando ortostérico, haciendo que su unión sea competitiva con los agonistas ortostéricos convencionales, pero difieren de los agonistas convencionales en los efectos sobre la conformación del receptor después de la unión. Los ligandos alostéricos también pueden estabilizar diferentes estados conformacionales del receptor, pero difieren de los ligandos eficazmente selectivos uniéndose no competitivamente a un sitio diferente.

Segundos mensajeros bien establecidos

A. Monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)

Actuando como un segundo mensajero intracelular, el cAMP regula respuestas como la movilización de la energía almacenada (la descomposición de carbohidratos en el hígado o triglicéridos en las células de grasa estimuladas por catecolaminas adrenomiméticas β), la conservación del agua por el riñón (mediado por vasopresina), la homeostasis del Ca^{2+} (regulada por la hormona paratiroidea) y el aumento de la velocidad y la fuerza contráctil del músculo cardiaco (las catecolaminas adrenomiméticas β). También regula la producción de esteroides suprarrenales y sexuales (en respuesta a la corticotropina u hormona folículo estimulante), la relajación del músculo liso y muchos otros procesos endocrinos y neuronales.

El cAMP ejerce la mayoría de sus efectos estimulando las proteínas cinasas dependientes de cAMP (figura 2-13). Estas cinasas están compuestas de un dímero regulador (R) que se une al cAMP y dos cadenas catalíticas (C). Cuando el cAMP se une al dímero R, las cadenas C activas se liberan para difundirse a través del citoplasma y el núcleo, donde transfieren el fosfato del ATP a las proteínas apropiadas del sustrato, a menudo enzimas. La especificidad de los efectos reguladores del cAMP reside en los distintos sustratos proteicos de las cinasas que se expresan en diferentes células. Por ejemplo, el hígado es rico en fosforilasa cinasa y glucógeno sintasa, enzimas cuya regulación recíproca mediante fosforilación dependiente de cAMP ajusta el almacenamiento y la liberación de los carbohidratos.

Cuando el estímulo hormonal se detiene, las acciones intracelulares del cAMP se terminan con una elaborada serie de enzimas. La fosforilación estimulada por cAMP de los sustratos de la enzima se revierte rápidamente por un grupo diverso de fosfatasas específicas e inespecíficas. El cAMP en sí mismo se degrada a 5′-AMP por varias fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE; figura 2-13). La milrinona, un inhibidor selectivo de las fosfodiesterasas tipo 3 que se expresan en las células del músculo cardiaco, se ha utilizado como un agente coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. La inhibición competitiva de la deshidratación del cAMP es una de las formas en que la cafeína, la teofilina y otras metilxantinas producen sus efectos (véase capítulo 20).

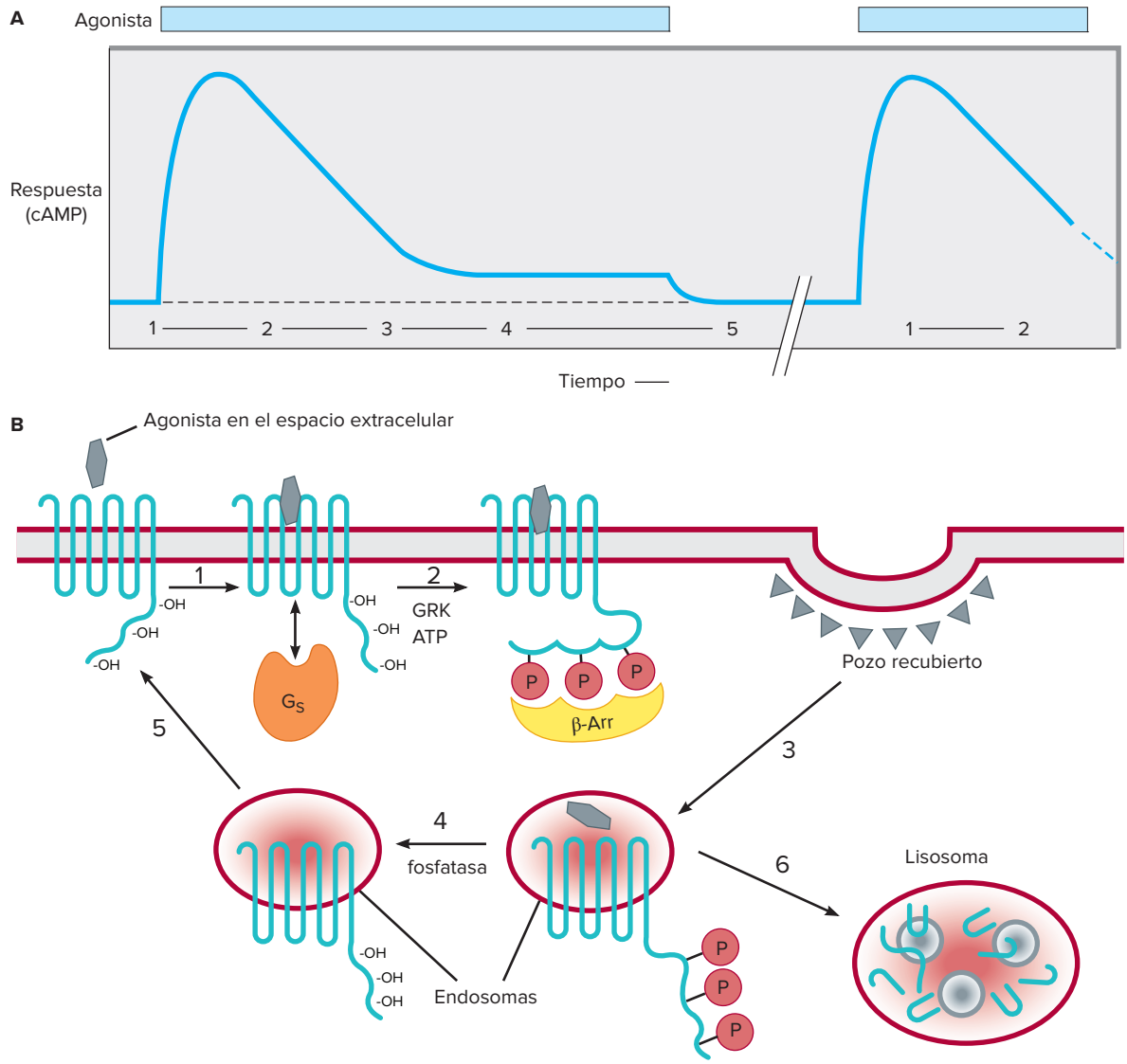


FIGURA 2-12 Desensibilización rápida, resensibilización y regulación negativa de los adrenorreceptores β. **A:** respuesta a un agonista del adrenorreceptor β (ordenada) frente al tiempo (abscisa). (Los números se refieren a las fases de la función del receptor en B.) La exposición de las células al agonista (indicada por la barra de color claro) produce una respuesta del AMP cíclico (cAMP). Se observa una respuesta reducida del cAMP en presencia continua del agonista; esta "desensibilización" típicamente ocurre en pocos minutos. Si el agonista se elimina después de un corto periodo (por lo general de varias decenas de minutos, indicado por una línea discontinua en la abscisa), las células recuperan la capacidad de respuesta completa a una posterior adición del agonista (segunda barra de color claro). Esta "resensibilización" no se produce, o se produce de forma incompleta, si las células están expuestas al agonista repetidamente o durante un periodo más prolongado. **B:** la unión del agonista a los receptores inicia la señalización al promover la interacción del receptor con las proteínas G (G_s) localizadas en el citoplasma (paso 1 en el diagrama). Los receptores activados por agonistas se fosforilan mediante una proteína G acoplada al receptor de cinasa (GRK), evitando la interacción del receptor con G_s y promoviendo la unión de una proteína diferente, arrestina β (β-Arr), al receptor (paso 2). El complejo receptor-arrestina se une a los pozos recubiertos, promoviendo la internalización del receptor (paso 3). La disociación del agonista de los receptores internalizados reduce la afinidad de unión de β-Arr, permitiendo la desfosforilación de los receptores por una fosfatasa (fosfatasa, paso 4) y el retorno de los receptores a la membrana plasmática (paso 5); en conjunto, estos eventos dan como resultado la resensibilización eficiente de la respuesta celular. La exposición repetida o prolongada de las células al agonista favorece la administración de receptores internalizados a los lisosomas (paso 6), promoviendo la regulación negativa del receptor en lugar de la resensibilización.

B. Fosfoinosítidos y calcio

Otro sistema de segundo mensajero bien estudiado implica la estimulación hormonal de la hidrólisis de los fosfoinosítidos (figura 2-14). Algunas de las hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento que desencadenan esta vía se unen a los receptores vinculados a las proteínas G, mientras que otras se unen a receptores de la tirosina cinasa. En todos los casos, el paso crucial es la estimulación de una enzima de membrana, la fosfolipasa C (PLC, *phospholipase C*), que divide un componente fosfolípido menor de la membrana plasmática, el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2,

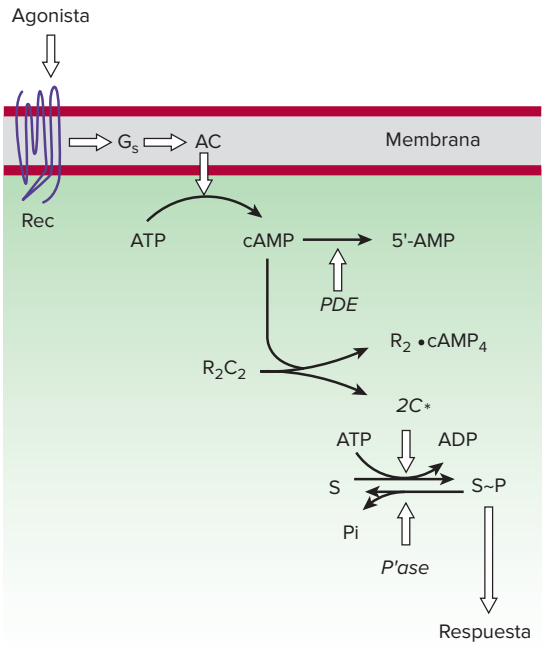


FIGURA 2-13 La ruta del segundo mensajero cAMP. Las proteínas clave incluyen receptores de hormonas (Rec, *hormone receptors*), una proteína G estimulante (G_s), adenilil ciclasa catalítica (AC, *catalytic adenylyl cyclase*), fosfodiesterasas (PDE, *phosphodiesterases*) que hidrolizan cAMP, cinasas dependientes de cAMP, con subunidades reguladoras (R) y catalíticas (C), sustratos proteicos (S) de las cinasas y fosfatasas (P'ase), que eliminan los fosfatos de las proteínas del sustrato. Las flechas abiertas denotan efectos reguladores.

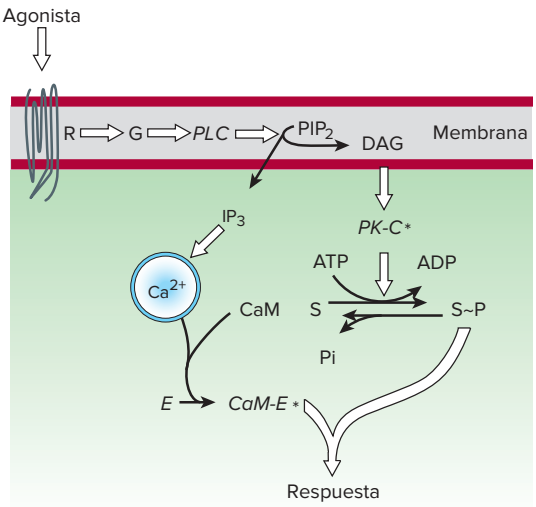


FIGURA 2-14 La vía de señalización de los fosfoinosítidos de Ca^{2+}. Las proteínas clave incluyen receptores de hormonas (R), una proteína G (G), una fosfolipasa C específica del fosfoinosítido (PLC, *phosphoinositide-specific phospholipase C*), sustratos de proteína cinasa C de la cinasa (S), calmodulina (CaM, *calmodulin*) y enzimas de unión a calmodulina (E), incluyendo cinasas, fosfodiesterasas, etc. (PIP_2, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*); DAG, diacilglicerol (*diacylglycerol*); IP_3, inositol trisfosfato (*inositol trisphosphate*). El asterisco denota el estado activado. Las flechas abiertas denotan efectos reguladores.)

phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate), en dos segundos mensajeros, el **diacilglicerol** (**DAG**, *diacylglycerol*) e **inositol-1,4,5-trisfosfato** (**IP_3** o **$InsP_3$**, *inositol-1,4,5-trisphosphate*). El diacilglicerol está confinado a la membrana, donde activa un fosfolípido y la proteína cinasa sensible al calcio llamada proteína cinasa C. El IP_3 es soluble en agua y se difunde a través del citoplasma para desencadenar la liberación de Ca^{2+} uniéndose a los canales de calcio activados por ligando en las membranas limitantes de las vesículas internas de almacenamiento. La concentración citoplasmática elevada del Ca^{2+} resultante de la apertura de estos canales, promovida por IP_3, propicia la unión del Ca^{2+} a la proteína calmodulina de unión al calcio, la cual regula las actividades de otras enzimas, incluidas las proteínas cinasas dependientes de calcio.

Con sus múltiples segundos mensajeros y proteínas cinasas, la vía de señalización de los fosfoinosítidos es mucho más compleja que la ruta del cAMP. Por ejemplo, diferentes tipos de células pueden contener una o más cinasas especializadas dependientes de calcio y calmodulina con especificidad de sustrato limitada (p. ej., la cinasa de cadena ligera de miosina) además de una cinasa dependiente de calcio y calmodulina general que puede fosforilar una amplia variedad de sustratos proteicos. Además, se han identificado al menos nueve tipos estructuralmente distintos de proteína cinasa C.

Como en el sistema cAMP, múltiples mecanismos disminuyen o terminan la señalización por esta vía. El IP_3 se inactiva por desfosforilación; el diacilglicerol se fosforila para producir ácido fosfatídico, que luego se convierte nuevamente en fosfolípido, o se desacila para producir ácido araquidónico; el Ca^{2+} se elimina activamente del citoplasma mediante bombas de Ca^{2+}.

Éstos y otros elementos no receptores de la vía de señalización calcio-fosfoinosítido son de considerable importancia en la farmacoterapia. Por ejemplo, el ion de litio, utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar (maniaco depresivo), afecta el metabolismo celular de los fosfoinosítidos (véase capítulo 29).

C. Monofosfato de guanosina cíclica (cGMP)

A diferencia de cAMP, el portador omnipresente y versátil de mensajes diversos, cGMP ha establecido roles de señalización en sólo unos pocos tipos de células. En la mucosa intestinal y el músculo liso vascular, el mecanismo de transducción de señales basado en cGMP es muy similar al mecanismo de señalización mediado por cAMP. Los ligandos detectados por los receptores de la superficie celular estimulan la guanilil ciclasa unida a la membrana para producir cGMP, y el cGMP actúa estimulando una proteína cinasa dependiente de cGMP. Las acciones del cGMP en estas células se terminan por degradación enzimática del nucleótido cíclico y por desfosforilación de sustratos de cinasa.

El aumento de la concentración de cGMP provoca la relajación del músculo liso vascular mediante un mecanismo mediado por la cinasa que da como resultado la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina (véase figura 12-2). En estas células del músculo liso, la síntesis de cGMP puede elevarse mediante dos mecanismos de señalización transmembrana que utilizan dos guanilil ciclasas diferentes. El péptido natriurético atrial, una hormona peptídica transmitida por la sangre, estimula un receptor transmembrana uniéndose a su dominio extracelular, activando de este modo la actividad de la guanilil ciclasa que reside en el dominio intracelular del receptor. El otro mecanismo regula las respuestas al óxido nítrico (NO, véase capítulo 19), que se genera en células endoteliales vasculares en respuesta a agentes vasodilatadores naturales como la acetilcolina y la histamina. Después de ingresar a la célula blan-

co, el óxido nítrico se une y activa una guanilil ciclasa citoplasmática (consúltese figura 19-2). Una serie de fármacos vasodilatadores útiles, como la nitroglicerina y el nitroprusiato de sodio usados en el tratamiento de la isquemia cardiaca y la hipertensión aguda, actúan generando o imitando el óxido nítrico. Otros fármacos producen vasodilatación al inhibir fosfodiesterasas específicas, lo que interfiere con la degradación metabólica del cGMP. Uno de estos medicamentos es el sildenafilo, que se utiliza en el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar (véase capítulo 12).

Interacción entre los mecanismos de señalización

Las vías de señalización calcio fosfoinosítido y cAMP se oponen entre sí en algunas células y son complementarias en otras. Por ejemplo, los agentes vasopresores que contraen el músculo liso actúan mediante la movilización de Ca^{2+} mediada por IP_3, mientras que los agentes que relajan el músculo liso a menudo actúan por la elevación del cAMP. Por el contrario, los segundos mensajeros del cAMP y los fosfoinosítidos actúan en conjunto para estimular la liberación de la glucosa desde el hígado.

Aislamiento de los mecanismos de señalización

Lo opuesto a la interacción de la señal se ve en algunas situaciones —un aislamiento efectivo de la señalización según la ubicación en la célula—. Por ejemplo, la señalización del calcio en el corazón está muy localizada porque el calcio liberado en el citoplasma es con rapidez secuestrado por proteínas de unión a calcio cercanas y se bombea localmente desde el citoplasma al retículo sarcoplásmico. Incluso el segundo mensajero cAMP puede tener efectos sorprendentemente locales, con señales mediadas por el mismo mensajero en efecto aisladas según la ubicación. Aquí, parece que el aislamiento de la señal se produce por hidrólisis local del segundo mensajero mediante enzimas fosfodiesterasas y mediante el armado físico de componentes de la vía de señalización en complejos organizados que permiten que el cAMP transduzca sus efectos locales antes de la hidrólisis. Un mecanismo por el cual los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa producen efectos tóxicos puede ser a través de la "codificación" de señales locales del cAMP dentro de la célula.

Fosforilación: un tema común

Casi todas las señales del segundo mensajero involucran fosforilación reversible, que realiza dos funciones principales en la señalización: amplificación y regulación flexible. En la **amplificación**, como GTP se une a una proteína G, la unión de un grupo fosforilo a un residuo de serina, treonina o tirosina amplifica poderosamente la señal reguladora inicial registrando en una memoria molecular que la ruta se ha activado; la desfosforilación borra la memoria, tardando más tiempo en hacerlo que la requerida para la disociación de un ligando alostérico. En la **regulación flexible**, las diferentes especificidades del sustrato de las proteínas cinasas múltiples, reguladas por segundos mensajeros, proporcionan puntos de ramificación en las vías de señalización que pueden estar reguladas con independencia. De esta forma, cAMP, Ca^{2+} u otros segundos mensajeros pueden usar la presencia o ausencia de cinasas particulares o sustratos de cinasa para producir efectos bastante diferentes en distintos tipos de células. Los inhibidores de las proteínas cinasas tienen un gran potencial como agentes terapéuticos, particularmente en enfermedades neoplásicas. El trastuzumab, un anticuerpo que antagoniza la señalización del receptor del factor de crecimiento (discutido con anterioridad), es un agente terapéutico útil para el cáncer de mama. Otro ejemplo de este enfoque general es el imatinib, un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa citoplásmica Abl, el cual se activa por las vías de señalización del factor de crecimiento. El imatinib es eficaz para tratar la leucemia mielógena crónica, que es causada por un evento de translocación cromosómica que produce una proteína de fusión Bcr/Abl activa en las células hematopoyéticas.

CLASES DE RECEPTORES Y DESARROLLO DE FÁRMACOS

La existencia de un receptor de fármaco específico por lo general se deduce del estudio de la **relación estructura-actividad** de un grupo de congéneres estructuralmente similares del fármaco que imitan o antagonizan sus efectos. Por tanto, si una serie de agonistas relacionados exhiben potencias relativas idénticas en la producción de dos efectos distintos, es probable que los dos efectos estén mediados por moléculas receptoras similares o idénticas. Además, si los receptores idénticos median en ambos efectos, un antagonista competitivo inhibirá ambas respuestas con la misma K_i; un segundo antagonista competitivo inhibirá ambas respuestas con su propio K_i característico. De este modo, los estudios de la relación entre la estructura y la actividad de una serie de agonistas y antagonistas pueden identificar una especie de receptor que media un conjunto de respuestas farmacológicas.

Exactamente el mismo procedimiento experimental puede mostrar que los efectos observados de un medicamento están mediados por *diferentes* receptores. En este caso, los efectos mediados por distintos receptores pueden mostrar diferentes órdenes de potencia entre los agonistas y distintos valores de K_i para cada antagonista competitivo.

Dondequiera que miremos, la evolución ha creado muchos receptores diferentes que funcionan para mediar las respuestas a cualquier señal química individual. En algunos casos, la misma sustancia química actúa en clases de receptores estructurales completamente diferentes. Por ejemplo, la acetilcolina utiliza canales iónicos activados por ligando (AChR nicotínicos) para iniciar un potencial postsináptico excitador (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*) rápido (en milisegundos) en neuronas posganglionares. La acetilcolina también activa una clase separada de receptores acoplados a proteínas G (AChR muscarínicos), que median efectos moduladores más lentos (segundos a minutos) sobre las mismas neuronas. Además, cada clase estructural por lo general incluye múltiples subtipos del receptor, a menudo con propiedades de señalización o reguladoras significativamente diferentes. Por ejemplo, muchas aminas biogénicas (p. ej., la norepinefrina, la acetilcolina, la histamina y la serotonina) activan más de un receptor, cada uno de los cuales puede activar una proteína G diferente, como se describió previamente (véase también cuadro 2-1). La existencia de muchas clases de receptores y subtipos para el mismo ligando endógeno ha creado importantes oportunidades para el desarrollo de fármacos. Por ejemplo, el propranolol, un antagonista selectivo de los adrenorreceptores β, puede reducir una frecuencia cardiaca acelerada sin impedir que el sistema nervioso simpático cause vasoconstricción, un efecto mediado por los adrenorreceptores α_1.

El principio de selectividad del fármaco puede aplicarse incluso a receptores estructuralmente idénticos expresados en diferentes células, por ejemplo, receptores de esteroides (figura 2-6). Los diferentes tipos de células expresan distintas proteínas de acceso, que interactúan con los receptores de esteroides y cambian los efectos funcionales de la interacción fármaco-receptor. Por ejemplo, el ta-

moxifeno es un fármaco que se une a los receptores de esteroides naturalmente activados por el estrógeno. El tamoxifeno actúa como un *antagonista* sobre los receptores de estrógenos expresados en el tejido mamario, pero como un *agonista* en los receptores de estrógenos en el hueso. En consecuencia, el tamoxifeno puede ser útil no sólo en el tratamiento del cáncer de mama sino también en la prevención de la osteoporosis al aumentar la densidad ósea (véanse capítulos 40 y 42). Sin embargo, el tamoxifeno puede crear complicaciones en mujeres posmenopáusicas, ejerciendo una acción agonista en el útero, estimulando la proliferación de células endometriales.

El desarrollo de nuevos fármacos no se limita a los agentes que actúan sobre los receptores para las señales químicas extracelulares. Cada vez más, los químicos farmacéuticos están determinando si los elementos de las vías de señalización distales a los receptores también pueden servir como blanco de fármacos selectivos y útiles. Ya hemos discutido los medicamentos que actúan sobre la fosfodiesterasa y algunas cinasas intracelulares. Varios nuevos inhibidores y moduladores de cinasas se encuentran actualmente en ensayos terapéuticos, y existen esfuerzos preclínicos en curso dirigidos a desarrollar inhibidores de proteínas G específicas.

RELACIÓN ENTRE LA DOSIS DE LOS FÁRMACOS Y LA RESPUESTA CLÍNICA

En este capítulo hemos tratado los receptores como moléculas y hemos demostrado cómo los receptores pueden explicar cuantitativamente la relación entre la dosis o la concentración de un fármaco y las respuestas farmacológicas, al menos en un sistema idealizado. Cuando se enfrenta a un paciente que necesita tratamiento, el prescriptor debe elegir entre una variedad de posibles medicamentos e idear un régimen de dosificación que probablemente produzca un beneficio máximo y una toxicidad mínima. Para tomar decisiones terapéuticas racionales, el prescriptor debe comprender cómo las interacciones fármaco-receptor subyacen en las relaciones entre dosis y respuesta en los pacientes, la naturaleza y las causas de la variación en la respuesta farmacológica y las implicaciones clínicas de la selectividad de la acción del fármaco.

Dosis y respuesta en pacientes

A. Relaciones graduales de dosis-respuesta

Para elegir entre los medicamentos y determinar las dosis apropiadas de un medicamento, el prescriptor debe conocer la *potencia farmacológica* relativa y la *eficacia máxima* de los fármacos en relación con el efecto terapéutico deseado. Estos dos términos importantes, que confunden a menudo a los estudiantes y los médicos, se pueden explicar con referencia a la figura 2-15, que representa las curvas graduales de dosis-respuesta que relacionan la dosis de cuatro fármacos diferentes con la magnitud de un efecto terapéutico particular.

1. *Potencia:* Se dice que los fármacos A y B son más potentes que los C y D debido a las posiciones relativas de sus curvas dosis-respuesta a lo largo del **eje de dosis** de la figura 2-15. La potencia se refiere a la concentración (EC_{50}) o dosis (ED_{50}) de un fármaco requerida para producir 50% del efecto máximo del mismo. Por tanto, la potencia farmacológica del A en la figura 2-15 es menor que la del B, un agonista parcial, porque la EC_{50} de A es mayor que la CE_{50} de B. La potencia de un fármaco depende de la afinidad (K_d) de los receptores para unir el fármaco y de la eficacia con la que la interacción fármaco-receptor se acopla a la respuesta. Téngase en cuenta que algunas dosis del fármaco A pueden producir efectos mayores que cualquier dosis del fármaco B, a pesar de que describimos al B como farmacológicamente más potente. La razón de esto es que el A tiene una eficacia máxima mayor (como se describe a continuación).

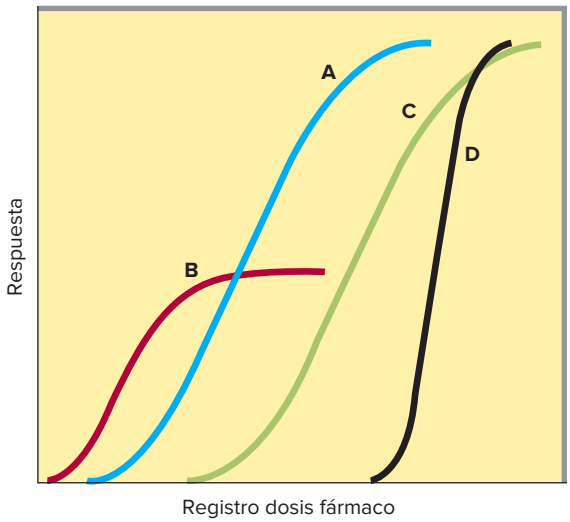


FIGURA 2-15 Curvas graduales de dosis-respuesta para cuatro fármacos, que ilustran diferentes potencias farmacológicas y distintas eficacias máximas (véase el texto).

Para fines terapéuticos, la potencia de un medicamento debe establecerse en unidades de dosificación, generalmente en términos de un punto final terapéutico particular (p. ej., 50 mg para sedación leve, 1 mcg/kg/min para un aumento en la frecuencia cardiaca de 25 bpm). La potencia relativa, la relación de dosis equiefectivas (0.2, 10, etc.), puede usarse para comparar un medicamento con otro.

2. *Máxima eficacia:* Este parámetro refleja el límite de la relación dosis-respuesta en el **eje de respuesta**. Los fármacos A, C y D de la figura 2-15 tienen la misma eficacia máxima, y todos tienen una eficacia máxima mayor que el fármaco B. La eficacia máxima (a veces conocida simplemente como eficacia) de un medicamento es obviamente crucial para tomar decisiones clínicas cuando se necesita una gran respuesta. Puede estar determinado por el modo de interacción del fármaco con los receptores (como con los agonistas parciales)* o por las características del sistema receptor-efector involucrado.

Por tanto, los diuréticos que actúan en una porción de la nefrona pueden producir una excreción mucho mayor de líquidos y electrólitos que los diuréticos que actúan en otros lugares. Además, la eficacia *práctica* de un fármaco para alcanzar un punto final terapéutico (p. ej., la contractilidad cardiaca aumentada) puede estar

* Téngase en cuenta que la "eficacia máxima", utilizada en un contexto terapéutico, no tiene exactamente el mismo significado que el término denota en el contexto más especializado de las interacciones fármaco-receptor descrito anteriormente en este capítulo. En un sistema *in vitro* idealizado, la eficacia indica la eficacia máxima relativa de los agonistas y agonistas parciales que actúan a través del mismo receptor. En terapéutica, la eficacia denota la extensión o el grado de un efecto que puede lograrse en el paciente intacto. Por tanto, la eficacia terapéutica puede verse afectada por las características de una determinada interacción fármaco-receptor, pero también depende de una serie de otros factores, como se señala en el texto.

limitada por la propensión del fármaco a causar un efecto tóxico (p. ej., la arritmia cardiaca fatal) incluso si el medicamento pudiera producir un mayor efecto terapéutico.

B. Forma de las curvas dosis-respuesta

Aunque las respuestas representadas en las curvas A, B y C de la figura 2-15 se aproximan a la forma de una relación simple de Michaelis-Menten (transformada a una trama logarítmica), algunas respuestas clínicas no lo hacen. Las curvas de dosis-respuesta extremadamente pronunciadas (p. ej., curva D) pueden tener consecuencias clínicas importantes si la porción superior de la curva representa un grado indeseable de respuesta (p. ej., coma causado por un sedante hipnótico). En los pacientes las curvas pronunciadas de respuesta a la dosis pueden ser el resultado de interacciones cooperativas de varias acciones diferentes de un fármaco (p. ej., efectos sobre el cerebro, el corazón y los vasos periféricos, todo lo cual contribuye a la disminución de la presión arterial).

C. Curvas de dosis-efecto cuantal

Las curvas graduales de dosis-respuesta del tipo descrito anteriormente tienen ciertas limitaciones en su aplicación en la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, tales curvas pueden ser imposibles de construir si la respuesta farmacológica es un evento cualquiera o (efecto cuantal), como la prevención de convulsiones, arritmia o muerte. Además, la relevancia clínica de una relación dosis-respuesta cuantitativa en un solo paciente, con independencia de su precisión, puede verse limitada en la aplicación a otros pacientes, debido a la gran variabilidad potencial entre los pacientes en la gravedad de la enfermedad y la capacidad de respuesta a los fármacos.

Algunas de estas dificultades pueden evitarse determinando la dosis del fármaco requerida para producir una magnitud de efecto, especificada en un gran número de pacientes individuales o de animales de experimentación y graficando la distribución de frecuencia acumulada de los que responden frente al logaritmo de la dosis (figura 2-16). El efecto cuantal especificado se puede elegir sobre la base de la relevancia clínica (p. ej., alivio de la cefalea) o para la preservación de la seguridad de los sujetos experimentales (p. ej., usando dosis bajas de un estimulante cardiaco y especificando un aumento en la frecuencia cardiaca de 20 bpm como el efecto cuantal), o puede ser un evento intrínsecamente cuantal (p. ej., la muerte de un animal de experimentación). Para la mayoría de los medicamentos, las dosis requeridas para producir un efecto cuantal específico en los individuos se distribuyen de manera habitual logarítmicamente; es decir, una distribución de frecuencias de tales respuestas trazadas contra el logaritmo de la dosis produce una curva de variación gaussiana normal (áreas coloreadas, figura 2-16). Cuando se suman estas respuestas, la distribución de frecuencia acumulativa resultante constituye una curva de dosis-efecto cuantal (o curva de porcentaje de dosis) de la proporción o porcentaje de individuos que exhiben el efecto trazado en función de la dosis log.

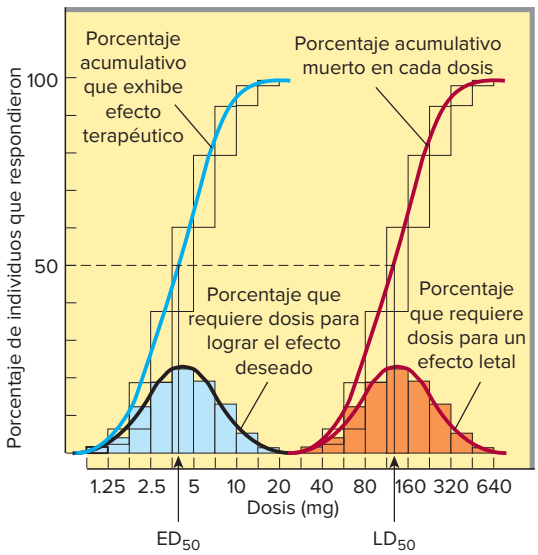

Porcentaje acumulativo que exhibe efecto terapéutico
Porcentaje acumulativo muerto en cada dosis
Porcentaje de individuos que respondieron
100
50
Porcentaje que requiere dosis para lograr el efecto deseado
Porcentaje que requiere dosis para un efecto letal
1.25 2.5 5 10 20 40 80 160 320 640
Dosis (mg)
ED50
LD50

FIGURA 2-16 Gráficos dosis-efecto cuantal. Las zonas sombreadas (y las curvas en forma de campana que las acompañan) indican la distribución de frecuencia de las dosis del fármaco requeridas para producir un efecto específico; es decir, el porcentaje de animales que requieren una dosis particular para exhibir el efecto. Los recuadros abiertos (y las correspondientes curvas de colores) indican la distribución de frecuencia acumulativa de las respuestas, las cuales están logarítmicamente distribuidas.

La curva dosis-efecto cuantal a menudo se caracteriza por indicar la **dosis efectiva media (ED_{50}),** que es la dosis a la que 50% de los individuos exhibe el efecto cuantal especificado (téngase en cuenta que la abreviatura ED_{50} tiene un significado diferente en este contexto de su significado en relación con las curvas graduales de dosis-efecto, descritas en el texto anterior). De forma similar, la dosis requerida para producir un efecto tóxico particular en 50% de los animales se denomina **dosis tóxica media (TD_{50}, *median toxic dose*)**. Si el efecto tóxico es la muerte del animal, puede definirse experimentalmente la **dosis letal media (LD_{50}, *median lethal dose*).** Dichos valores proporcionan una forma conveniente de comparar las potencias de los fármacos en situaciones experimentales y clínicas. Por tanto, si los ED_{50} de dos fármacos para producir un efecto cuantal específico son 5 y 500 mg, respectivamente, entonces el primer fármaco puede decirse que es 100 veces más potente que el segundo para ese efecto particular. De manera similar, se puede obtener un índice valioso de la selectividad de la acción de un fármaco comparando sus ED_{50} para dos efectos cuantal diferentes en una población (p. ej., supresión de la tos frente a la sedación por fármacos opiáceos).

Las curvas cuantales de dosis-efecto también pueden utilizarse para generar información con respecto al margen de seguridad esperado de un fármaco particular utilizado para producir un efecto específico. Una medida, la cual relaciona la dosis requerida de un fármaco para producir un efecto deseado con la que produce un efecto no deseado, es el **índice terapéutico**. En estudios con animales, el índice terapéutico por lo general se define como la relación del TD_{50} con el ED_{50} para algún efecto terapéuticamente relevante. La precisión posible en experimentos con animales puede hacer útil el uso de dicho índice terapéutico para estimar el beneficio potencial de un fármaco en humanos. Por supuesto, el índice terapéutico de un medicamento en humanos casi nunca se conoce con precisión real; en cambio, los ensayos con medicamentos y la experiencia clínica acumulada a menudo revelan un rango de dosis habitualmente efectivas y un rango diferente (pero a veces superpuesto) de dosis posiblemente tóxicas. El intervalo entre la dosis tóxica mínima y la dosis terapéutica mínima se denomina **ventana terapéutica** y tiene un mayor valor práctico al elegir la dosis para un paciente. El riesgo clínicamente aceptable de la toxicidad depende críticamente de la gravedad de la enfermedad que se trata. Por ejemplo, el rango de dosis que proporciona alivio de un dolor de

cabeza común en la mayoría de los pacientes debe ser mucho menor que el rango de dosis que produce toxicidad grave, incluso si la toxicidad se produce en una pequeña minoría de pacientes. Sin embargo, para el tratamiento de una enfermedad letal como el linfoma de Hodgkin, la diferencia aceptable entre dosis terapéuticas y tóxicas puede ser menor.

Finalmente, nótese que la curva cuantal dosis-efecto y la curva dosis-respuesta graduada resume conjuntos de informaciones algo diferentes, aunque ambas parecen tener una forma sigmoidea en una trama semilogarítmica (compárense figuras 2-15 y 2-16). La información crítica requerida para tomar decisiones terapéuticas racionales puede obtenerse de cada tipo de curva. Ambas curvas proporcionan información sobre la **potencia** y la **selectividad** de los fármacos; la curva de dosis-respuesta graduada indica la **eficacia máxima** de un fármaco, y la curva de dosis-efecto cuantal indica la **variabilidad** potencial de la sensibilidad entre individuos.

Variación en la capacidad de respuesta de los fármacos

Las personas pueden variar considerablemente en su respuesta a un medicamento; de hecho, una sola persona puede responder de manera diferente al mismo fármaco en distintos momentos durante el curso del tratamiento. En ocasiones, los individuos exhiben una respuesta al fármaco inusual o **idiosincrásica**, que rara vez se observa en la mayoría de los pacientes. Las respuestas idiosincrásicas generalmente son causadas por diferencias genéticas en el metabolismo del medicamento o por mecanismos inmunológicos, incluyendo reacciones alérgicas.

Las variaciones cuantitativas en la respuesta al fármaco son, en general, más comunes y clínicamente más importantes. Un paciente individual es **hiporreactivo** o **hiperreactivo** a un fármaco porque la intensidad del efecto de una dosis dada del fármaco disminuye o aumenta en comparación con el efecto observado en la mayoría de los individuos. (*Nota:* El término **hipersensibilidad** usualmente se refiere a respuestas alérgicas u otras respuestas inmunológicas a medicamentos.) Con algunos fármacos, la intensidad de la respuesta a una dosis dada puede cambiar durante el curso de la terapia; en estos casos, la capacidad de respuesta habitualmente disminuye como consecuencia de la administración continua del medicamento, produciendo un estado de **tolerancia** relativa a los efectos del medicamento. Cuando la capacidad de respuesta disminuye con rapidez después de la administración de un medicamento, se dice que la respuesta está sujeta a **taquifilaxia**.

Incluso antes de administrar la primera dosis de un fármaco, el prescriptor debe considerar los factores que pueden ayudar a predecir la dirección y el alcance de las posibles variaciones en la capacidad de respuesta. Éstos incluyen la propensión de un medicamento en particular a producir tolerancia o taquifilaxia así como los efectos de la edad, el sexo, el tamaño corporal, el estado de la enfermedad, los factores genéticos y la administración simultánea de otros fármacos.

Cuatro mecanismos generales pueden contribuir a la variación en la capacidad de respuesta del fármaco entre los pacientes o dentro de un paciente individual en diferentes momentos.

A. Alteración en la concentración del fármaco que llega al receptor

Como se describe en el capítulo 3, los pacientes pueden diferir en la tasa de absorción de un medicamento, distribuirlo a través de los compartimientos corporales o eliminar el medicamento de la sangre. Al alterar la concentración del fármaco que llega a receptores relevantes, tales diferencias farmacocinéticas pueden alterar la respuesta clínica. Se pueden predecir algunas diferencias en función de la edad, el peso, el sexo, el estado de la enfermedad y la función hepática y renal, y mediante pruebas específicas de las diferencias genéticas que pueden derivarse de la herencia de un complemento funcionalmente distintivo de las enzimas metabolizadoras de fármacos (véanse capítulos 4 y 5). Otro mecanismo importante que influye en la disponibilidad del fármaco es el transporte activo del medicamento desde el citoplasma, mediado por una familia de transportadores de membrana codificados por los llamados genes de resistencia a múltiples fármacos (*MDR*, *multidrug resistance*). Por ejemplo, la regulación positiva de la expresión del transportador codificado por el gen *MDR* es un mecanismo principal mediante el cual las células tumorales desarrollan resistencia a los fármacos contra el cáncer.

B. Variación en la concentración de un ligando receptor endógeno

Este mecanismo contribuye en gran medida a la variabilidad en las respuestas a los antagonistas farmacológicos. Por tanto, el propranolol, un antagonista de los adrenorreceptores β, ralentiza marcadamente la frecuencia cardiaca de un paciente cuyas catecolaminas endógenas están elevadas (como en el feocromocitoma) pero no afecta la frecuencia cardiaca en reposo de un corredor de maratón bien entrenado. Un agonista parcial puede presentar respuestas incluso más dramáticas: el saralasin, un agonista parcial débil de los receptores de angiotensina II, disminuye la presión arterial en pacientes con hipertensión causada por un aumento de la producción de angiotensina II y aumenta la presión arterial en pacientes que producen cantidades normales de angiotensina.

C. Alteraciones en el número o función de los receptores

Los estudios experimentales han documentado cambios en la respuesta del fármaco causados por aumentos o disminuciones en el número de sitios receptores o por alteraciones en la eficacia del acoplamiento de los receptores a los mecanismos efectores distales. En algunos casos, el cambio en el número del receptor es causado por otras hormonas; por ejemplo, las hormonas tiroideas aumentan tanto el número de adrenorreceptores β en el músculo cardiaco de la rata como la sensibilidad cardiaca a las catecolaminas. Cambios similares probablemente contribuyan en los pacientes a la taquicardia de la tirotoxicosis y pueden explicar la utilidad del propranolol, un antagonista de los adrenorreceptores β, en la mejoría de los síntomas de esta enfermedad.

En otros casos, el propio ligando agonista induce una disminución en el número (p. ej., la regulación negativa) o eficacia del acoplamiento (p. ej., la desensibilización) de sus receptores. Estos mecanismos (analizados con anterioridad en Mecanismos de señalización y acción farmacológica) pueden contribuir a dos fenómenos clínicamente importantes: primero, la taquifilaxia, la tolerancia a los efectos de algunos fármacos (p. ej., las aminas biogénicas y sus congéneres), y segundo, el "exceso" de fenómenos que siguen a la retirada de ciertos fármacos. Estos fenómenos pueden ocurrir con agonistas o antagonistas. Un antagonista puede aumentar el número de receptores en una célula o tejido crítico al evitar la regulación negativa causada por un agonista endógeno. Cuando se retira el antagonista, el elevado número de receptores puede producir una respuesta exagerada a las concentraciones fisiológicas del agonista. Los síntomas de abstinencia, potencialmente desastrosos,

pueden ocurrir por la razón opuesta, cuando se interrumpe la administración de un fármaco agonista. En esta situación, el número de receptores, que se ha reducido por la regulación negativa inducida por el fármaco, es demasiado bajo para que el agonista endógeno produzca una estimulación efectiva. Por ejemplo, la retirada de la clonidina (un fármaco cuya actividad agonista del adrenorreceptor α_2 reduce la presión sanguínea) puede producir crisis hipertensivas, quizá porque el fármaco regula negativamente los adrenorreceptores α_2 (véase capítulo 11).

El estudio de los factores genéticos que determinan la respuesta al fármaco se denomina **farmacogenética**, y el uso de la secuenciación génica o los datos del perfil de expresión para adaptar terapias específicas para un paciente individual se denomina **medicina personalizada** o de **precisión**. Por ejemplo, las mutaciones somáticas que afectan al dominio tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico en cánceres de pulmón, pueden conferir una mayor sensibilidad a los inhibidores de cinasas como el gefitinib. Este efecto aumenta el resultado antineoplásico del fármaco, y debido a que la mutación somática es específica del tumor y no está presente en el huésped, el índice terapéutico de estos fármacos puede mejorarse significativamente en pacientes cuyos tumores albergan tales mutaciones. El análisis genético también puede predecir la resistencia a los medicamentos durante el tratamiento o identificar nuevos objetivos para el tratamiento en función de la rápida mutación del tumor en el paciente.

D. Cambios en los componentes de la respuesta distal al receptor

Aunque un medicamento inicia sus acciones uniéndose a los receptores, la respuesta observada en un paciente depende de la integridad funcional de los procesos bioquímicos en la célula que responde y de la regulación fisiológica al interactuar los sistemas orgánicos. Clínicamente, los cambios en estos procesos posreceptor representan la clase más grande e importante de mecanismos que causan variación en la capacidad de respuesta a la terapia farmacológica.

Antes de iniciar la terapia con un medicamento, el prescriptor debe conocer las características del paciente que pueden limitar la respuesta clínica. Estas características incluyen la edad y la salud general del paciente y, lo que es más importante, la gravedad y el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. La causa potencial más importante de no lograr una respuesta satisfactoria es que el diagnóstico es incorrecto o fisiológicamente incompleto. La terapia farmacológica es más exitosa cuando se dirige con precisión al mecanismo fisiopatológico responsable de la enfermedad.

Cuando el diagnóstico es correcto y el medicamento es apropiado, una respuesta terapéutica insatisfactoria a menudo se puede rastrear a mecanismos compensatorios en el paciente que responden y se oponen a los efectos beneficiosos del medicamento. Los incrementos compensatorios en el tono nervioso simpático y la retención de líquidos en el riñón, por ejemplo, pueden contribuir a la tolerancia de los efectos antihipertensivos de un fármaco vasodilatador. En tales casos, se pueden requerir medicamentos adicionales para lograr un resultado terapéutico útil.

Selectividad clínica: efectos beneficiosos frente a efectos tóxicos de los fármacos

Aunque clasificamos los medicamentos de acuerdo con sus principales acciones, *está claro que ningún medicamento causa un solo efecto específico*. ¿Por qué esto es así? Es muy poco probable que cualquier tipo de molécula del fármaco se una a un solo tipo de molécula receptora, aunque sólo sea porque la cantidad de receptores potenciales en cada paciente es astronómicamente grande. Incluso si la estructura química de un fármaco le permitiera unirse a un solo tipo de receptor, los procesos bioquímicos controlados por dichos receptores tendrían lugar en muchos tipos de células y se unirían a muchas otras funciones bioquímicas; como resultado, el paciente y el prescriptor probablemente percibirían más de un efecto del fármaco. En consecuencia, los medicamentos son sólo *selectivos* —más que específicos— en sus acciones, porque se unen a uno o unos pocos tipos de receptores más estrechamente que a otros y porque estos receptores controlan procesos discretos que producen efectos distintos.

Es sólo por su selectividad que los medicamentos son útiles en la medicina clínica. La selectividad puede medirse comparando las afinidades de unión de un fármaco con diferentes receptores o comparando la ED_{50} para diferentes efectos de un fármaco *in vivo*. En el desarrollo de los fármacos y en la medicina clínica, la selectividad se suele considerar separando los efectos en dos categorías: **efectos beneficiosos** o **terapéuticos** frente a **efectos tóxicos** o **adversos**. Los anuncios farmacéuticos y los prescriptores en ocasiones usan el término **efecto secundario**, lo que implica que el efecto en cuestión es insignificante u ocurre a través de una vía que está a un lado de la acción principal del medicamento; tales implicaciones son frecuentemente erróneas.

A. Efectos beneficiosos y tóxicos mediados por el mismo mecanismo receptor-efector

Gran parte de la toxicidad grave del fármaco en la práctica clínica representa una extensión farmacológica directa de las acciones terapéuticas del fármaco. En algunos de estos casos (p. ej., la hemorragia causada por terapia anticoagulante, coma hipoglucémico debido a la insulina), la toxicidad puede evitarse mediante un manejo sensato de la dosis del fármaco administrado, guiada por un cuidadoso control del efecto (mediciones de coagulación sanguínea o glucosa en el suero) y ayudado por medidas auxiliares (evitando el trauma del tejido que puede conducir a la hemorragia, la regulación de la ingesta de carbohidratos). En otros casos, la toxicidad se puede evitar al no administrar el medicamento en absoluto, si la indicación terapéutica es débil o si hay otra terapia disponible.

En ciertas situaciones, un medicamento es claramente necesario y beneficioso, pero produce una toxicidad inaceptable cuando se administra en dosis que producen un beneficio óptimo. En tales situaciones puede ser necesario agregar otro medicamento al régimen de tratamiento. En el tratamiento de la hipertensión, por ejemplo, la administración de un segundo medicamento a menudo le permite al prescriptor reducir la dosis y la toxicidad del primer medicamento (véase capítulo 11).

B. Efectos beneficiosos y tóxicos mediados por receptores idénticos, pero en diferentes tejidos o por diferentes vías efectoras

Muchos fármacos producen tanto sus efectos deseados como sus efectos adversos al actuar sobre un solo tipo de receptor en diferentes tejidos. Los ejemplos discutidos en este libro incluyen glucósidos digitálicos, que actúan inhibiendo la Na^+/K^+-ATPasa en las membranas celulares; el metotrexato, que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, y las hormonas glucocorticoides.

Se utilizan tres estrategias terapéuticas para evitar o mitigar este tipo de toxicidad. Primero, el medicamento siempre debe administrarse a la dosis más baja que produzca un beneficio aceptable. En segundo lugar, los fármacos adjuntos que actúan a través de

diferentes mecanismos receptores y producen distintas toxicidades pueden permitir disminuir la dosis del primer fármaco, limitando así su toxicidad (p. ej., el uso de otros agentes inmunosupresores añadidos a los glucocorticoides en el tratamiento de trastornos inflamatorios). En tercer lugar, la selectividad de las acciones del fármaco puede aumentar manipulando las concentraciones disponibles del fármaco para los receptores en diferentes partes del cuerpo, por ejemplo, mediante la administración en aerosol de un glucocorticoide para los bronquios en el asma.

C. Efectos beneficiosos y tóxicos mediados por diferentes tipos de receptores

Las ventajas terapéuticas resultantes de nuevas entidades químicas con selectividad mejorada para el receptor se mencionaron anteriormente en este capítulo y se describen en detalle en capítulos posteriores. Muchos receptores, como las catecolaminas, la histamina, la acetilcolina y los corticosteroides, y sus usos terapéuticos asociados se descubrieron mediante el análisis de los efectos de las señales químicas fisiológicas. Este enfoque sigue siendo fructífero. Por ejemplo, la expresión errónea de micro RNA (miRNA, *microRNA*), pequeños RNA que regulan la expresión de la proteína uniéndose al RNA para la codificación de la proteína (mensajero), se vinculó recientemente a la distrofia muscular de Duchenne. Las investigaciones preclínicas actuales incluyen la utilidad de la terapia basada en RNA para ésta y otras enfermedades.

Se descubrieron otros fármacos al aprovechar los efectos terapéuticos o tóxicos de agentes químicamente similares observados en un contexto clínico. Los ejemplos incluyen la quinidina, las sulfonilureas, los diuréticos tiazídicos, los antidepresivos tricíclicos, fármacos opiáceos y antipsicóticos fenotiazínicos. A menudo, dichos agentes interactúan con receptores de las sustancias endógenas (p. ej., los opiáceos y las fenotiazinas para receptores de opiáceos y dopamina endógenos, respectivamente). Este enfoque está evolucionando hacia la comprensión de los detalles estructurales de cómo los agentes químicamente similares difieren en la unión a los receptores. Por ejemplo, la cristalografía de rayos X de los adrenorreceptores β_1 y β_2 muestra que sus sitios de unión ortostéricos son idénticos; los fármacos discriminan entre los subtipos según las diferencias al atravesar un "vestíbulo" divergente para acceder al sitio ortostérico. Muchos GPCR tienen tales pasajes, revelando una nueva base para mejorar la selectividad de los medicamentos dirigidos a GPCR.

Por tanto, la propensión de los fármacos a unirse a diferentes clases de sitios receptores no es sólo un problema potencialmente molesto en el tratamiento de los pacientes, sino que también presenta un desafío continuo a la farmacología y una oportunidad para desarrollar fármacos nuevos y más útiles.

REFERENCIAS

Brodlie M, *et al*. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. *Genome Med* 2015;7:101.

Catterall WA, Swanson TM. Structural basis for pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. *Mol Pharm* 2015;88:141.

Christopoulos A. Advances in G protein-coupled receptor allostery: From function to structure. *Mol Pharmacol* 2014;86:463.

Dar AC, Shokat KM. The evolution of protein kinase inhibitors from antagonists to agonists of cellular signaling. *Ann Rev Biochem* 2011;80:7069.

Davies MA, Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene* 2010;29:5545.

Di Fiore PP, Von Zastrow M. Endocytosis, signaling, and beyond. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016865.

Esseltine JL, Scott JD. AKAP signaling complexes: Pointing towards the next generation of therapeutic targets? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:648.

Gouaux E, MacKinnon R. Principles of selective ion transport in channels and pumps. *Science* 2005;310:1461.

Homan KT, Tesmer JJ. Structural insights into G protein-coupled receptor kinase function. *Curr Opin Cell Biol* 2014;27:25.

Huang Y, *et al*. Molecular basis for multimerization in the activation of the epidermal growth factor receptor. *Elife* 2016;5:e14107.

Kang DS, Tian X, Benovic JL, *et al*. Role of β-arrestins and arrestin domain-containing proteins in G protein-coupled receptor trafficking. *Curr Opin Cell Biol* 2014;27:63.

Kenakin T, Williams M. Defining and characterizing drug/compound function. *Biochem Pharmacol* 2014;87:40.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ, *et al*. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling: Targets for heart failure therapy. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:717.

Kobilka BK. Structural insights into adrenergic receptor function and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:213.

Liu N *et al.* microRNA-206 promotes skeletal muscle regeneration and delays progression of Duchenne muscular dystrophy in mice. *J Clin Invest* 2012;122:2054.

Olson EN. MicroRNAs as therapeutic targets and biomarkers of cardiovascular disease. *Sci Transl Med* 2014;6:239ps3.

Park HW, Tantisira KG, Weiss ST, *et al*. Pharmacogenomics in asthma therapy: Where are we and where do we go? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:129.

Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *Br Med J* 2016;352:i859.

Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N, *et al*. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. *Lancet* 2013;382:720.

Sprang SR. Activation of G proteins by GTP and the mechanism of Gα-catalyzed GTP hydrolysis. *Biopolymers* 2016;105:449.

Thorner J, *et al*. Signal transduction: From the atomic age to the post-genomic era. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a022913.

Wisler JW *et al.* Recent developments in biased agonism. *Curr Opin Cell Biol* 2014;27:18.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El propranolol, un antagonista del adrenorreceptor β, es un agente antihipertensivo útil porque reduce el gasto cardiaco y, probablemente, la resistencia vascular también. Asimismo, previene la broncodilatación inducida por el adrenorreceptor β y, por tanto, puede precipitar la broncoconstricción en individuos susceptibles. Los bloqueadores de los canales de calcio, como el verapamilo, también reducen la presión arterial, pero, debido a que actúan sobre un objetivo diferente, rara vez causan broncoconstricción o evitan la broncodilatación. Un enfoque alternativo en este paciente sería utilizar un fármaco más selectivo, antagonista de los adrenorreceptores (como el metoprolol) que se une preferentemente al subtipo β_1, que es un adrenorreceptor β principal en el corazón, y tiene una afinidad menor (es decir, una mayor K_d) para unirse al subtipo β_2, que media la broncodilatación. La selección del fármaco o grupo farmacológico más apropiado para una afección requiere conocimiento de las otras afecciones que puede tener un paciente y la selectividad del receptor de los grupos farmacológicos disponibles.

CAPÍTULO

3

Farmacocinética y farmacodinámica: la dosificación racional y el curso de tiempo de la acción del fármaco

Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 85 años y 60 kg de peso, con creatinina sérica de 1.8 mg/dL tiene fibrilación auricular. Ha sido tomada la decisión de usar digoxina para controlar la frecuencia cardiaca rápida. La concentración blanco de la digoxina para el tratamiento de la fibrilación auricular es 1 ng/mL. Hay disponibles tabletas de digoxina que contienen 62.5 microgramos (mcg) y 250 mcg. ¿Qué dosis de mantenimiento usted recomendaría?

El objetivo de la terapéutica es lograr el efecto beneficioso deseado con efectos adversos mínimos. Cuando se ha seleccionado un fármaco para un paciente, el clínico debe determinar la dosis que más se acerca a este objetivo. Un enfoque racional para este objetivo combina los principios de la farmacocinética con la farmacodinámica para aclarar la relación dosis-efecto (figura 3-1). La farmacodinámica regula la parte de concentración-efecto de la interacción, mientras que la farmacocinética se ocupa de la parte de dosis-concentración (Holford y Sheiner, 1981). Los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, y eliminación determinan cuan rápidamente y por cuánto tiempo actuará el fármaco en el órgano blanco. Los conceptos farmacodinámicos de respuesta máxima y sensibilidad, determinan la magnitud del efecto en una concentración particular (véase $E_{máx}$ y C_{50}, capítulo 2; C_{50} también se conoce como EC_{50}).

En la figura 3-1 se ilustra una hipótesis fundamental de la farmacología, a saber, que existe una relación entre un efecto beneficioso o tóxico del fármaco y la concentración del fármaco. Esta hipótesis ha sido documentada para muchos fármacos, como se indica por las columnas de "Concentración blanco" y "Concentración tóxica" en el cuadro 3-1.

La aparente carencia de dicha relación para algunos fármacos no debilita la hipótesis básica, pero apunta a la necesidad de considerar el curso de tiempo de la concentración en el sitio real del efecto farmacológico (véase abajo).

Conocer la relación entre la dosis, la concentración del fármaco y los efectos, le permite al clínico tener en cuenta las diversas características patológicas y fisiológicas de un paciente en particular, que lo hacen a él o a ella diferente del individuo promedio en la respuesta a un fármaco. La importancia de la farmacocinética y la farmacodinámica en el cuidado del paciente descansa sobre la mejora de los beneficios terapéuticos y la reducción de la toxicidad que se puede lograr con la aplicación de estos principios.

FARMACOCINÉTICA

La dosis "estándar" de un fármaco se basa en ensayos en voluntarios sanos y pacientes con la capacidad promedio de absorber, distribuir y eliminar el fármaco (véase "Ensayos clínicos: el IND y NDA" en el capítulo 1). Esta dosis no será adecuada para cada paciente. Varios procesos fisiológicos (p. ej., tamaño del cuerpo, maduración de la función del órgano en infantes) y los procesos pato-

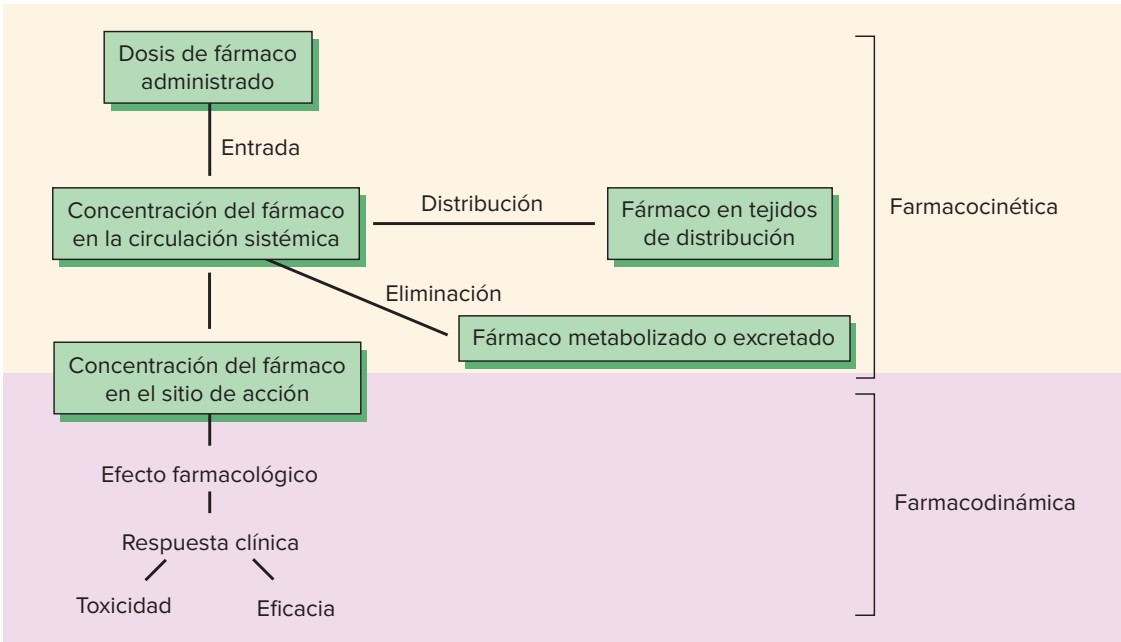


FIGURA 3-1 La relación entre la dosis y el efecto se puede separar en componentes farmacocinéticos (dosis-concentración) y farmacodinámicos (concentración-efecto). La concentración proporciona la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica, y es el foco del acercamiento de la concentración blanco a la dosificación racional. Los tres procesos primarios de la farmacocinética son absorción, distribución y eliminación.

lógicos (p. ej., insuficiencia cardiaca, disfunción renal) dictan el ajuste de la dosis en pacientes individuales. Estos procesos modifican parámetros específicos de la farmacocinética. Los dos parámetros básicos son el **aclaramiento**, la medida de la capacidad del cuerpo para eliminar el fármaco; y el **volumen de distribución**, la medida del aparente espacio disponible en el cuerpo para contener el fármaco. Estos parámetros se ilustran de forma esquemática en la figura 3-2, en la cual el volumen de los vasos de precipitados en los que se difunden los fármacos representa el volumen de distribución, y el tamaño del flujo "drenaje" en las figuras 3-2B y 3-2D representan el aclaramiento.

Volumen de distribución

El volumen de distribución (V, *volume of distribution*) relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo y la concentración del fármaco (C, *concentration of drug*) en sangre o en plasma:

$$V = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}}{C} \quad (1)$$

El volumen de distribución puede definirse con respecto a la sangre, el plasma o el agua (fármaco sin unir), según la concentración usada en la ecuación (1) ($C = C_b$, C_p o C_u).

El V calculado en la ecuación (1) es un volumen *aparente* que se aprecia si se comparan los volúmenes de distribución de fármacos, como la digoxina o la cloroquina (cuadro 3-1) con algunos de los volúmenes físicos del cuerpo (cuadro 3-2). El volumen de distribución puede exceder con amplitud cualquier volumen físico en el cuerpo porque es el volumen *aparentemente* necesario para contener la cantidad de fármaco *homogéneamente* en la concentración que se encuentra en la sangre el plasma o el agua. Los fármacos con volúmenes de distribución muy elevados tienen concentraciones mucho más altas en el tejido extravascular que en el compartimiento vascular, es decir, ellos *no están* distribuidos de manera proporcional. Los fármacos que están por completo retenidos dentro del compartimiento vascular, por otra parte, tendrían un volumen de distribución mínimo posible igual al componente sanguíneo en el que se distribuyen, por ejemplo, 0.04 L/kg de peso corporal o 2.8 L/70 kg (cuadro 3-2) para un fármaco que está restringido al compartimiento del plasma.

Aclaramiento

Los principios de aclaramiento del fármaco son similares a los conceptos de aclaramiento de la fisiología renal. El aclaramiento de un fármaco es el factor que predice la tasa de eliminación con relación a la concentración del fármaco (C):

$$CL = \frac{\text{Tasa de eliminación}}{C} \quad (2)$$

El aclaramiento, como el volumen de distribución, puede definirse con respecto a la sangre (CL_b), plasma (CL_p) o sin unir en el agua (CL_u), dependiendo de dónde y cómo se mida la concentración.

Es importante tener en cuenta el carácter aditivo del aclaramiento. La eliminación del fármaco del cuerpo puede implicar procesos que ocurren en el riñón, el pulmón, el hígado y otros órganos. La división de la tasa de eliminación en cada órgano por la concentración del fármaco que se le presenta proporciona el aclaramiento respectivo en ese órgano.

CUADRO 3-1 **Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para fármacos seleccionados en adultos. (Véase Holford *et al*, 2013, para los parámetros en neonatos y niños)**

Fármaco	Disponibilidad oral (F) (%)	Excreción urinaria (%)[1]	Límite en plasma (%)	Aclaramiento (L/h/70 kg)[2]	Volumen de distribución (L/70 kg)	Semivida (h)	Concentración blanco	Concentración tóxica
Acetaminofeno	88	3	0	21	67	2	15 mg/L	>300 mg/L
Aciclovir	23	75	15	19.8	48	2.4	...	...
Ácido acetilsalicílico	68	1	49	39	11	0.25	...	...
Ácido salicílico	100	15	85	0.84	12	13	200 mg/L	>200 mg/L
Ácido valproico	100	2	93	0.462	9.1	14	75 mg/L	>150 mg/L
Amfotericina	...	4	90	1.92	53	18	...	...
Amikacina	...	98	4	5.46	19	2.3	10 mg/L[3]	...
Amoxicilina	93	86	18	10.8	15	1.7	...	...
Ampicilina	62	82	18	16.2	20	1.3	...	...
Atenolol	56	94	5	10.2	67	6.1	1 mg/L	...
Atropina	50	57	18	24.6	120	4.3	...	...
Captopril	65	38	30	50.4	57	2.2	50 ng/mL	...
Carbamazepina	70	1	74	5.34	98	15	6 mg/L	>9 mg/L
Cefalexina	90	91	14	18	18	0.9	...	...
Cefalotina	...	52	71	28.2	18	0.57	...	...
Ciclosporina	30	1	98	23.9	244	15	200 ng/mL	>400 ng/mL
Cimetidina	62	62	19	32.4	70	1.9	0.8 mg/L	...
Ciprofloxacino	60	65	40	25.2	130	4.1	...	...
Clonidina	95	62	20	12.6	150	12	1 ng/mL	...
Cloranfenicol	80	25	53	10.2	66	2.7	...	...
Clordiazepóxido	100	1	97	2.28	21	10	1 mg/L	...
Cloroquina	89	61	61	45	13 000	214	20 ng/mL	250 ng/mL
Clorpropamida	90	20	96	0.126	6.8	33	...	...
Diazepam	100	1	99	1.62	77	43	300 ng/mL	...
Digoxina	70	67	25	9	500	39	1 ng/mL	>2 ng/mL
Diltiazem	44	4	78	50.4	220	3.7	...	...
Disopiramida	83	55	2	5.04	41	6	3 mg/mL	>8 mg/mL
Enalapril	95	90	55	9	40	3	>0.5 ng/mL	...
Eritromicina	35	12	84	38.4	55	1.6	...	...
Etambutol	77	79	5	36	110	3.1	...	>10 mg/L
Fenitoína	90	2	89	Conc dependiente[5]	45	Conc dependiente[6]	10 mg/L	>20 mg/L
Fenobarbital	100	24	51	0.258	38	98	15 mg/L	>30 mg/L
Fluoxetina	60	3	94	40.2	2 500	53	...	...
Furosemida	61	66	99	8.4	7.7	1.5	...	>25 mg/L
Gentamicina	...	76	10	4.7	20	3	3 mg/L[3]	...
Hidralazina	40	10	87	234	105	1	100 ng/mL	...
Imipramina	40	2	90	63	1 600	18	200 ng/mL	>1 mg/L

(*continúa*)

CUADRO 3-1 **Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para fármacos seleccionados en adultos. (Véase Holford *et al,* 2013, para los parámetros en neonatos y niños) (*continuación*)**

Fármaco	Disponibilidad oral (F) (%)	Excreción urinaria (%)[1]	Límite en plasma (%)	Aclaramiento (L/h/70 kg)[2]	Volumen de distribución (L/70 kg)	Semivida (h)	Concentración blanco	Concentración tóxica
Indometacina	98	15	90	8.4	18	2.4	1 mg/L	>5 mg/L
Labetalol	18	5	50	105	660	4.9	0.1 mg/L	...
Lidocaína	35	2	70	38.4	77	1.8	3 mg/L	>6 mg/L
Litio	100	95	0	1.5	55	22	0.7 mEq/L	>2 mEq/L
Meperidina	52	12	58	72	310	3.2	0.5 mg/L	...
Metoprobol	38	10	11	63	290	3.2	25 ng/mL	...
Metotrexato	70	48	34	9	39	7.2	750 μM-h[4,5]	>950 μM-h
Metronidazol	99	10	10	5.4	52	8.5	4 mg/L	...
Midazolam	44	56	95	27.6	77	1.9	...	...
Morfina	24	8	35	60	230	1.9	15 ng/mL	...
Nifedipina	50	0	96	29.4	55	1.8	50 ng/mL	...
Nortriptilina	51	2	92	30	1 300	31	100 ng/mL	>500 ng/mL
Piridostigmina	14	85	...	36	77	1.9	75 ng/mL	...
Prazosina	68	1	95	12.6	42	2.9	...	...
Procainamida	83	67	16	36	130	3	5 mg/L	>14 mg/L
Propanolol	26	1	87	50.4	270	3.9	20 ng/mL	...
Quinidina	80	18	87	19.8	190	6.2	3 mg/L	>8 mg/L
Ranitidina	52	69	15	43.8	91	2.1	100 ng/mL	...
Rifampicina	?	7	89	14.4	68	3.5	...	...
Sulfametoxazol	100	14	62	1.32	15	10	...	...
Tacrolimús	20	...	987	38	133[8]	28	10 mcg/L	...
Teofilina	96	18	56	28	35	8.1	10 mg/L	>20 mg/L
Terbutalina	14	56	20	14.4	125	14	2 ng/mL	...
Tetraciclina	77	58	65	7.2	105	11	...	...
Tocainida	89	38	10	10.8	210	14	10 mg/L	...
Tolbutamida	93	0	96	1.02	7	5.9	100 mg/L	...
Trimetoprima	100	69	44	9	130	11	...	...
Trobamicina	...	90	10	4.62	18	2.2	...	...
Tubocurarina	...	63	50	8.1	27	2	0.6 mg/L	...
Vancomicina	...	79	30	5.88	27	5.6	20 mg/L[3]	...
Verapamilo	22	3	90	63	350	4	...	...
Warfarina	93	3	99	0.192	9.8	37	...	...
Zidovudina	63	18	25	61.8	98	1.1	...	...

[1] Asumiendo aclaramiento de creatinina 100 mL/min/70 kg.

[2] Convertir a mL/min multiplicando el número dado por 16.6.

[3] Concentración de estado estable promedio.

[4] Área blanco bajo la curva de tiempo-concentración después de una sola dosis.

[5] Puede estimarse de la medida C utilizando $CL = V_{máx}/(K_m + C)$; $V_{máx} = 415$ mg/d, $K_m = 5$ mg/L. Véase el texto.

[6] Varía debido al aclaramiento dependiente de la concentración.

[7] Limitado en toda la sangre (%).

[8] Basado en sangre completa estandarizada para hematócrito 45%.

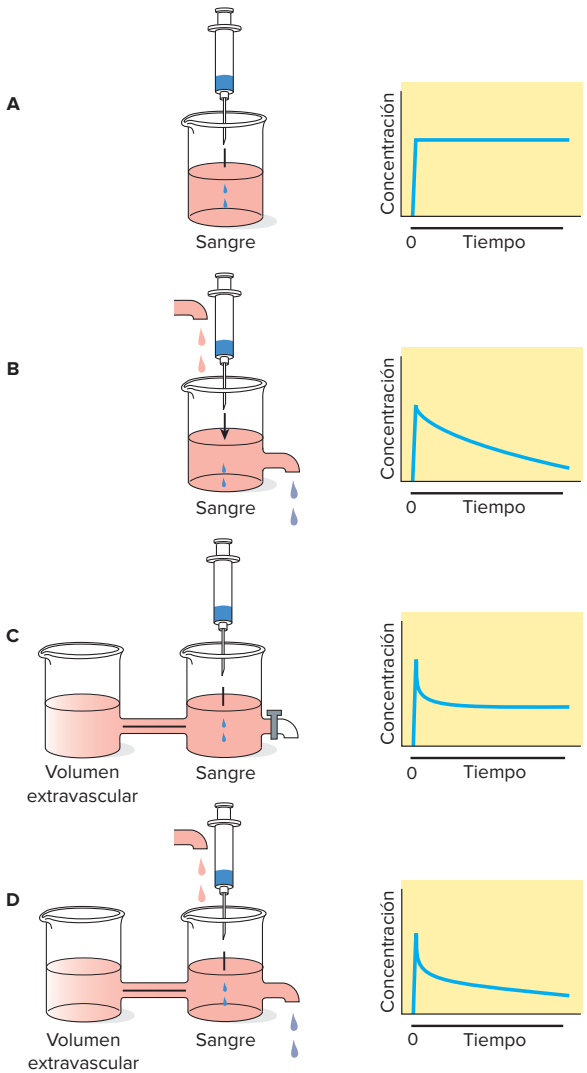


FIGURA 3-2 Modelos de distribución y eliminación del fármaco. El efecto de añadir el fármaco a la sangre por inyección intravenosa rápida se representa por la expulsión de una cantidad conocida del agente en un vaso de precipitados. En los gráficos a la derecha se muestra el transcurso de tiempo de la cantidad de fármaco en el vaso de precipitados. En el primer ejemplo **A**), no hay ningún movimiento del fármaco fuera del vaso de precipitados, entonces en el gráfico se muestra sólo un aumento pronunciado hasta un máximo seguido de una meseta. En el segundo ejemplo **B**), está presente una vía de eliminación, y en el gráfico se muestra una disminución lenta después de un aumento brusco a un máximo. Como disminuye la cantidad de agente en el vaso de precipitados, "la presión" que impulsa el proceso de eliminación también disminuye, y la pendiente de la curva disminuye. Ésta es una curva de caída exponencial. En el tercer modelo **C**), el fármaco colocado en el primer compartimiento ("sangre") se equilibra con rapidez con el segundo compartimiento ("volumen extravascular") y la cantidad de fármaco en "sangre" disminuye exponencialmente a un nuevo estado estable. El cuarto modelo **D**) ilustra una combinación más realista del mecanismo de eliminación y del equilibrio extravascular. En el gráfico resultante se muestra una fase de distribución temprana seguida por la fase de eliminación más lenta. Nótese que el volumen de fluido permanece constante debido a una entrada de fluido en la misma tasa que la eliminación en **B**) y **D**).

CUADRO 3-2 Los volúmenes físicos (L/kg de peso corporal) de algunos compartimientos del cuerpo en los que se pueden distribuir los fármacos

Compartimiento y volumen	Ejemplos de fármacos
Agua	
Agua corporal total (0.6 L/kg)[1]	Pequeñas moléculas solubles en agua: p. ej., el etanol
Agua extracelular (0.2 L/kg)	Moléculas más grandes solubles en agua: p. ej., la gentamicina
Plasma (0.04 L/kg)	Moléculas de proteína grandes: p. ej., anticuerpos
Grasa (0.2-0.35 L/kg)	Moléculas altamente solubles en lípidos: p. ej., el diazepam
Hueso (0.07 L/kg)	Ciertos iones: p. ej., el plomo, el fluoruro

[1] Una cifra promedio. El agua corporal total en una persona y delgada podría ser 0.7 L/kg; en una persona obesa, 0.5 L/kg.

Añadidos juntos, estos aclaramientos separados igualan el aclaramiento sistémico total:

$$CL_{riñón} = \frac{\text{Tasa de eliminación}_{riñón}}{C} \quad (3a)$$

$$CL_{hígado} = \frac{\text{Tasa de eliminación}_{hígado}}{C} \quad (3b)$$

$$CL_{otros} = \frac{\text{Tasa de eliminación}_{otros}}{C} \quad (3c)$$

$$CL_{sistémico} = CL_{riñón} + CL_{hígado} + CL_{otros} \quad (3d)$$

Los "otros" tejidos de la eliminación podrían incluir los pulmones y los sitios adicionales del metabolismo, por ejemplo, sangre o músculo.

Los dos sitios principales de la eliminación del fármaco son los riñones y el hígado. El aclaramiento del fármaco inalterado en la orina representa el aclaramiento renal. Dentro del hígado, la eliminación de fármaco ocurre mediante la biotransformación del fármaco original a uno o más metabolitos, o la excreción del fármaco inalterado en la bilis, o ambos. Las vías de biotransformación se discuten en el capítulo 4. Para la mayoría de los fármacos, el aclaramiento es constante en el rango de concentración encontrado en entornos clínicos; es decir, la eliminación no es saturable, y la tasa de eliminación del fármaco es directamente proporcional a la concentración (reorganizando la ecuación [2]):

$$\text{Tasa de eliminación} = CL \times C \quad (4)$$

Esto es por lo general referido como eliminación de primer orden. Cuando el aclaramiento es de primer orden, puede estimarse calculando el área **bajo la curva** (**AUC**, *area under the curve*) del perfil de concentración-tiempo después de una dosis. El aclaramiento se calcula a partir de la dosis dividida entre el AUC. Nótese que esto es una forma conveniente del cálculo, no la definición de aclaramiento.

A. Eliminación de capacidad limitada

Para fármacos que exponen la eliminación de capacidad limitada (p. ej., la fenitoína, el etanol), el aclaramiento variará en dependen-

cia de la concentración del fármaco que se alcance (cuadro 3-1). La eliminación de capacidad limitada también se conoce como de orden mixto, saturable, dependiente de la dosis o la concentración, no lineal, y eliminación Michaelis-Menten.

La mayoría de las vías de eliminación del fármaco se saturarán si la dosis y, por tanto, la concentración, son suficientemente altas. Cuando el flujo de sangre a un órgano no limita la eliminación (véase abajo), la relación entre la tasa de eliminación y la concentración (C) se expresa matemáticamente en la ecuación (5):

$$\text{Tasa de eliminación} = \frac{V_{máx} \times C}{K_m + C} \quad (5)$$

La capacidad de eliminación máxima es $V_{máx}$, y el K_m es la concentración del fármaco en la cual la tasa de eliminación es 50% de la $V_{máx}$. En concentraciones que son altas con relación a la K_m, la tasa de eliminación es casi independiente de la concentración —un estado de eliminación "de orden pseudocero"—. Si la tasa de dosificación excede la capacidad de eliminación, el estado estable no se puede alcanzar: la concentración seguirá elevándose mientras continúe la dosificación. Este modelo de la eliminación de capacidad limitada es importante para tres fármacos de uso común: el etanol, la fenitoína y la aspirina. El aclaramiento no tiene ningún significado verdadero para los fármacos con eliminación de capacidad limitada, y el AUC no debería ser usado para calcular el aclaramiento de tales fármacos.

B. Eliminación dependiente del flujo

En contraste con la eliminación de fármacos de capacidad limitada, algunos fármacos son aclarados con facilidad por el órgano de eliminación; entonces, a cualquier concentración clínicamente realista del fármaco, la mayor parte del mismo en la sangre que perfunde el órgano se elimina en su primer paso a través de él. Por ello, la eliminación de estos medicamentos dependerá en principio de su tasa de administración al órgano de eliminación. Tales fármacos (véase cuadro 4-7) pueden ser llamados "de alta excreción" ya que el órgano los extrae casi por completo de la sangre. El flujo sanguíneo hacia el órgano es el determinante principal de la entrega de los fármacos, pero la unión a proteínas plasmáticas y la partición de células sanguíneas también pueden ser importantes para los fármacos que son intensamente extraídos.

Semivida

La semivida ($t_{1/2}$) es el tiempo requerido para llevar a la mitad la cantidad de fármaco en el cuerpo durante la eliminación (o durante una infusión constante). En el caso más simple —y el más útil en el diseño de regímenes de dosificación del fármaco— el cuerpo puede considerarse como un solo compartimiento (como se ilustra en la figura 3-2B) de un tamaño igual al volumen de distribución (V). El transcurso de tiempo del fármaco en el cuerpo dependerá tanto del volumen de distribución como del aclaramiento:

$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V}{CL} \quad (6)$$

Debido a que la eliminación del fármaco puede describirse mediante un proceso exponencial, el tiempo necesario para una disminución doble puede mostrarse proporcional al logaritmo natural de 2. La constante 0.7 en la ecuación (6) es una aproximación al logaritmo natural de 2.

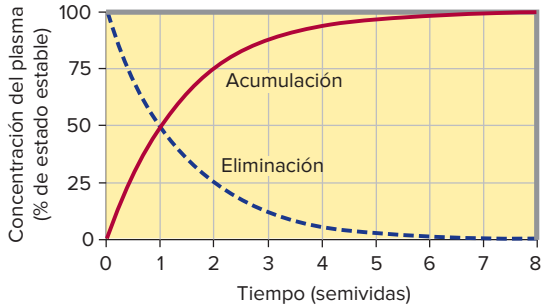


FIGURA 3-3 El transcurso de tiempo de acumulación y eliminación del fármaco. **Línea sólida:** concentraciones plasmáticas que reflejan la acumulación del fármaco durante una infusión a una tasa constante de un fármaco. Cincuenta por ciento de la concentración en estado estable se alcanza después de un periodo de semivida, 75% después de dos semividas, y más de 90% después de cuatro semividas. **Línea de puntos:** las concentraciones plasmáticas que reflejan la eliminación del fármaco después de una infusión a una tasa constante de un fármaco habían alcanzado el estado estable. Cincuenta por ciento del fármaco se pierde después de un periodo de semivida, 75% después de dos semividas, etc. La "regla general" de que deben transcurrir cuatro semividas después de comenzar un régimen de dosificación del fármaco antes de que se vean los efectos completos, se basa en el acercamiento de la curva de acumulación a más de 90% de la concentración en estado estable final.

La semivida es útil porque indica el tiempo requerido para alcanzar 50% del estado estable —o disminuir 50% de las condiciones en estado estable— después de un cambio en la tasa de administración del fármaco. En la figura 3-3 se muestra el curso de tiempo de la acumulación del fármaco durante una infusión del mismo a una tasa constante y el transcurso de tiempo de la eliminación del medicamento después de detener una infusión que ha alcanzado el estado estable.

Los estados de enfermedad pueden afectar ambos parámetros farmacocinéticos primarios fisiológicamente relacionados: el volumen de distribución y el aclaramiento. Un cambio en la semivida por lo común no reflejará un cambio en la eliminación del fármaco. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal crónica han disminuido el aclaramiento renal de la digoxina y disminuido el volumen de distribución; el aumento de la semivida de este medicamento no es tan alto como podría esperarse, basado en el cambio de la función renal. La disminución en el volumen de la distribución se debe a la reducción de la masa renal y del músculo esquelético y la consiguiente disminución de la unión tisular de la digoxina a la Na^+/K^+-ATPasa.

Muchos fármacos exhibirán farmacocinética multicompartimental (como se ilustra en las figuras 3-2C y 3-2D). Bajo estas condiciones, "la semivida" que refleja la acumulación de fármaco, como se muestra en el cuadro 3-1, será mayor que la calculada en la ecuación (6).

Acumulación del fármaco

Siempre que las dosis del fármaco se repitan, éste se acumulará en el cuerpo hasta que se suspenda la dosificación. Esto se debe a que se necesita un tiempo infinito (en teoría) para eliminar toda la dosis dada. En términos prácticos, esto significa que, si el intervalo de dosificación es más corto que cuatro semividas, la acumulación será detectable.

La acumulación es inversamente proporcional a la fracción de la dosis perdida en cada intervalo de dosificación. La fracción perdida es 1 menos la fracción restante justo antes de la siguiente dosis. La fracción restante puede predecirse a partir del intervalo de dosificación y la semivida. Un índice conveniente de la acumulación es el **factor de acumulación**:

$$\text{Factor de acumulación} = \frac{1}{\text{Fracción perdida en un intervalo de dosificación}}$$

$$\text{Factor de acumulación} = \frac{1}{1 - \text{Fracción restante}} \quad (7)$$

$$\text{Factor de acumulación} = \frac{1}{1 - e^{-0.7 \times \text{Intervalo de dosificación/Semivida}}}$$

Para un medicamento que se administra una vez cada semivida, el factor de acumulación es 1/0.5, o 2. El factor de acumulación predice la proporción de la concentración en estado estable a la observada al mismo tiempo después de la primera dosis. Por tanto, las concentraciones máximas después de dosis intermitentes en estado estable serán iguales a la concentración máxima después de la primera dosis multiplicada por el factor de acumulación.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define como la fracción del fármaco inalterado que alcanza la circulación sistémica después de la administración por cualquier vía (cuadro 3-3). El área bajo la curva (AUC) de tiempo-concentración en sangre es proporcional a la dosis y al grado de biodisponibilidad de un fármaco si tiene eliminación de primer orden (figura 3-4). Para una dosis intravenosa, se asume que la biodisponibilidad es igual a la unidad. Para un fármaco administrado vía oral, la biodisponibilidad puede ser inferior de 100% por dos motivos principales: un grado incompleto de absorción a través de la pared intestinal y la eliminación de primer paso por el hígado (véase abajo).

CUADRO 3-3 Vías de administración, biodisponibilidad y características generales

Vía	Biodisponibilidad (%)	Características
Intravenosa (IV)	100 (por definición)	Inicio más rápido
Intramuscular (IM)	75 a ≤100	Grandes volúmenes a menudo factibles; puede ser dolorosa
Subcutáneo (SC)	75 a ≤100	Volúmenes más pequeños que IM; puede ser dolorosa
Oral (PO)	5 a <100	Más conveniente; el efecto de primer paso puede ser importante
Rectal (PR)	30 a <100	Menor efecto de primer paso que la oral
Inhalación	5 a <100	Inicio frecuente muy rápido
Transdérmica	80 a ≤100	Usualmente la absorción es muy lenta; se usa para evadir el efecto de primer paso; duración de la acción prolongada

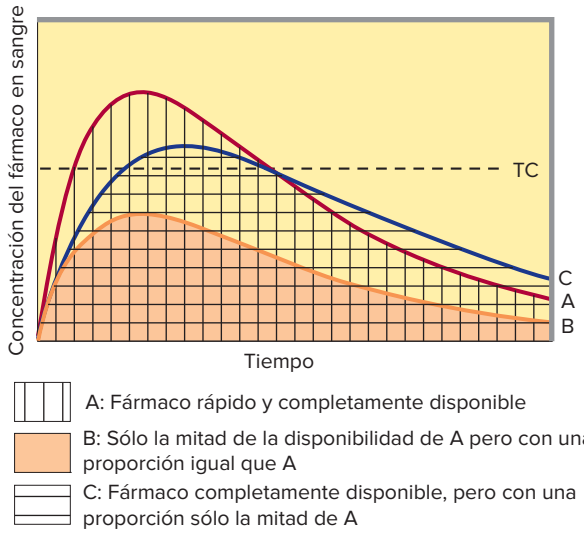

Concentración del fármaco en sangre
TC
C
A
B
Tiempo
A: Fármaco rápido y completamente disponible
B: Sólo la mitad de la disponibilidad de A pero con una proporción igual que A
C: Fármaco completamente disponible, pero con una proporción sólo la mitad de A

FIGURA 3-4 Las curvas de tiempo-concentración en sangre ilustran cómo los cambios en la tasa de absorción y el grado de biodisponibilidad pueden influir tanto en la duración de la acción como en la eficacia de la misma dosis total de un fármaco administrado en tres formulaciones diferentes. La línea de puntos indica la concentración blanco (TC, *target concentration*) del fármaco en sangre.

A. Grado de absorción

Después de la administración oral, un fármaco puede absorberse de forma incompleta, por ejemplo, sólo 70% de una dosis de digoxina alcanza la circulación sistémica. Esto se debe en principio a la falta de absorción en el intestino. Otros fármacos son muy hidrófilos (p. ej., el atenolol) o muy lipófilos (p. ej., el aciclovir) para ser absorbidos con facilidad, y su baja biodisponibilidad se debe también a la absorción incompleta. Si es muy hidrófilo, el fármaco no puede atravesar la membrana lípida de la célula; si es muy lipófilo, el fármaco no es lo bastante soluble para cruzar la capa acuosa adyacente a la célula. Los medicamentos pudieran no ser absorbidos debido a un transportador inverso asociado con la P-glucoproteína. Este proceso bombea activamente al mismo desde fuera de las células de la pared intestinal hacia el interior del lumen intestinal. La inhibición de la P-glucoproteína y el metabolismo de la pared intestinal, por ejemplo, por el jugo de toronja, puede estar asociada con un incremento sustancial de la absorción del fármaco.

B. Eliminación de primer paso

Luego de la absorción a través de la pared intestinal, la sangre portal entrega el fármaco al hígado antes de ingresar en la circulación sistémica. Un medicamento puede ser metabolizado en la pared intestinal (p. ej., por el sistema enzimático CYP3A4) o incluso en la sangre portal, pero lo más común es que el hígado sea responsable

del metabolismo antes de que el fármaco llegue a la circulación sistémica. Además, el hígado puede excretarlo en la bilis. Cualquiera de estos sitios puede contribuir a la reducción de la biodisponibilidad, y el proceso completo se conoce como la eliminación de primer paso. El efecto de eliminación hepática de primer paso en la biodisponibilidad se expresa como la tasa de eliminación (ER, *extraction ratio*):

$$ER = \frac{CL_{hígado}}{Q} \quad (8a)$$

donde Q es el flujo sanguíneo hepático, por lo general alrededor de 90 L/h en una persona que pesa 70 kg.

La biodisponibilidad sistémica del fármaco (F, *drug*) se puede pronosticar por el grado de absorción (f) y la tasa de eliminación (ER):

$$F = f \times (1 - ER) \quad (8b)$$

Un fármaco como la morfina se absorbe casi por completo (f = 1), de modo que la pérdida en el intestino es insignificante. Sin embargo, la tasa de eliminación hepática para la morfina es el aclaramiento de la morfina (60 L/h/70 kg) dividido entre el flujo sanguíneo hepático (90 L/h/70 kg) o 0.67. Se espera, por tanto, que su biodisponibilidad oral (1 - ER) sea aproximadamente de 33%, lo cual está cerca del valor observado (cuadro 3-1).

Tasa de absorción

La distinción entre la tasa y el grado de la absorción se muestra en la figura 3-4. La tasa de absorción está determinada por el sitio de administración y la formulación del fármaco. Tanto la tasa de absorción como el grado de entrada pueden influir en la efectividad clínica de un fármaco. Para las tres formas diferentes de dosificación representadas en la figura 3-4, las diferencias en la intensidad del efecto clínico son previstas. La forma de dosificación B requiere dos veces la dosis para alcanzar concentraciones en sangre equivalentes a la forma de dosificación A. Las diferencias en la tasa de absorción pueden volverse importantes para los fármacos administrados en una dosis única, como un hipnótico utilizado para inducir el sueño. En este caso, el medicamento de la forma de dosificación A alcanzaría su concentración blanco antes que el de la forma de dosificación C; las concentraciones de A también alcanzarían un nivel más alto y permanecerían por encima de la concentración blanco durante un periodo más prolongado. En un régimen de dosificación múltiple, las formas de dosificación A y C producirían los mismos niveles de concentración en sangre promedio, aunque la forma de dosificación A pudiera mostrar concentraciones máximas más altas y concentraciones mínimas más bajas.

Se dice que el mecanismo de absorción del fármaco es de orden cero cuando la tasa es independiente de la cantidad que de éste permanece en el intestino, por ejemplo, cuando se determina por la tasa de vaciamiento gástrico o por una formulación de fármaco de liberación controlada. En contraste, cuando la dosis se disuelve en los fluidos gastrointestinales, la tasa de absorción es por lo general proporcional a la concentración de fluido gastrointestinal y se dice que es de primer orden.

Tasa de eliminación y el efecto de primer paso

El aclaramiento sistémico no se afecta por la biodisponibilidad. Sin embargo, el aclaramiento puede afectar de manera marcada el grado de disponibilidad porque determina la tasa de eliminación (ecuación [8*a*]). Por supuesto, las concentraciones sanguíneas terapéuticas todavía pueden alcanzarse a través de la administración por vía oral, si se administran dosis mayores. Sin embargo, en este caso, las concentraciones de los *metabolitos* del fármaco se incrementarán en comparación con lo que ocurriría después de la administración intravenosa. La lidocaína y el verapamilo se usan para tratar arritmias cardiacas y tienen biodisponibilidad menor de 40%, pero la lidocaína nunca se administra por vía oral porque se cree que sus metabolitos contribuyen a la toxicidad del sistema nervioso central. Otros fármacos que son altamente extraídos por el hígado incluyen la morfina (véase arriba), la isoniazida, el propanolol y varios antidepresivos tricíclicos (cuadro 3-1).

Los fármacos con altas tasas de eliminación mostrarán variaciones marcadas en la biodisponibilidad entre los sujetos debido a diferencias en la función hepática y el flujo sanguíneo. Estas diferencias pueden explicar parte de la variación en las concentraciones de fármacos que ocurre entre individuos a los que se les administran dosis similares. En el caso de los fármacos que son altamente extraídos por el hígado, eludir los sitios de la eliminación (p. ej., en la cirrosis hepática con derivación portosistémica) dará como resultado un sustancial incremento de la disponibilidad del mismo, mientras que para algunos que son poco extraídos por este órgano (para los que la diferencia entre la concentración de entrada y salida del fármaco es pequeña), la derivación de la sangre más allá del hígado causará poco cambio de la disponibilidad. Los fármacos en el cuadro 3-1 son deficientemente extraídos por el hígado e incluyen la warfarina, el diazepam, la fenitoína, la teofilina, la tolbutamida y la clorpropamida.

Vías alternativas de administración y el efecto de primer paso

Existen varias razones para que se usen diferentes vías de administración en la medicina clínica (cuadro 3-3) —por conveniencia (p. ej., oral), para maximizar la concentración en el sitio de acción y minimizarla en otra parte (p. ej., tópica), para prolongar la duración de la absorción del fármaco (p. ej., transdérmica), o evitar el efecto de primer paso (sublingual o rectal)—.

El efecto de primer paso hepático se puede evitar en gran medida mediante el uso de tabletas sublinguales y preparaciones transdérmicas y en menor medida mediante el uso de supositorios rectales. La absorción sublingual proporciona el acceso directo a las venas sistémicas y no a las venas portales. La vía transdérmica ofrece la misma ventaja. Los fármacos absorbidos de los supositorios en el recto inferior entran en los vasos que drenan en la vena cava inferior, y de esta forma evitan el hígado. Sin embargo, los supositorios tienden a moverse hacia arriba en el recto, hacia una región donde predominan las venas que llegan al hígado. Por tanto, se supone que sólo cerca de 50% de una dosis rectal evita el hígado.

Aunque los fármacos administrados por inhalación evitan el efecto de primer paso hepático, el pulmón también puede servir como un sitio de pérdida de primer paso por excreción y posiblemente por metabolismo para los fármacos administrados por vías no gastrointestinales (“parenterales”).

EL CURSO DE TIEMPO DEL EFECTO DEL FÁRMACO

Los principios de la farmacocinética (discutido en este capítulo) y los de la farmacodinámica (discutido en el capítulo 2, y Holford y Sheiner, 1981) proporcionan un marco para comprender el curso de tiempo del efecto del fármaco.

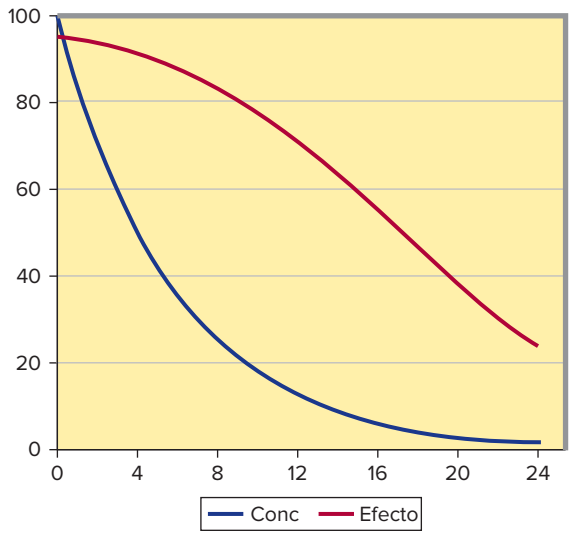


FIGURA 3-5 Curso de tiempo (horas) de las concentraciones y efectos del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). La línea azul muestra las concentraciones plasmáticas del enalapril en nanogramos por mililitro después de una dosis oral única. La línea roja indica el porcentaje de la inhibición de su blanco, ACE. Téngase en cuenta las diferentes formas del curso concentración-tiempo (exponencialmente decreciente) y el curso tiempo-efecto (linealmente decreciente en su parte central).

Efectos inmediatos

En el caso más simple, los efectos del fármaco están en relación continua con las concentraciones plasmáticas, pero esto no significa con precisión que los efectos simplemente sean paralelos al curso de tiempo de las concentraciones. Como la relación entre la concentración del fármaco y el efecto no es directo (recuérdese el modelo $E_{máx}$ descrito en el capítulo 2), el efecto por lo general no será linealmente proporcional a la concentración.

Considere el efecto de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*), como el enalapril, una ACE. Después de una dosis oral de 20 mg, la concentración plasmática máxima a las 2.5 horas es alrededor de 64 ng/mL. La semivida que explica la inhibición de la ACE es de aproximadamente cuatro horas. El enalapril por lo general se administra una vez al día, por lo que más de cinco de estas semividas transcurrirán desde el momento de máxima concentración hasta el final del intervalo de dosificación. La concentración de enalapril que explica el efecto y el grado correspondiente de la inhibición de la ACE se muestra en la figura 3-5. El grado de inhibición de la ACE se calcula utilizando el modelo $E_{máx}$, donde $E_{máx}$, el máximo grado de inhibición, es de 100% y el C_{50}, la concentración de enalapril asociado con 50% del efecto máximo, es 5 ng/mL.

Nótese que las concentraciones plasmáticas del enalapril cambian por un factor de ocho durante las primeras 12 horas (tres vidas medias) después del pico, pero la inhibición de la ACE sólo ha disminuido alrededor de 30%. Debido a que las concentraciones durante este tiempo son tan altas con relación al C_{50}, el efecto sobre la ACE es casi constante. Después de 24 horas, la ACE todavía se inhibe cerca de 25%. Esto explica por qué un fármaco con semivida corta se puede administrar una vez al día y todavía mantener su efecto a lo largo del día. El factor clave es una concentración inicial alta en relación a la C_{50}. Aunque la concentración plasmática a las 24 horas sea sólo cerca de 1% de su pico, esta baja concentración sigue siendo alrededor de la mitad de la C_{50}. La dosificación una vez al día es común para fármacos con efectos adversos mínimos relacionados con concentraciones máximas que actúan sobre las enzimas (p. ej., los inhibidores de la ACE) o que compiten con receptores (p. ej., el propanolol).

Cuando las concentraciones están en el rango entre cuatro veces y un cuarto de la C_{50}, el curso de tiempo del efecto es en esencial una función lineal del tiempo. Se necesitan cuatro semividas para que las concentraciones caigan de un efecto de 80 al 20% del $E_{máx}$ (15% del efecto se pierde cada semivida en este rango de concentración). Con concentraciones inferiores a un cuarto de la C_{50}, el efecto se vuelve casi directamente proporcional a la concentración, y el curso de tiempo del efecto del fármaco seguirá la disminución exponencial de la concentración. Sólo cuando la misma es baja en relación con la C_{50} es que el concepto "de semivida de efecto del fármaco" tiene algún sentido.

Efectos retardados

Los cambios en los efectos de los fármacos a menudo se retrasan en relación con los cambios de la concentración plasmática. Este retraso puede reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se distribuya desde el plasma hasta el sitio de acción. Éste será el caso para casi todos los fármacos. El retraso debido a la distribución es un fenómeno farmacocinético que puede explicar los retrasos de algunos minutos. Este proceso de distribución puede explicar el breve retraso de los efectos después de la inyección intravenosa rápida de agentes activos del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) —como el tiopental—.

Algunos fármacos se unen con fuerza a los receptores, y es la semivida de la disociación quien determina el retraso del efecto, por ejemplo, para la digoxina. Téngase en cuenta que es el proceso de disociación el que controla el tiempo de equilibrio del receptor. Esto es en esencia el mismo principio del proceso de eliminación que controla el tiempo para acumularse en estado estable con una tasa constante de infusión (véase figura 3-3).

Una razón común para un mayor retraso del efecto de un fármaco —en especial aquellos que se toman muchas horas o hasta días en producirse— es la lenta rotación de una sustancia fisiológica que está implicada en la expresión del efecto del fármaco. Por ejemplo, la warfarina funciona como un anticoagulante que inhibe la vitamina K epóxido reductasa (VKOR, *vitamin K epoxide reductase*) en el hígado. Esta acción de la warfarina ocurre con rapidez, y la inhibición de la enzima está muy relacionada con las concentraciones plasmáticas de la warfarina. El efecto clínico de la warfarina, por ejemplo, en la tasa normalizada internacional (INR, *international normalized ratio*), refleja una disminución en la concentración del complejo de la protrombina de los factores de la coagulación. La inhibición de VKOR disminuye la síntesis de estos factores de la coagulación, pero el complejo tiene una semivida larga (un aproximado de 14 horas), y es esta semivida la que determina cuánto demorará para que la concentración de factores de la coagulación alcance un nuevo estado estable y para que el efecto del fármaco refleje la concentración plasmática promedio de la warfarina.

Efectos acumulativos

Algunos efectos de los fármacos están más visiblemente relacionados con una acción acumulativa, que a una rapidez reversible. La toxicidad renal de los antibióticos aminoglucósidos (p. ej., la gentamicina) es mayor cuando se administran como una infusión cons-

tante que con la dosificación intermitente. Es la acumulación del aminoglucósido en la corteza renal, lo que se cree causa el daño renal. Aunque ambos esquemas de dosificación produzcan la misma concentración promedio de estado estable, el esquema de dosificación intermitente produce concentraciones máximas mucho más altas, que saturan un mecanismo de captación en la corteza; por tanto, la acumulación total de aminoglucósidos es menor. La diferencia en la toxicidad es una consecuencia predecible de los diferentes modelos de concentración y del mecanismo de captación saturable.

El efecto de muchos fármacos utilizados para tratar el cáncer también refleja una acción acumulativa —por ejemplo, el grado de unión de un fármaco al ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) es proporcional a la concentración del fármaco y suele ser irreversible—. El efecto en el crecimiento del tumor es por tanto una consecuencia de la exposición acumulativa al fármaco. Las medidas ante la exposición acumulativa, como el AUC, proporcionan una forma de individualizar el tratamiento.

CONCENTRACIÓN BLANCO: ENFOQUE PARA DISEÑAR UN RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN RACIONAL

Un régimen de dosificación racional se basa en la suposición de que existe una **concentración blanco** que producirá el efecto terapéutico deseado. Al considerar los factores farmacocinéticos que determinan la relación dosis-concentración, es posible individualizar el régimen de dosis para alcanzar la concentración blanco. Los rangos de concentración efectivos que se muestran en el cuadro 3-1 son una guía de las concentraciones moderadas cuando los pacientes reciben un tratamiento eficaz. La concentración blanco inicial, por lo general, debería ser elegida del extremo inferior de este rango. En algunos casos, la concentración blanco también dependerá del objetivo terapéutico específico (p. ej., el control de la fibrilación auricular por la digoxina puede requerir una concentración objetivo de 2 ng/mL, mientras que la insuficiencia cardiaca se trata por lo general con una concentración blanco de 1 ng/mL).

Dosis de mantenimiento

En la mayoría de las situaciones clínicas, los fármacos se administran de tal modo que mantienen un estado estable del fármaco en el cuerpo, es decir, sólo se administra el suficiente fármaco en cada dosis para reemplazar el fármaco eliminado desde la dosis precedente. Por tanto, el cálculo de la dosis de mantenimiento apropiada es un objetivo principal. El aclaramiento es el término farmacocinético más importante para ser considerado en la definición de un régimen racional de dosis de fármaco en estado estable. En el estado estable, la tasa de dosificación ("tasa de entrada") debe igualar la tasa de eliminación ("tasa de salida"). La sustitución de la concentración blanco (TC, *target concentration*) por la concentración (C) en la ecuación (4) predice la tasa de dosificación de mantenimiento:

$$\text{Tasa de dosificación}_{ss} = \text{Tasa de eliminación}_{ss} = \text{CL} \times \text{TC} \quad (9)$$

Por tanto, si se conoce la concentración blanco deseada, el aclaramiento en ese paciente determinará la tasa de dosificación. Si el fármaco se administra por una vía que tiene una biodisponibilidad inferior al 100%, entonces la tasa de dosificación prevista por la ecuación (9) debe modificarse. Para la dosificación oral:

$$\text{Tasa de dosificación}_{oral} = \frac{\text{Tasa de dosificación}}{F_{oral}} \quad (10)$$

Si se administran dosis intermitentes, la dosis de mantenimiento se calcula:

$$\text{Dosis de mantenimiento} = \text{Tasa de dosificación} \times \text{Intervalo de dosis} \quad (11)$$

(Véase el recuadro: "Ejemplo: Cálculos de dosis de mantenimiento".)

Téngase en cuenta que la concentración en estado estable lograda por la infusión continua o la concentración promedio después de la dosificación intermitente, sólo depende del aclaramiento. El volumen de distribución y la semivida no necesitan ser conocidos para determinar la concentración plasmática promedio de una tasa de dosificación dada o para predecir la tasa de dosificación para una deseada concentración blanco. En la figura 3-6 se muestra que, en intervalos de dosificación diferentes, las curvas de concentración-tiempo tendrán valores máximos y mínimos diferentes, aunque la concentración o promedio siempre será de 10 mg/L.

Ejemplo: cálculos de dosis de mantenimiento

Se desea una concentración blanco de teofilina en plasma de 10 mg/L para aliviar el asma bronquial aguda en un paciente. Si el paciente no es fumador y por lo demás es normal excepto por el asma, podemos utilizar el aclaramiento medio indicado en el cuadro 3-1, es decir, 2.8 L/h/70 kg. Debido a que se administrará el fármaco como una infusión intravenosa, F = 1.

$$\begin{aligned}\text{Tasa de dosificación} &= \text{CL} \times \text{TC}\\ &= 2.8\ \text{L/h/70 kg} \times 10\ \text{mg/L}\\ &= 28\ \text{mg/h/70 kg}\end{aligned}$$

Por tanto, en este paciente, la tasa de infusión sería de 28 mg/h/70 kg.

Si se alivia el ataque de asma, el clínico podría querer mantener este nivel en plasma usando la teofilina oral, que podría ser administrada cada 12 horas usando una formulación de liberación prolongada para aproximarse a una infusión intravenosa continua. Según el cuadro 3-1, F_{oral} es 0.96. Cuando el intervalo de dosificación es de 12 horas, el tamaño de cada dosis de mantenimiento sería:

$$\begin{aligned}\text{Dosis de mantenimiento} &= \text{Tasa de dosificación/F} \times \text{Intervalo de dosificación}\\ &= 28\ \text{mg/h/0.96} \times 12\ \text{h}\\ &= 350\ \text{mg}\end{aligned}$$

Luego se prescribirá una tableta o cápsula con un tamaño cercano a la dosis ideal de 350 mg en intervalos de 12 horas. Si se usara un intervalo de dosificación de ocho horas, la dosis ideal sería 233 mg; y si el fármaco se administra una vez al día, la dosis sería 700 mg. En la práctica, F podría omitirse del cálculo debido a que está cercano a 1.

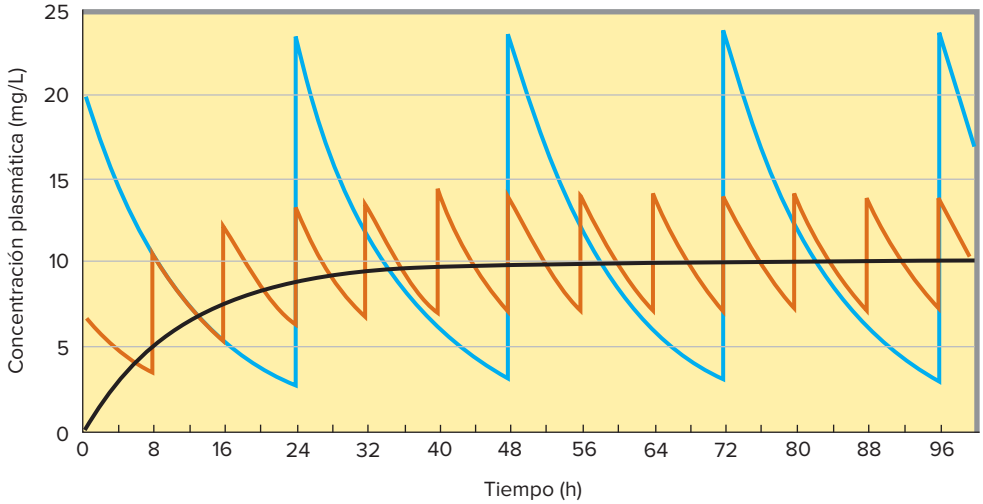


FIGURA 3-6 La relación entre la frecuencia de dosificación y las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas, cuando se desea un nivel estable de teofilina en plasma de 10 mg/L. La **línea negra** que sube con suavidad muestra la concentración plasmática alcanzada con una infusión intravenosa de 28 mg/h. Las dosis para la administración de 8 horas (**línea naranja**) son 224 mg; para administración de 24 horas (**línea azul**), 672 mg. En cada uno de los tres casos, la concentración plasmática media en estado estable es de 10 mg/L.

Las estimaciones de tasas de dosificación y concentraciones promedio en estado estable, que se pueden calcular mediante el aclaramiento, son independientes de cualquier modelo farmacocinético específico. Por el contrario, la determinación de las concentraciones en estado estable máximas y mínimas requiere de suposiciones adicionales sobre el modelo farmacocinético. El factor de acumulación (ecuación [7]) presume que el fármaco siga el modelo de un compartimiento (figura 3-2B), y la predicción de concentración máxima supone que la tasa de absorción sea mucho más rápida que la tasa de eliminación. Para el cálculo de concentraciones máximas y mínimas estimadas en una situación clínica, estas suposiciones son por lo general razonables.

Dosis de carga

Cuando el tiempo para alcanzar el estado estable es apreciable, como ocurre con los fármacos con semividas largas, puede ser deseable administrar una dosis de carga que eleve con rapidez la concentración del mismo en plasma a la concentración blanco. En teoría, sólo se debe calcular la cantidad de dosis de carga —no la tasa de su administración— y, en una primera aproximación, esto es así. El volumen de distribución es el factor de proporcionalidad que relaciona la cantidad total del fármaco en el cuerpo con la concentración; si una dosis de carga debe conseguir la concentración blanco, entonces, a partir de la ecuación (1):

$$\text{Dosis de carga} = \begin{matrix}\text{Cantidad en el cuerpo} \\ \text{Siguiendo inmediatamente} \\ \text{la dosis de carga}\end{matrix} = V \times TC \qquad (12)$$

Para el ejemplo de la teofilina dado en el cuadro "Ejemplo: Cálculos de dosis de mantenimiento", la dosis de carga sería 350 mg (35 L × 10 mg/L) para una persona de 70 kg. Para la mayoría de los fármacos, la dosis de carga puede administrarse como una única dosis por la vía de administración elegida.

Hasta este punto, hemos ignorado el hecho de que algunos fármacos siguen una farmacocinética multicompartimental más compleja, por ejemplo, el proceso de distribución ilustrado por el modelo de dos compartimentos en la figura 3-2. Esto se justifica en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, en algunas situaciones la fase de distribución no puede ser ignorada, en particular en relación con el cálculo de la dosis de carga. Si la tasa de absorción es rápida en relación con la distribución (esto siempre es cierto para la administración intravenosa rápida), la concentración del fármaco en plasma que resulta de una dosis de carga apropiada —calculada usando el volumen de distribución aparente— puede al inicio ser considerada más alta que la deseada. Puede ocurrir toxicidad severa, aunque de manera transitoria. Esto puede ser muy importante, por ejemplo, en la administración de fármacos antiarrítmicos como la lidocaína, donde puede ocurrir una respuesta tóxica casi inmediata. Por tanto, aunque la estimación de la *cantidad* de dosis de carga puede estar por completo correcta, en ocasiones la *tasa de administración* puede ser crucial en la prevención de concentraciones de fármaco excesivas, y la administración lenta del mismo por la vía intravenosa (en minutos en lugar de segundos) es casi siempre una práctica prudente.

Cuando se administran dosis intermitentes, la dosis de carga calculada de la ecuación (12) sólo alcanzará la concentración promedio en estado estable y no coincidirá con la concentración máxima en estado estable (figura 3-6). Para que coincida con la concentración máxima en estado estable, la dosis de carga se puede calcular a partir de la ecuación (13):

$$\text{Dosis de carga} = \begin{matrix}\text{Dosis de mantenimiento} \\ \times \text{ Factor de acumulación}\end{matrix} \qquad (13)$$

INTERVENCIÓN DE CONCENTRACIÓN BLANCO: APLICACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINÁMICA EN LA INDIVIDUALIZACIÓN DE DOSIS

Los principios básicos descritos con anterioridad se pueden aplicar a la interpretación de mediciones clínicas de concentración de

Estrategia de concentración blanco

El reconocimiento de la función esencial de la concentración en la vinculación de la farmacocinética y la farmacodinámica conduce con naturalidad a la estrategia de concentración blanco. Los principios de la farmacodinámica pueden usarse para predecir la concentración requerida para alcanzar un grado particular de efecto terapéutico. Esta concentración blanco puede lograrse mediante el uso de los principios farmacocinéticos para llegar a un régimen de dosificación adecuado (Holford, 1999). La estrategia de concentración blanco es un proceso para optimizar la dosis en un individuo con base a una respuesta sustituta medida, como la concentración de fármaco:

1. Elegir la concentración blanco, TC.
2. Predecir el volumen de distribución (V) y el aclaramiento (CL) según los valores poblacionales estándar (p. ej., cuadro 3-1) con ajustes para factores como peso y función renal.
3. Administrar una dosis de carga o de mantenimiento calculada a partir de TC, V y CL.
4. Medir la respuesta del paciente y la concentración del fármaco.
5. Revisar V y/o CL con base en la concentración medida.
6. Repetir pasos 3-5, ajustando la dosis prevista para alcanzar la TC.

fármaco con base en tres variables farmacocinéticas principales: absorción, aclaramiento y volumen de distribución (y la variable derivada, semivida). Además, puede ser necesario considerar dos variables farmacodinámicas: efecto máximo alcanzable en el tejido blanco y la sensibilidad del tejido al fármaco. Las enfermedades pueden modificar todos estos parámetros, y la capacidad de predecir el efecto de estados de enfermedad en los parámetros farmacocinéticos es importante para ajustar adecuadamente la dosificación en tales casos (véase el recuadro: "Estrategia de concentración blanco")

Variables farmacocinéticas

A. Entrada

La cantidad de fármaco que ingresa en el organismo depende de la adherencia del paciente al régimen prescrito y de la tasa y el grado de transferencia del sitio de administración a la sangre.

La sobredosis y la subdosificación en relación con la dosis prescrita —ambos aspectos del fracaso de adherencia— con frecuencia se pueden detectar por mediciones de concentración, cuando se obtienen desviaciones brutas de los valores esperados. Si se encuentra que la adherencia es adecuada, las anormalidades de absorción en el intestino delgado pueden ser la causa de concentraciones anormalmente bajas. Las variaciones en el grado de biodisponibilidad son pocas veces causadas por irregularidades en la fabricación de la formulación particular del fármaco. Las variaciones en la biodisponibilidad por lo común se deben al metabolismo durante la absorción.

B. Aclaramiento

El aclaramiento anormal puede esperarse cuando existe una alteración importante de la función del riñón, el hígado, o el corazón. El aclaramiento de la creatinina es un indicador cuantitativo útil de la función renal. Por el contrario, el aclaramiento del fármaco puede ser un indicador eficaz de las consecuencias funcionales de la insuficiencia cardiaca, renal o hepática, a menudo con mayor precisión que los hallazgos clínicos u otras pruebas de laboratorio. Por ejemplo, cuando la función renal cambia con rapidez, la valoración del aclaramiento de los antibióticos aminoglucósidos puede ser un indicador más preciso de la filtración glomerular que la creatinina sérica.

Se ha demostrado que la enfermedad hepática reduce el aclaramiento y prolonga la semivida de muchos fármacos. Sin embargo, para muchos otros fármacos que se conoce son eliminados por procesos hepáticos, no se han observado cambios en el aclaramiento o la semivida con enfermedad hepática similar. Esto refleja el hecho de que la enfermedad hepática no siempre afecta el aclaramiento hepático intrínseco. En la actualidad, no existe ningún marcador confiable de la función hepática metabolizadora de fármaco que pueda usarse para predecir cambios en el aclaramiento del hígado de forma análoga al uso del aclaramiento de la creatinina como un marcador del aclaramiento de fármaco renal.

C. Volumen de distribución

El volumen de distribución aparente refleja un equilibrio entre la unión tisular, lo cual disminuye la concentración plasmática y aumenta el volumen aparente, y la unión a proteínas plasmáticas, que aumenta la concentración plasmática y hace al volumen aparente más pequeño. Los cambios en la unión tisular o plasmática pueden cambiar el volumen aparente de distribución determinada a partir de mediciones de concentración plasmática. Los ancianos tienen una disminución relativa en la masa musculoesquelética y tienden a tener un volumen de distribución aparente más pequeño que la digoxina (que se une a proteínas musculares). El volumen de distribución puede ser sobrestimado en pacientes obesos si se basa en el peso corporal y el fármaco no ingresa bien en tejidos grasos, como es el caso de la digoxina. Por el contrario, la teofilina tiene un volumen de distribución similar a la del agua corporal total. El tejido adiposo tiene casi tanta agua como otros tejidos, de modo que el volumen total aparente de distribución de la teofilina es proporcional al peso corporal incluso en pacientes obesos.

La acumulación anormal de fluido —edema, ascitis, derrame pleural— puede incrementar de manera notable el volumen de distribución de fármacos, como la gentamicina que son hidrófilos y tienen pequeños volúmenes de distribución.

D. Semivida

Las diferencias entre el aclaramiento y la semivida son importantes para definir los mecanismos subyacentes del efecto de un estado de enfermedad en la disposición del fármaco. Por ejemplo, la semivida del diazepam aumenta con la edad del paciente. Cuando el aclaramiento se relaciona con la edad, se encuentra que el aclaramiento de este fármaco no cambia con la edad. El incremento de la semivida para el diazepam en realidad resulta de cambios en el volumen de distribución con la edad; los procesos metabólicos responsables de eliminar el fármaco son bastante constantes.

Variables farmacodinámicas

A. Efecto máximo

Todas las respuestas farmacológicas deben tener un efecto máximo ($E_{máx}$). No importa cuán alta sea la concentración del fármaco, se alcanzará un punto más allá del cual no se logrará ningún incremento adicional en la respuesta.

Si el aumento de la dosis en un paciente particular no conduce a una respuesta clínica adicional, es posible que se haya alcanzado el efecto máximo. El reconocimiento del efecto máximo es útil para evitar incrementos ineficaces de la dosis con el consiguiente riesgo de la toxicidad.

B. Sensibilidad

La sensibilidad del órgano blanco a la concentración del fármaco se refleja en la concentración requerida para producir 50% del efecto máximo, el C_{50}. La disminución de la sensibilidad al fármaco se puede detectar midiendo las concentraciones del fármaco que por lo general están asociadas con la respuesta terapéutica en un paciente que no ha respondido. Esto puede ser un resultado de la fisiología anormal —por ejemplo, la hipercalciemia disminuye la respuesta a la digoxina— o el antagonismo del fármaco —por ejemplo, los bloqueadores de los canales de calcio impiden la respuesta inotrópica de la digoxina—.

El incremento de la sensibilidad a un fármaco por lo general se caracteriza por respuestas exageradas a dosis pequeñas o moderadas. La naturaleza farmacodinámica de esta sensibilidad puede confirmarse midiendo las concentraciones de fármaco que son bajas con relación al efecto observado.

INTERPRETACIÓN DE MEDICIONES DE CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO

Aclaramiento

El aclaramiento es el único factor más importante que determina las concentraciones del fármaco. La interpretación de las mediciones de concentraciones del fármaco depende de una clara comprensión de tres factores que pueden influir en el aclaramiento: la dosis, el flujo sanguíneo del órgano y la función intrínseca del hígado o los riñones. Cada uno de estos factores deben considerarse cuando se interpreta el aclaramiento estimado de una medición de concentración del fármaco.

También se debe reconocer que los cambios de la unión a proteína pueden conducir al incauto a creer que hay un cambio del aclaramiento cuando en realidad la eliminación de fármaco no se altera (véase recuadro: "Unión a proteína plasmática: ¿es importante?"). Los factores que afectan la unión a proteína incluyen lo siguiente:

1. **Concentración de albúmina:** Los fármacos, como la fenitoína, los salicilatos y la disopiramida se unen ampliamente a la albúmina plasmática. Los niveles de albúmina son bajos en muchos estados de enfermedad, causando concentraciones totales de fármaco más bajas.
2. **Concentración de glucoproteína ácida-alfa$_1$:** La glucoproteína ácida-α_1 es una proteína de unión importante con sitios de unión para fármacos, como la quinidina, la lidocaína y el propranolol. Se incrementa en los trastornos inflamatorios agudos y causa grandes cambios en la concentración plasmática total de estos fármacos, aunque la eliminación del mismo no se modifica.
3. **Unión a proteína de capacidad limitada:** La unión de fármacos a las proteínas plasmáticas tiene capacidad limitada. Las concentraciones terapéuticas de salicilatos y prednisolona muestran una unión a proteína dependiente de la concentración. Como la concentración de fármaco libre se determina por la tasa de dosificación y el aclaramiento —que no se altera, en el caso de estos fármacos de baja tasa de eliminación, por la unión a la proteína— los aumentos en las tasas de dosificación causarán cambios correspondientes de la concentración no unida farmacodinámicamente importante. Por el contrario, la concentración total del fármaco aumentará menos rápido de lo que la tasa de dosificación sugeriría como unión a proteína que se acerca a la saturación en concentraciones más altas.
4. **Unión a glóbulos rojos:** Los fármacos, como la ciclosporina y el tacrolimús se unen de forma extensiva dentro de los glóbulos rojos. Por lo común, las concentraciones en sangre completa se miden, y ellas son alrededor de 50 veces mayores que la con-

Unión a proteína plasmática: ¿es importante?

La unión a proteína plasmática a menudo se menciona como un factor que desempeña una función en la farmacocinética, la farmacodinámica y las interacciones medicamentosas. Sin embargo, no hay ejemplos clínicamente relevantes de cambios de disposición del fármaco o efectos que puedan ser atribuidos con claridad a cambios en la unión a proteína plasmática (Benet y Hoener, 2002). La idea de que si un fármaco se desplaza de las proteínas plasmáticas aumentaría la concentración del fármaco no unido e incrementaría el efecto del medicamento y, quizá, produciría toxicidad, parece un mecanismo simple y obvio. Lamentablemente, esta teoría simple, que es apropiada para una probeta, no funciona en el cuerpo, que es un sistema abierto capaz de eliminar el fármaco no unido.

En primer lugar, un cambio en apariencia dramático de la fracción no ligada de 1 a 10% libera menos de 5% de la cantidad total del fármaco en el cuerpo en el grupo no unido porque menos de un tercio del fármaco en el cuerpo está unido a proteínas plasmáticas incluso en los casos más extremos, por ejemplo, la warfarina. El fármaco desplazado de la proteína plasmática se distribuirá por supuesto en todo el volumen de distribución, de modo que un aumento de 5% en la cantidad del fármaco liberado en el cuerpo produzca como máximo un aumento de 5% del fármaco no unido farmacológicamente activo en el sitio de acción.

En segundo lugar, cuando aumenta la cantidad del fármaco no unido en plasma, la tasa de eliminación aumentará (si el aclaramiento no unido no se modifica), y después de cuatro semividas la concentración no unida volverá a su valor en estado estable anterior. Cuando se han estudiado las interacciones medicamentosas asociadas con el desplazamiento de la unión a proteína y los efectos clínicamente importantes, se ha encontrado que el fármaco de desplazamiento es también un inhibidor de aclaramiento, y es el cambio en el *aclaramiento del fármaco no unido* el mecanismo relevante que explica la interacción.

La importancia clínica de la unión a proteínas plasmáticas es sólo para ayudar a la interpretación de las concentraciones medidas del fármaco. Cuando las proteínas plasmáticas son más bajas que lo normal, las concentraciones totales del fármaco serán más bajas, pero las concentraciones no unidas no serán afectadas.

centración plasmática. Una disminución en la concentración de glóbulos rojos (reflejado en el hematócrito) hará que la concentración de sangre completa disminuya sin un cambio de las concentraciones activas farmacológicamente. La estandarización de las concentraciones a un hematócrito estándar ayuda a interpretar la relación de efecto de la concentración.

Historia de dosificación

Un historial preciso de dosificación es esencial si se quiere obtener el valor máximo de una medición de concentración del fármaco. De hecho, si el historial de medicación se desconoce o está incompleto, una medición de la concentración del fármaco pierde todo el valor predictivo.

Tiempo de muestras para medición de concentración

La información sobre la tasa y el grado de la absorción del fármaco en un paciente en particular raramente es de gran importancia clínica. La absorción por lo general ocurre durante las primeras dos horas después de una dosis de un fármaco y varía según la ingesta de alimentos, la postura y la actividad. Por tanto, es importante evitar extraer sangre hasta que se complete la absorción (un aproximado de 2 horas después de una dosis oral). Las tentativas de medir concentraciones máximas con rapidez después de la dosificación oral son por lo general ineficaces y comprometen la validez de la medición, porque uno no puede tener la certeza de que la absorción sea completa.

Algunos fármacos, como la digoxina y el litio, toman varias horas en distribuirse a los tejidos. Las muestras de digoxina deben tomarse al menos 6 horas después de la última dosis, y el litio justo antes de la siguiente dosis (por lo general 24 horas después de la última dosis). Los aminoglucósidos se distribuyen con rapidez, pero todavía es prudente esperar 1 hora después de administrar la dosis antes de tomar una muestra.

El aclaramiento se estima con comodidad a partir de la tasa de dosificación y la concentración media en estado estable. Las muestras de sangre deben estar cronometradas apropiadamente para estimar la concentración en estado estable. Siempre que se haya alcanzado el estado estable (al menos tres semividas de dosificación constante), una muestra obtenida cerca del punto medio del intervalo de dosificación estará por lo general cerca de la concentración media en estado estable.

Predicciones iniciales del volumen de distribución y aclaramiento

A. Volumen de distribución

El volumen de distribución se calcula comúnmente para un paciente en particular usando el peso corporal (se asume el peso corporal de 70 kg para los valores en el cuadro 3-1). Si un paciente es obeso, los fármacos que no penetran con facilidad la grasa (p. ej., la gentamicina, la digoxina, el tacrolimús y la gemcitabina) deben tener calculados sus volúmenes de la masa libre de grasas (FFM, *fat-free mass*) como se muestra a continuación. El peso corporal total (WT, *body weight*) está en kilogramos y la altura (HTM) está en metros:

$$\text{Para mujeres: FFM (kg)} = \frac{37.99 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}}{35.98 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}} \quad (14a)$$

$$\text{Para hombres: FFM (Kg)} = \frac{42.92 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}}{30.93 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}} \quad (14b)$$

Los pacientes con edema, ascitis o derrame pleural ofrecen un mayor volumen de distribución a los antibióticos aminoglucósidos (p. ej., la gentamicina) que se pronostica por el peso corporal. En tales pacientes, el peso debe corregirse como sigue: reste un estimado del peso de acumulación de fluido en exceso del peso medido. Use el peso corporal "normal" resultante para calcular el volumen de distribución normal. Al final, este volumen normal debería aumentarse en 1 L por cada kilogramo estimado de fluido excedente. Esta corrección es importante debido a los volúmenes de la distribución relativamente pequeños de estos fármacos solubles en agua.

B. Aclaramiento

Los fármacos aclarados por la vía renal a menudo requieren el ajuste del aclaramiento en proporción a la función renal. Esto se puede estimar de manera conveniente a partir del aclaramiento de la creatinina, calculada de la medición de un único suero de creatinina y la tasa de producción de creatinina prevista.

La tasa de producción de creatinina pronosticada en las mujeres es 85% del valor calculado porque tienen una masa muscular más pequeña por kilogramo, y es la masa muscular la que determina la producción de creatinina. La masa muscular como una fracción del peso corporal disminuye con la edad, razón por la cual la edad aparece en la ecuación Cockcroft-Gault.*

La disminución de la función renal con la edad es independiente de la disminución en la producción de creatinina. Debido a la dificultad para obtener colecciones de orina completas, el aclaramiento de creatinina calculado de esta manera es al menos tan confiable como las estimaciones basadas en colecciones de orina. Para pacientes obesos, la masa libre de grasas [ecuación (14)] debería ser considerada más que el peso corporal total, y la corrección debería ser hecha para el gasto muscular en pacientes severamente enfermos.

Revisión de estimados individuales del volumen de distribución y aclaramiento

El sentido común de acercamiento a la interpretación de concentraciones de fármaco compara predicciones de parámetros farmacocinéticos y concentraciones esperadas para valores medidos. Si las concentraciones medidas se diferencian en más de 20% de los valores pronosticados, las estimaciones revisadas de V o CL para ese paciente deben ser calculadas usando la ecuación (1) o la ecuación (2). Si el cambio calculado es más que un aumento de 100% o disminución de 50% en V o en CL, las asunciones hechas sobre el cronometraje de la muestra y la historia de dosificación deberían ser críticamente examinadas.

Por ejemplo, si un paciente toma 0.25 mg de digoxina al día, un clínico puede esperar que la concentración de digoxina sea cerca de 1 ng/mL. Esto está basado en valores típicos para biodisponibilidad de 70% y el aclaramiento total alrededor de 7 L/h (CL_{renal} 4 L/h, $CL_{no\ renal}$ 3 L/h). Si el paciente tiene paro cardiaco, el aclaramiento (hepático) no renal podría ser partido por la mitad debido a la congestión hepática y la hipoxia, entonces el aclaramiento es-

* La ecuación Cockcroft-Gault está determinada en el capítulo 60.

perado se haría 5.5 L/h. Se espera entonces que la concentración sea cerca de 1.3 ng/mL. Suponga que la concentración realmente medida es 2 ng/mL. El sentido común aconsejaría partir por la mitad la dosis diaria para alcanzar una concentración blanco de 1 ng/mL. Este acercamiento implica un aclaramiento revisado de 3.5 L/h. El aclaramiento más pequeño comparado con el valor esperado de 5.5 L/h puede reflejar el daño funcional renal adicional debido al paro cardiaco.

Esta técnica a menudo será engañosa si el estado estable no ha sido alcanzado. Al menos una semana de dosificación regular (cuatro semividas) debe pasar antes de que el método implícito sea confiable.

REFERENCIAS

Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115.

Holford NHG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles, 2013. http://holford.fmhs.auckland.ac.nz/teaching/pharmacometrics/advanced.php.

Holford NHG. Target concentration intervention: Beyond Y2K. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:9.

Holford N, Heo YA, Anderson B, *et al*. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci* 2013;102:2941.

Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:429.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El sesenta y siete por ciento del estándar total de aclaramiento de la digoxina es renal, entonces el aclaramiento renal estándar es 0.67×9 L/h = 6 L/h/70 kg con aclaramiento de creatinina de 100 mL/min y aclaramiento no renal es $(1 - 0.67) \times 9$ L/h = 3 L/h/70 kg (véase cuadro 3-1 para parámetros farmacocinéticos estándar). Su aclaramiento de creatinina pronosticado es 22 mL/min (Cockcroft y Gault), entonces para la digoxina, su aclaramiento renal es $6 \times 22/100 \times 60/70 = 1.1$ L/h, aclaramiento no renal $2.7 \times 60/70 = 2.6$ L/h, y aclaramiento total 3.7 L/h. La tasa de dosis de mantenimiento parenteral es 1 mcg/L $\times$ 3.7 L/h = 3.7 mcg/h. Una vez al día la dosificación oral con biodisponibilidad de 0.7 requeriría una dosis de mantenimiento diaria de $3.7/0.7 \times 24 = 127$ mcg/día. Una dosis práctica sería dos tabletas de 62.5 mcg por día.

CAPÍTULO

4 Biotransformación de fármacos

Maria Almira Correia, PhD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 40 años se presenta en el servicio de urgencias de su hospital local algo desorientada, quejándose de dolor en medio del pecho, dolor abdominal, temblores y vómitos durante 2 días. Ella admite haber tomado un "puñado" de Lorcet (hidrocodona/acetaminofeno, una combinación analgésica opiácea/no opiácea), Soma (carisoprodol, un relajante muscular de acción central) y Cymbalta (duloxetina HCl, un agente antidepresivo/antifibromialgia) 2 días antes. En el examen físico, la esclerótica de sus ojos muestra una mancha amarilla. Los análisis de sangre de laboratorio, aplicados a menos de una hora de su ingreso, revelan una función hepática anómala como lo indican los índices incrementados: la fosfatasa alcalina 302 (41-133),* la alanina aminotransferasa (ALT, *alanine amino-transferase*) 351 (7-56),* la aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) 1 045 (0-35),* la bilirrubina 3.33 mg/dL (0.1-1.2),* y el tiempo de protrombina de 19.8 segundos (11-15).* Además, el bicarbonato en plasma se reduce, y la mujer tiene ~45% de reducción del valor normal de la tasa de filtración glomerular a su edad, la creatinina sérica elevada y el nitrógeno ureico en sangre, la glucosa en sangre notablemente reducida de 35 mg/dL y la concentración de acetaminofeno en plasma de 75 mcg/mL (10-20).* Su concentración sérica es significativamente positiva para el virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*). Teniendo en cuenta estos datos, ¿cómo procedería con el tratamiento de este caso?

* Los valores normales están entre paréntesis.

Los seres humanos están expuestos diariamente a una amplia variedad de compuestos extraños llamados **xenobióticos**, sustancias que se absorben en los pulmones o la piel o, más comúnmente, ingeridas involuntariamente como compuestos presentes en los alimentos y las bebidas o deliberadamente como fármacos con fines terapéuticos o "recreativos". La exposición a xenobióticos ambientales puede ser inadvertida y accidental o, cuando están presentes como componentes del aire, el agua y los alimentos, inevitables. Algunos xenobióticos son inocuos, pero muchos pueden provocar respuestas biológicas. Tales respuestas biológicas dependen a menudo de la conversión de la sustancia absorbida en un metabolito activo. La discusión que sigue es aplicable a los xenobióticos en general (incluyendo los medicamentos) y, en cierta medida, a los compuestos endógenos.

¿POR QUÉ ES NECESARIA LA BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS?

Se cree que los sistemas de biotransformación de fármacos en mamíferos han evolucionado a partir de la necesidad de desintoxicar y eliminar los bioproductos y toxinas de plantas y bacterias, que luego se extendieron a los fármacos y otros xenobióticos ambientales. La excreción renal desempeña un papel fundamental en la terminación de la actividad biológica de algunos fármacos, en particular aquellos que tienen volúmenes moleculares pequeños o poseen características polares, tales como grupos funcionales que están completamente ionizados a pH fisiológico. Sin embargo, muchos fármacos no poseen tales propiedades fisicoquímicas. Las moléculas orgánicas farmacológicamente activas tienden a ser lipófilas y permanecen unidas o sólo parcialmente ionizadas a pH fisiológico; éstas son fácilmente reabsorbidas del filtrado glomerular en la nefrona. Ciertos compuestos lipofílicos a menudo se unen fuertemente a proteínas plasmáticas y puede que no se filtren con facilidad en el glomérulo. En consecuencia, la mayoría de los medicamentos tendrían una duración de acción prolongada si el cese de su acción dependiera únicamente de la excreción renal.

Un proceso alternativo que puede conducir a la terminación o alteración de la actividad biológica es el metabolismo. En general, los xenobióticos lipofílicos se transforman en productos más polares y, por tanto, son excretados con más facilidad. El papel que juega el metabolismo en la inactivación de los fármacos liposolubles puede ser bastante radical. Por ejemplo, los barbitúricos lipofí-

licos como el tiopental y el pentobarbital tendrían semividas extremadamente largas si no fuera por su conversión metabólica a compuestos más solubles en agua.

Los productos metabólicos a menudo son menos activos farmacodinámicamente que el medicamento original e incluso pueden estar inactivos. Sin embargo, algunos productos de biotransformación tienen una actividad *mejorada* o propiedades tóxicas. Cabe destacar que la síntesis de sustratos endógenos, como las hormonas esteroideas, el colesterol, los congéneres de vitamina D activos y los ácidos biliares implican muchas vías catalizadas por enzimas asociadas con el metabolismo de los xenobióticos. Finalmente, las enzimas metabolizadoras de medicamentos se han explotado en el diseño de profármacos farmacológicamente inactivos que se convierten en moléculas activas en el cuerpo.

EL PAPEL DE LA BIOTRANSFORMACIÓN EN LA DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS

La mayoría de las biotransformaciones metabólicas ocurren en algún momento entre la absorción del fármaco en la circulación y su eliminación renal. Algunas transformaciones ocurren en el lumen intestinal o la pared intestinal. En general, todas estas reacciones se pueden asignar a una de dos categorías principales llamadas **reacciones de fase I** y **fase II** (figura 4-1).

Las reacciones de fase I por lo general convierten el fármaco original en un metabolito más polar al introducir o revelar un grupo funcional (—OH, —NH_2, —SH). A menudo estos metabolitos son inactivos, aunque en algunos casos la actividad solo se modifica o incluso mejora.

Si los metabolitos de fase I son lo suficientemente polares, pueden excretarse con facilidad. Sin embargo, muchos productos de fase I no se eliminan de forma rápida y se someten a una reacción posterior en la que un sustrato endógeno como el ácido glucurónico, el ácido sulfúrico, el ácido acético o un aminoácido se combina con el grupo funcional recientemente incorporado para formar un conjugado de alta polaridad. Dicha conjugación o reacciones sintéticas son las características del metabolismo de fase II. Una gran variedad de fármacos experimenta estas reacciones de biotransformación secuencial, aunque en algunos casos, el fármaco original

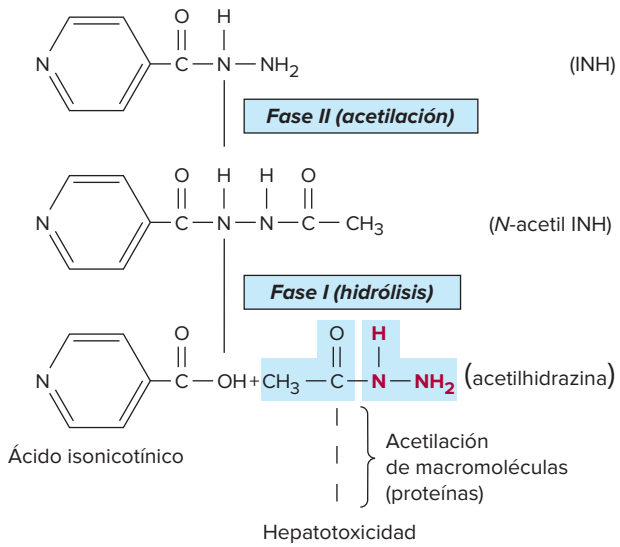


FIGURA 4-2 Activación de la isoniazida (INH) en fase II a un metabolito hepatotóxico.

puede tener un grupo funcional que puede formar un conjugado directamente. Por ejemplo, se sabe que la parte hidrazida de la isoniazida forma un conjugado *N*-acetil en una reacción de fase II. Entonces, este conjugado es un sustrato para una reacción de tipo fase I, de forma concreta, la hidrólisis a ácido isonicotínico (figura 4-2). Por tanto, las reacciones de fase II en realidad pueden preceder a las reacciones de fase I.

¿DÓNDE OCURREN LAS BIOTRANSFORMACIONES DE LOS FÁRMACOS?

Aunque cada tejido tiene alguna capacidad para metabolizar fármacos, el hígado es el órgano principal para esta acción. Otros tejidos que muestran actividad considerable incluyen el tracto gastrointestinal, los pulmones, la piel, los riñones y el cerebro. Después de la administración oral, muchos medicamentos (p. ej., el isopro-

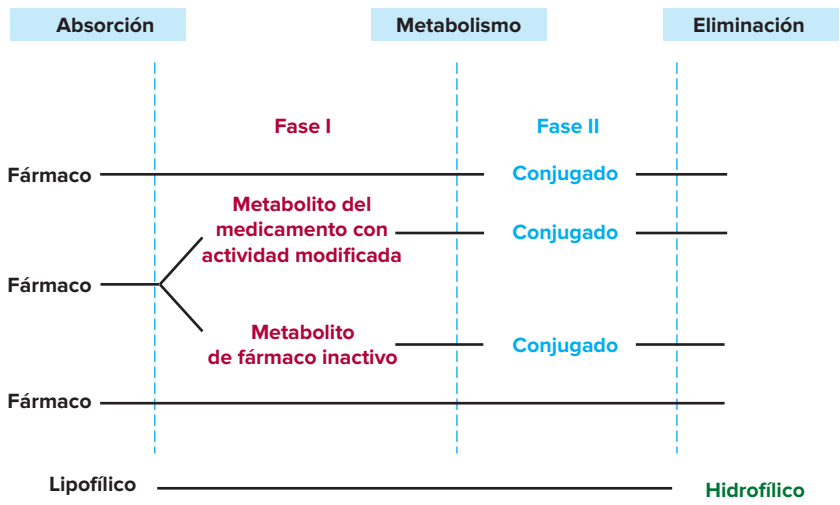


FIGURA 4-1 Reacciones de fase I y fase II, y eliminación directa, en la biodisposición de fármacos. Las reacciones de fase II también pueden preceder a las reacciones de fase I.

terenol, la meperidina, la pentazocina, la morfina) se absorben intactos desde el intestino delgado y se transportan primero a través del sistema portal hasta el hígado, donde experimentan un metabolismo amplio. Este proceso se llama **efecto de primer paso** (véase capítulo 3). Algunos medicamentos administrados por vía oral (p. ej., el clonazepam, la clorpromazina, la ciclosporina) se metabolizan más ampliamente en el intestino que en el hígado, mientras que otros (p. ej., el midazolam) experimentan un metabolismo intestinal significativo (~50%). Por tanto, el metabolismo intestinal puede contribuir al efecto global de primer paso, y las personas con una función hepática comprometida pueden depender cada vez más de dicho metabolismo intestinal para la eliminación del fármaco. El compromiso del metabolismo intestinal de ciertos medicamentos (p. ej., la felodipina, la ciclosporina A también puede dar como resultado una elevación significativa de sus niveles plasmáticos y de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (**DDI**, *drug-drug interactions*, véase más abajo). Los efectos de primer paso pueden limitar la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral (p. ej., la lidocaína) de manera que deben usarse vías de administración alternativas para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticamente efectivos. Además, el intestino inferior alberga microorganismos intestinales que son capaces de muchas reacciones de biotransformación. Los fármacos también pueden ser metabolizados por el ácido gástrico (p. ej., la penicilina), por enzimas digestivas (p. ej., los polipéptidos tales como la insulina) o por enzimas en la pared del intestino (p. ej., las catecolaminas simpaticomiméticas).

Aunque la biotransformación del fármaco *in vivo* puede ocurrir por reacciones químicas espontáneas, no catalizadas, la mayoría de las transformaciones son catalizadas por enzimas celulares específicas. A nivel subcelular, estas enzimas pueden estar localizadas en el retículo endoplasmático, las mitocondrias, el citosol, los lisosomas o incluso en la envoltura nuclear o la membrana plasmática.

SISTEMA MICROSOMAL DE LA OXIDASA DE FUNCIÓN MIXTA Y REACCIONES DE FASE I

Muchas enzimas metabolizadoras de fármacos se encuentran en las membranas del retículo endoplásmico lipofílico del hígado y otros tejidos. Cuando estas membranas lamelares se aíslan por homogeneización y fraccionamiento de la célula, se vuelven a formar vesículas llamadas **microsomas**. Los microsomas conservan la mayoría de las características morfológicas y funcionales de las membranas intactas, incluyendo las características superficiales ásperas y lisas del retículo endoplasmático rugoso (con incrustaciones de ribosoma) y liso (sin ribosomas). Mientras que los microsomas rugosos tienden a dedicarse a la síntesis de proteínas, los microsomas lisos son relativamente ricos en enzimas responsables del metabolismo oxidativo del fármaco. En particular, contienen la importante clase de enzimas conocidas como las **oxidasas de función mixta** (MFO, *mixed function oxidases*) o las **monooxigenasas**. La actividad de estas enzimas requiere tanto un agente reductor (la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato [**NADPH**, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*]) como oxígeno molecular; en una reacción típica, una molécula de oxígeno se consume (se reduce) por cada molécula de sustrato, con un átomo de oxígeno que aparece en el producto y el otro en forma de agua.

En este proceso de oxidación-reducción, dos enzimas microsómicas desempeñan un papel clave. La primera de ellas es una flavoproteína, **NADPH-citocromo P450 oxidorreductasa** (POR o CPR). Un mol de esta enzima contiene 1 mol de mononucleótido de flavina (FMN, *flavin mononucleotide*) y dinucleótido de flavina adenina (FAD, *flavin adenine dinucleotide*). La segunda enzima microsómica es una hemoproteína llamada **citocromo P450**, que sirve como la oxidasa terminal. De hecho, la membrana microsomal contiene múltiples formas de esta hemoproteína, y esta multiplicidad se incrementa mediante la administración repetida o la exposición a sustancias químicas exógenas (véase el texto que sigue). El nombre citocromo P450 (abreviado como **P450** o **CYP**) se deriva de las propiedades espectrales de esta hemoproteína. En su forma reducida (ferrosa), se une al monóxido de carbono para dar un complejo que absorbe la luz al máximo a 450 nm. La abundancia relativa de P450, en comparación con la de la reductasa en el hígado, contribuye a hacer que la reducción del hem P450 sea un paso limitante de la velocidad en las oxidaciones del fármaco hepático.

Las oxidaciones del fármaco microsomal requieren P450, reductasa P450, NADPH y oxígeno molecular. En la figura 4-3 se presenta un esquema simplificado del ciclo oxidativo. Brevemente,

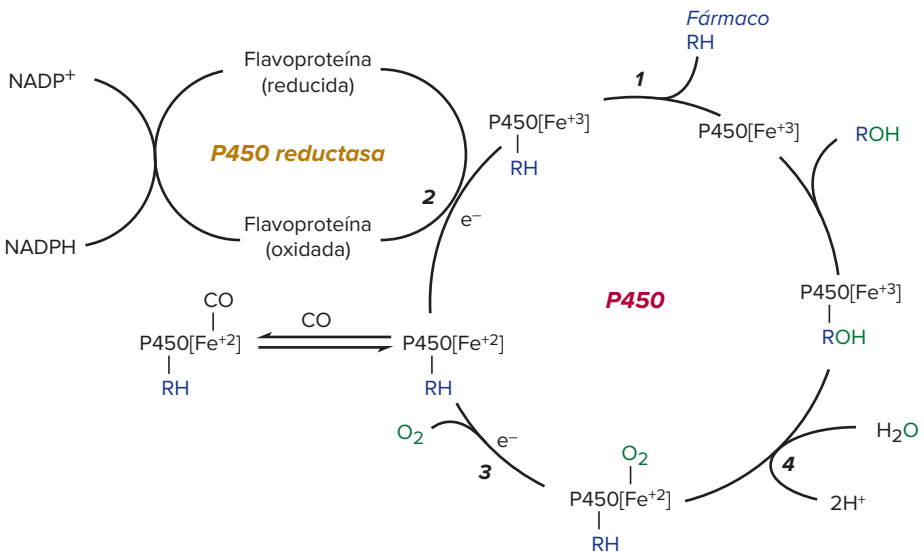


FIGURA 4-3 Ciclo del citocromo P450 en oxidaciones de fármacos. e⁻: electrón; RH: fármaco original; ROH: metabolito oxidado.

el P450 oxidado (Fe^{+3}) se combina con un sustrato de fármaco para formar un complejo binario (paso 1). El NADPH dona un electrón a la reductasa de flavoproteína P450, que a su vez reduce el complejo de fármaco P450 oxidado (paso 2). Se introduce un segundo electrón desde el NADPH a través de la misma P450 reductasa, que sirve para reducir el oxígeno molecular y formar un complejo de sustrato P450 de "oxígeno activado" (paso 3). Este complejo a su vez transfiere oxígeno activado al sustrato del fármaco para formar el producto oxidado (paso 4).

Las potentes propiedades oxidantes de este oxígeno activado permiten la oxidación de una gran cantidad de sustratos. La especificidad del sustrato es muy baja para este complejo enzimático. La alta solubilidad de los lípidos es la única característica estructural común de la amplia variedad de fármacos y productos químicos estructuralmente no relacionados que sirven como sustratos en este sistema (cuadro 4-1). Sin embargo, en comparación con muchas otras enzimas, incluidas las enzimas de fase II, las P450 son catalizadores notablemente lentos y sus reacciones de biotransformación del fármaco son lentas.

ENZIMAS P450 DEL HÍGADO HUMANO

Los conjuntos de genes combinados con análisis de inmunoblot de preparaciones microsómicas, así como el uso de marcadores funcionales relativamente selectivos e inhibidores selectivos de P450, han identificado numerosas isoformas de P450 (CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11 y 7) en el hígado humano. De estas, **CYP1A2**, **CYP2A6**, **CYP2B6**, **CYP2C9**, **CYP2D6**, **CYP2E1** y **CYP3A4** parecen ser las formas más importantes, que representan aproximadamente 15, 4, 1, 20, 5, 10 y 30%, respectivamente, del contenido total de P450 hepático humano. Juntas, son responsables de catalizar la mayor parte del fármaco hepático y el metabolismo xenobiótico (cuadro 4-2, figura 4-4).

Es digno de mención que el CYP3A4 por sí solo es responsable del metabolismo de más del 50% de los medicamentos recetados metabolizados por el hígado. La participación de P450 individuales en el metabolismo de un fármaco dado se puede analizar *in vitro* por medio de marcadores funcionales selectivos, inhibidores químicos selectivos de P450 y anticuerpos P450. *In vivo*, dicho análisis se puede llevar a cabo por medio de marcadores no invasivos relativamente selectivos, que incluyen pruebas de aliento o análisis urinarios de metabolitos específicos después de la administración de una sonda de sustrato selectiva de P450.

Inducción enzimática

Algunos de los fármacos de sustrato P450 químicamente diferentes, en la administración repetida, *inducen* la expresión de P450 aumentando la velocidad de su síntesis o reduciendo su tasa de degradación (cuadro 4-2). La inducción da como resultado un metabolismo acelerado del sustrato y, por lo general, una disminución de la acción farmacológica del inductor y también de fármacos coadministrados. Sin embargo, en el caso de fármacos transformados metabólicamente en metabolitos reactivos, la inducción enzimática puede exacerbar la toxicidad mediada por metabolitos.

Diversos sustratos inducen isoformas de P450 que tienen diferentes masas moleculares y que exhiben diferentes especificidades de sustrato y características inmunoquímicas y espectrales.

Los químicos y contaminantes ambientales también son capaces de inducir las enzimas P450. Se conoce que la exposición al benzo[*a*]pireno y otros hidrocarburos aromáticos policíclicos, que están presentes en el humo del tabaco, la carne asada al carbón y otros productos de pirólisis orgánica, induce enzimas CYP1A y altera las tasas de metabolismo del fármaco. Otros productos químicos ambientales que se sabe que inducen P450 específicos incluyen los bifenilos policlorados (PCB, *polychlorinated biphenyls*), que alguna vez se usaron ampliamente en la industria como materiales aislantes y plastificantes, y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (dioxina, TCDD, *2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*), una traza de subproducto de la síntesis química del defoliante 2,4,5-T (véase capítulo 56).

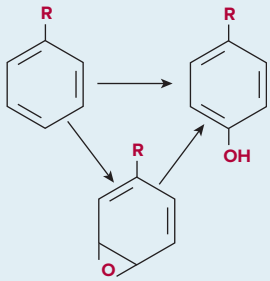
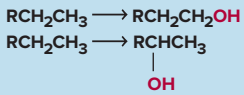
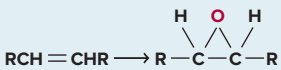
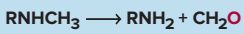
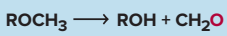
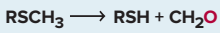
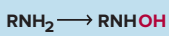
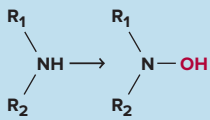
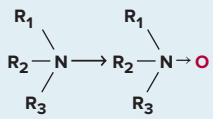
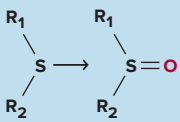
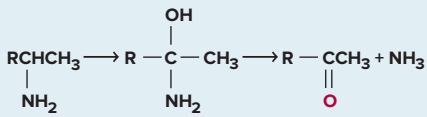
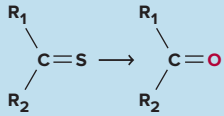
El aumento de la síntesis de P450 requiere una mejor transcripción y traducción junto con una mayor síntesis de hem, su cofactor protésico. Se ha identificado un receptor citoplásmico (denominado AhR) para hidrocarburos aromáticos policíclicos (p. ej., el benzo[*a*]pireno, la dioxina). La traslocación del complejo inductor-receptor en el núcleo, seguida de la dimerización inducida por ligando con Arnt, una proteína nuclear estrechamente relacionada, conduce a la activación posterior de los elementos reguladores de los genes *CYP1A*, lo que da como resultado su inducción. Éste es también el mecanismo de inducción de CYP1A por vegetales crucíferos, y el inhibidor de la bomba de protones, el omeprazol. Recientemente se ha demostrado que un receptor de pregnano X (PXR, *pregnane X receptor*), un miembro de la familia de receptores de hormonas tiroideas esteroide-retinoide, media la inducción de CYP3A por diversos productos químicos (la dexametasona, la rifampina, la mifepristona, el fenobarbital, la atorvastatina y la hiperforina, un componente de la hierba de San Juan) en el hígado y la mucosa intestinal. Se ha identificado un receptor similar, el receptor constitutivo de androstano (CAR, *constitutive androstane receptor*), para la clase de inductores de fenobarbital relativamente grande y estructuralmente diversa de CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4. El receptor del proliferador de peroxisoma α (PPAR-α, *peroxisome proliferator receptor* α) es otro receptor nuclear altamente expresado en el hígado y los riñones, el cual utiliza fármacos hipolipemiantes (p. ej., el fenofibrato y el gemfibrozilo) como ligandos. En consonancia con su papel principal en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos, el PPAR-α media la inducción de las enzimas CYP4A, responsables del metabolismo de los ácidos grasos como el ácido araquidónico y sus derivados fisiológicamente relevantes. Es de notar que en la unión de su ligando particular, PXR, CAR y PPAR-α forman cada uno heterodímeros con otro receptor nuclear, el retinoide X-receptor (RXR, *retinoid X-receptor*). Este heterodímero a su vez se une a elementos de respuesta dentro de las regiones promotoras de genes *P450* específicos para inducir la expresión génica.

Las enzimas P450 también pueden ser inducidas por la **estabilización del sustrato**, por ejemplo, disminución de la degradación, como es el caso de la inducción mediada por la troleandomicina o el clotrimazol de las enzimas CYP3A, la inducción de CYP2E1 mediada por etanol y la inducción de CYP1A2 mediada por el isosafrol.

Inhibición de enzimas

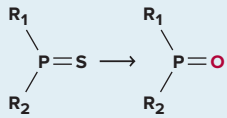
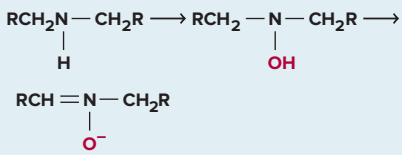
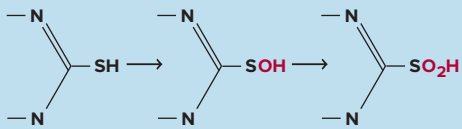
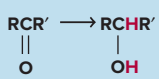
Ciertos sustratos de fármacos inhiben la actividad de la enzima citocromo P450 (cuadro 4-2). Los fármacos que contienen el imidazol, como la cimetidina y el ketoconazol, se unen estrechamente al hierro hem P450 y reducen eficazmente el metabolismo de los sustratos endógenos (p. ej., la testosterona) u otros fármacos coadministrados a través de la inhibición competitiva. Los antibióticos macrólidos como la troleandomicina, la eritromicina y los derivados de la eritromicina se metabolizan, aparentemente por el CYP3A, a metabolitos que hacen complejo el hierro hem del citocromo P450 y lo vuelven catalíticamente inactivo. Otro compuesto que actúa a través de este mecanismo es el inhibidor de proadifeno (SKF-525-A,

CUADRO 4-1 Reacciones de la fase I

Clase de reacción	Cambio estructural	Sustratos de fármacos
Oxidaciones		
Oxidaciones dependientes del citocromo P450:		
Hidroxilaciones aromáticas		Acetanilida, propanolol, fenobarbital, fenitoína, fenilbutazona, anfetamina, warfarina, 17 α-etinil estradiol, naftalina, benzopireno
Hidroxilaciones alifáticas		Amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clorpropamida, ibuprofeno, meprobamato, glutetimida, fenilbutazona, digitoxina
Epoxidación		Aldrín
Desalquilación oxidativa		
N-Desalquilación		Morfina, etilmorfina, benzfetamina, aminopirina, cafeína, teofilina
O-Desalquilación		Codeína, *p*-nitroanisol
S-Desalquilación		6-Metiltiopurina, metitural
***N*-Oxidación**		
Aminas primarias		Anilina, clorfentermina
Aminas secundarias		2-Acetilaminofluoreno, acetaminofeno
Aminas terciarias		Nicotina, metacualona
***S*-Oxidación**		Tioridazina, cimetidina, clorpromazina
Deaminación		Anfetamina, diazepam
Desulfuración		Tiopental

(*continúa*)

CUADRO 4-1 Reacciones de la fase I (*continuación*)

Clase de reacción	Cambio estructural	Sustratos de fármacos
Citocromo P450 dependiente de oxidaciones:		
		Paratión
Decloración	$CCl_4 \longrightarrow [CCl_3^{\cdot}] \longrightarrow CHCl_3$	Tetracloruro de carbono
Citrocromo P450 independiente de oxidaciones:		
Flavín monooxigenasa (Enzima de Ziegler)	$R_3N \longrightarrow R_3N^+ \rightarrow O^- \xrightarrow{H^+} R_3N^+OH$	Clorpromazina, amitriptilina, benzfetamina
		Desipramina, nortriptilina
		Metimazol, propiltiouracilo
Amino oxidasas	$RCH_2NH_2 \longrightarrow RCHO + NH_3$	Feniletilamina, epinefrina
Deshidrogenaciones	$RCH_2OH \longrightarrow RCHO$	Etanol
Reducciones		
Reducciones de Azo	$RN{=}NR_1 \longrightarrow RNH{-}NHR_1 \longrightarrow RNH_2 + R_1NH_2$	Prontosil, tartrazina
Reducciones de nitro	$RNO_2 \longrightarrow RNO \longrightarrow RNHOH \longrightarrow RNH_2$	Nitrobenceno, cloranfenicol, clonazepam, dantroleno
Reducciones de carbonilo		Metirapona, metadona, naloxona
Hidrolizados		
Ésteres	$R_1COOR_2 \longrightarrow R_1COOH + R_2OH$	Procaína, succinilcolina, aspirina, clofibrato, metilfenidato
Amidas	$RCONHR_1 \longrightarrow RCOOH + R_1NH_2$	Procainamida, lidocaína, indometacina

utilizado en investigación), que se une fuertemente al hierro hem y cuasi-inactiva irreversiblemente la enzima, inhibiendo así el metabolismo de sustratos potenciales.

Algunos sustratos inhiben irreversiblemente P450 a través de la interacción covalente de un intermedio reactivo generado metabólicamente que puede reaccionar con la apoproteína P450 o el resto hem o incluso causar que el hem se fragmente y modifique irreversiblemente la apoproteína. El antibiótico cloranfenicol es metabolizado por CYP2B1 a una especie que modifica la proteína P450 y, por tanto, también inactiva la enzima. Una lista creciente de tales **inhibidores suicidas** —inactivadores que atacan el hem o el resto proteico— incluye ciertos esteroides (el etinilestradiol, la noretindrona y la espironolactona); el fluroxene; el alobarbital; los analgésicos sedantes la alilisopropilacetilurea, la dimetilpentenamida, y el etclorvinol; el disulfuro de carbono; la furanocumarinas de la toronja; la selegilina; la fenciclidina; la ticlopidina y el clopidogrel; el ritonavir; y el propiltiouracilo. Por otro lado, se ha descubierto que el barbitúrico secobarbital inactiva el CYP2B1 mediante la modificación de sus *partes* tanto de hem como de proteína. Otros fármacos activados metabólicamente cuyo mecanismo de inactivación de P450 no está completamente dilucidado son la mifepristona, la troglitazona, el raloxifeno y el tamoxifeno.

CUADRO 4-2 **P450 del hígado humano (CYP), y algunos de los fármacos metabolizados (sustratos), inductores e inhibidores selectivos. *Nota:* Algunos sustratos P450 pueden ser potentes inhibidores competitivos y/o inactivadores basados en mecanismos**

CYP	Sustratos	Inductores	Inhibidores
1A2	Acetaminofeno, alosetrón, antipirina, cafeína, clomipramina, clozapina, duloxetina, flutamida, frovatriptán, melatonina, mexiletina, mirtazapina, olanzapina, fenacetina, ramelteón, rasagilina, ropinirol, tacrina, tamoxifeno, teofilina, tizanidina, triamtereno, warfarina, zolmitriptán	Alimentos asados al carbón, verduras crucíferas, carne a la parrilla, lansoprazol, omeprazol, primidona, rifampicina, el cigarro	Artemisinina, atazanavir, cimetidina, ciprofloxacina, enoxacina, etinil estradiol, fluvoxamina, furafilina, galangina, mexiletina tacrina, tiabendazol, zileutón
2A6	Cumarina, dexmedetomidina, nitrosaminas del tabaco, nicotina (a cotinina y 2′-hidroxinicotina)	Efavirenz, rifampina, fenobarbital	Clotrimazol, isoniazida, ketoconazol, letrozol, mentofurano, metimazol, metoxaleno, miconazol, tranilcipromina
2B6	Artemisinina, bupropión, clopidogrel, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, irinotecán, ketamina, *S*-mefobarbital, *S*-mefenitoína (*N*-desmetilación a nirvanol), metadona, nevirapina, prometazina, propofol, selegilina, sertralina, ticlopidina	Carbamazepina, ciclofosfamida, fosfenitoína, nevirapina, fenobarbital, primidona, rifampina	Amiodarona, amlodipina, clopidogrel, clotrimazol, desipramina, disulfiram, doxorrubicina, etinilestradiol, fluoxetina, fluvoxamina, isoflurano, ketoconazol, mestranol, metimazol, nefazodona, nelfinavir, orfenadrina, paroxetina, fenciclidina, sertralina, tiotepa, ticlopidina
2C8	Amiodarona, cabazitaxel, carbamazepina, cloroquina, diclofenaco, ibuprofeno, paclitaxel, ácido *trans*retinoico, repaglinida, rosiglitazona, treprostinil	Rifampina, barbitúricos	Deferasirox, gemfibrozilo, lapatinib, montelukast, pioglitazona, quercetina, rosiglitazona, trimetoprim
2C9	Alosetrón, bosentán, celecoxib, clorpropamida, diclofenaco, dronabinol, flurbiprofeno, fluvastatina, glimepirida, glipizida, gliburida, hexobarbital, ibuprofeno, indometacina, irbesartán, losartán, meloxicam, montelukast, naproxeno, nateglinida, fenobarbital, fenitoína, piroxicam, rosiglitazona, rosuvastatín, sulfametoxazol, sulfafenazol, ticrinafén, tolbutamida, torsemida, trimetadiona, valsartán, *S*-warfarina	Aminoglutetimida, barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampina, rifapentina, Hierba de San Juan	Amiodarona, clopidogrel, delavirdina, disulfiram, doxifluridina, efavirenz, fluconazol, fluvoxamina, fluorouracilo, imatinib, leflunomida, metronidazol, miconazol, fenitoína, sulfametoxazol, sulfafenazol, sulfinpirazona, ácido tienílico, ácido valproico, voriconazol.
2C18	Tolbutamida, fenitoína	Fenobarbital	
2C19	Aripiprazol, carisoprodol, citalopram, clomipramina, clopidogrel, clozapina, desipramina, diazepam, difenhidramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, imipramina, lansoprazol, *S*-mefenitoína, metadona, moclobemida, naproxeno, nelfinavir, nirvanol, olanzapina, omeprazol, pantoprazol, fenobarbital, fenitoína, proguanil, propranolol, rabeprazol, sertralina, talidomida, voriconazol, *R*-warfarina	Aminoglutetimida, artemisinina, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampina, rifapentina, hierba de San Juan	*N*3-bencilnirvanol, *N*3-bencilfenobarbital, cloranfenicol, cimetidina, clopidogrel, delavirdina, efavirenz, esomeprazol, felbamato, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, moclobemida, modafinilo, nootkatona, omeprazol, ticlopidina, voriconazol
2D6	Amitriptilina, atomoxetina, bufuralol, bupranolol, carvedilol, clorfeniramina, clorpromazina, clomipramina, clozapina, codeína, debrisoquina, desipramina, dextrometorfano, dihidrocodeína, encainida, flecainida, fluoxetina, fluvoxamina, guanoxán, haloperidol, hidrocodona, imipramina, maprotilina, 4-metoxi- anfetamina, metoclopramida, metoprolol, mexiletina, nebivolol, nortriptilina, oxicodona, palonosetrón, paroxetina, perexilina, perfenazina, fenformina, propafenona, propoxifeno, propranolol, risperidona, selegilina (deprenil), esparteína, tamoxifeno, tioridazina, timolol, tolterodina, antidepresivos tricíclicos, tramadol, trazodona, venlafaxina	Desconocido	Bupropión, cinacalcet, cloroquina, difenhidramina, fluoxetina, haloperidol, imatinib, paroxetina, propafenona, propoxifeno, quinidina, terbinafina, tioridazina
2E1	Acetaminofeno, cloroxazona, dacarbazina, enflurano, etanol (una vía secundaria), halotano, isoflurano, isoniazida, sevoflurano, teofilina, trimetadiona	Etanol, isoniazida	Amitriptilina, clorpromazina, cimetidina, clometiazol, clotrimazol, clozapina, disulfiram, dietiltiocarbamato, sulfuro de dialilo, econazol, metimazol, metoxsalen, 4-metilpirazol, miconazol, modafinil, ritonavir, selegilina, sildenafil, sulconazol, ticlopidina, tioconazol

(*continúa*)

CUADRO 4-2 **P450 del hígado humano (CYP), y algunos de los fármacos metabolizados (sustratos), inductores e inhibidores selectivos. *Nota:* Algunos sustratos P450 pueden ser potentes inhibidores competitivos y/o inactivadores basados en mecanismos (*continuación*)**

CYP	Sustratos	Inductores	Inhibidores
34A[1]	Acetaminofeno, alfentanilo, alfuzosina, almotriptán, alprazolam, amiodarona, amlodipina, aprepitant, astemizol, atazanavir, atorvastatina, bepridil, bexaroteno, bosentán, bromocriptina, budesonida, buspirona, carbamazepina, cisaprida, claritromicina, clonazepam, clopidogrel, cocaína, colquicina, conivaptán, cortisol, ciclosporina, dapsona, darunavir, dasatinib, delavirdina, dexametasona, diazepam, dihidroergotamina, dihidropiridinas, diltiazem, disopiramida, doxorrubicina, droperidol, dutasterida, ebastina, efavirenz, eletriptán, eplerenona, ergotinina, erlotinib, eritromicina, estazolam, eszopiclona, etinil estradiol , etosuximida, etopósido, everolimus, exemestano, felodipina, fentanilo, finasterida, flurazepam, fluticasona, fosamprenavir, galantamina, gefitinib, gestodeno, granisetrón, halofantrina, ifosfamida, imatinib, indinavir, irinotecán, isradipina, itraconazol, ixabepilona, lapatinib, lidocaína, loperamida , lopinavir, loratadina, lovastatina, macrólidos, maraviroc, mefloquina, metadona, metilprednisolona, miconazol, midazolam, mifepristona, modafinilo, nefazodona, nevirapina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, paclitaxel, paricalcitol, pimozida, pioglitazona, praziquantel, prednisolona, prednisona, progesterona, quetiapina, quinacrina, quinidina, quinina, ranolazina, rapamicina, repaglinida, rifabutina, ritonavir, saquinavir, sibutramina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, solifenacina, espironolactona, sufentanilo, sulfametoxazol, sunitinib, tacrolimus, tadalafil, tamoxifeno, tamsulosina, tenipósido, terfenadina, testosterona, tetrahidrocanabinol, tiagabina, tinidazol, tipranavir, tolvaptán, topiramato, triazolam, troleandomicina, vardenafil, verapamilo, vinblastina, vincristina, ziprasidona, zolpidem, zonisamida, zopiclona	Aminoglutetimida, avasimiba, barbitúricos, carbamazepina, efavirenz, glucocorticoides, nevirapina, pioglitazona, fenitoína, primidona, rifampina, rifapentina, hierba de San Juan	Amprenavir, azamulina, boceprevir, claritromicina, conivaptán, diltiazem, eritromicina, fluconazol, jugo de toronja (furanocumarinas), indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, troleandomicina, verapamilo, voriconazol

[1] CYP3A5 tiene perfiles de sustrato e inhibidor similares pero, a excepción de algunos medicamentos, por lo general es menos activo que el CYP3A4.

REACCIONES DE FASE II

Los fármacos originales o sus metabolitos de fase I que contienen grupos químicos adecuados se someten a menudo a reacciones de acoplamiento o conjugación con una sustancia endógena para producir **conjugados de fármacos** (cuadro 4-3). En general, los conjugados son moléculas polares, a menudo inactivas, que se excretan fácilmente. La formación de un conjugado involucra intermediarios de alta energía y enzimas de transferencia específicas. Dichas enzimas (**transferasas**) pueden localizarse en microsomas o en el citosol. De estas, 5′-difosfato de uridina (UDP, *uridine 5′-diphosphate*)-glucuronosil transferasas (**UGT**, *glucuronosyl transferases*) son las enzimas más dominantes (figura 4-4). Estas enzimas microsómicas catalizan el acoplamiento de una sustancia endógena activada (como el derivado de UDP el ácido glucurónico) con un fármaco (o un compuesto endógeno como la bilirrubina, el producto final del metabolismo de hem). Diecinueve genes *UGT* (*UGTA1* y *UGT2*) codifican proteínas UGT implicadas en el metabolismo de fármacos y xenobióticos. De forma similar, 11 sulfotransferasas humanas (**SULT**, *sulfotransferases*) catalizan la sulfatación de los sustratos utilizando 3′-fosfo-adenosina 5′-fosfosulfato (**PAPS**, *3′-phosphoadenosine 5′-phosphosulfate*) como el donante de sulfato endógeno. Las glutatión (**GSH**, *glutathione*) transferasas (**GST**) citosólicas y microsomales también participan en el metabolismo de fármacos y xenobióticos, y en el de leucotrienos y prostaglandinas, respectivamente. Los productos químicos que contienen una amina aromática o una parte de hidrazina (p. ej., la isoniazida) son sustratos de *N*-acetiltransferasas (**NAT**, *N-acetyltransferases*) citosólicas, codificadas por los genes *NAT1* y *NAT2*, que utilizan **acetil-CoA** como cofactor endógeno.

También se produce la metilación de *O*, *N* y *S* mediada por *S*-Adenosil-L-metionina (**SAMe**; AdoMet, *S-Adenosyl-L-methionine*) de fármacos y xenobióticos por metiltransferasas (**MT**, *methyltransferases*). Finalmente, los epóxidos endobióticos, medicamentos y xenobióticos generados a través de oxidaciones catalizadas por P450 también pueden ser hidrolizados por epóxido hidrolasas (**EH**, *epoxide hydrolases*) microsómicas o citosólicas. También se produce la conjugación de un fármaco activado tal como el derivado *S*-CoA del ácido benzoico, con un sustrato endógeno, como la glicina. Debido a que los sustratos endógenos se originan en la dieta, la nutrición juega un papel crítico en la regulación de las conjugaciones de drogas.

Las reacciones de fase II son relativamente más rápidas que las reacciones catalizadas por P450, lo que acelera de forma efectiva la biotransformación del fármaco.

Se creyó una vez que las conjugaciones de fármacos representaban eventos de inactivación terminal y, como tales, se han visto como reacciones de "desintoxicación verdadera". Sin embargo, este concepto debe modificarse, porque ahora se sabe que ciertas reacciones de conjugación (glucuronilación de acilo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, *O*-sulfatación de *N*-hidroxiacetilaminofluoreno y *N*-acetilación de isoniazida) pueden conducir a la

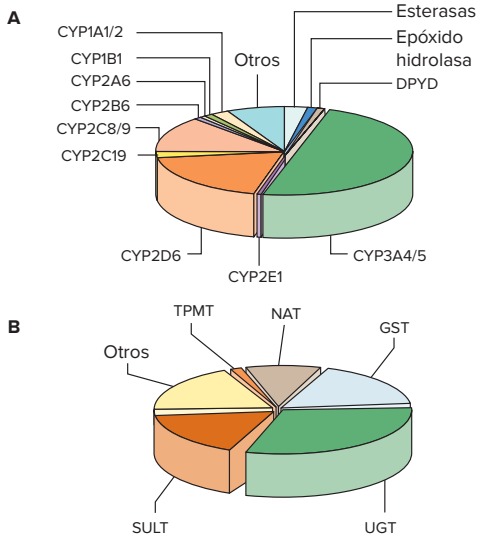


FIGURA 4-4 Contribuciones relativas de diversas isoformas de citocromo P450 (**A**) y diferentes vías de fase II (**B**) para el metabolismo de fármacos en uso clínico. Muchos fármacos son metabolizados por dos o más de estas vías. Tenga en cuenta que dos vías, CYP3A4/5 y UGT, están involucradas en el metabolismo de más del 75% de los fármacos en uso. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD, *dihydropyrimidine dehydrogenase*); glutatión-*S*-transferasa (GST, *glutathione-S-transferase*); *N*-acetiltransferasa (NAT, *N*-acetyltransferase); sulfotransferasa; (SULT, sulfotransferase); tiopurina metiltransferasa (TPMT, *thiopurine methyltransferase*); UDP-glucuronosiltransferasa (UGT UDP-glucuronosyltransferase. (Reproducido, con permiso, de Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12a. ed. McGraw-Hill; 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

formación de una especie reactiva responsable de la toxicidad de los medicamentos. Además, se sabe que en la sulfatación activa el profármaco activo minoxidil, por vía oral, en un vasodilatador muy eficaz, y la morfina-6-glucurónido es más potente que la morfina en sí misma.

METABOLISMO DE FÁRMACOS A PRODUCTOS TÓXICOS

El metabolismo de los fármacos y otras sustancias químicas extrañas puede no ser siempre un evento bioquímico inocuo que conduzca a la desintoxicación y eliminación del compuesto. De hecho, como se indicó anteriormente, se ha demostrado que varios compuestos se transforman metabólicamente en intermediarios reactivos que son tóxicos para diversos órganos. Dichas reacciones tóxicas pueden no ser evidentes a niveles bajos de exposición a compuestos originales cuando los mecanismos alternativos de desintoxicación no están aún sobrecargados o comprometidos y cuando la disponibilidad de cosustratos desintoxicantes endógenos (GSH, ácido glucurónico, sulfato) no está limitada. Sin embargo, cuando estos recursos se agotan, la vía tóxica puede prevalecer, lo que provoca una toxicidad manifiesta de órganos o carcinogénesis. El número de ejemplos específicos de tal toxicidad inducida por fármacos se está expandiendo de forma rápida. Un ejemplo es la hepatotoxicidad inducida por el acetaminofeno (APAP; el paracetamol) (figura 4-5). El acetaminofeno, un fármaco antipirético analgésico, es bastante seguro en dosis terapéuticas (1.2 g/día para un adulto). Normalmente se somete a glucuronidación y sulfatación a los conjugados correspondientes, que en conjunto constituyen el 95% de los metabolitos totales excretados. La ruta alternativa de conjugación de GSH dependiente de P450 representa el 5% restante. Cuando la ingesta de paracetamol excede con creces las dosis terapéuticas, las vías de glucuronidación y sulfatación están saturadas, y la vía dependiente de P450 se vuelve cada vez más importante. Se

CUADRO 4-3 Reacciones de la Fase II

Tipo de conjugación	Reactivo endógeno	Transferasa (Ubicación)	Tipos de sustratos	Ejemplos
Glucuronidación	Ácido glucurónico UDP (UDPGA, *UDP glucuronic acid*)	UDP glucuronosil-transferasa (microsomas)	Fenoles, alcoholes, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas	Nitrofenol, morfina, acetaminofeno, diazepam, *N*-hidroxipresona, sulfatiazol, meprobamato, digitoxina, digoxina
Acetilación	Acetil-CoA	*N*-acetiltransferasa (citosol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniazida, clonazepam, dapsona, mescalina
Conjugación de glutatión	Glutatión (GSH)	GSH-*S*-transferasa (citosol, microsomas)	Epoxides, areno óxidos, grupos nitro, hidroxilaminas	Acetaminofeno, ácido etacrínico, bromobenceno
Conjugación de glicina	Glicina	Acil-CoA glicinatransferasa (mitocondria)	Derivados de acil-CoA de ácidos carboxílicos	Ácido salicílico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido cinámico, ácido cólico, ácido desoxicólico
Sulfatación	Fosfoadenosil fosfosulfato (PAPS, *Phosphoadenosyl phosphosulfate*)	Sulfotransferasa (citosol)	Fenoles, alcoholes, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3- hidroxicumarina, acetaminofeno, metildopa
Metilación	*S*-Adenosilmetionina (SAM, *S-Adenosylmethionine*)	Transmetilasas (citosol)	Catecolaminas, fenoles, aminas	Dopamina, epinefrina, piridina, histamina, tiouracilo
Conjugación de agua	Agua	Epóxido hidrolasa (microsomas)	Óxidos de areno, oxiranos *cis*-disustituidos y monosustituidos	Benzopireno 7.8-epóxido, estireno 1.2-óxido, carbamazepina epóxido
		(citosol)	Óxidos de alqueno, epóxidos de ácidos grasos	Leucotrieno A_4

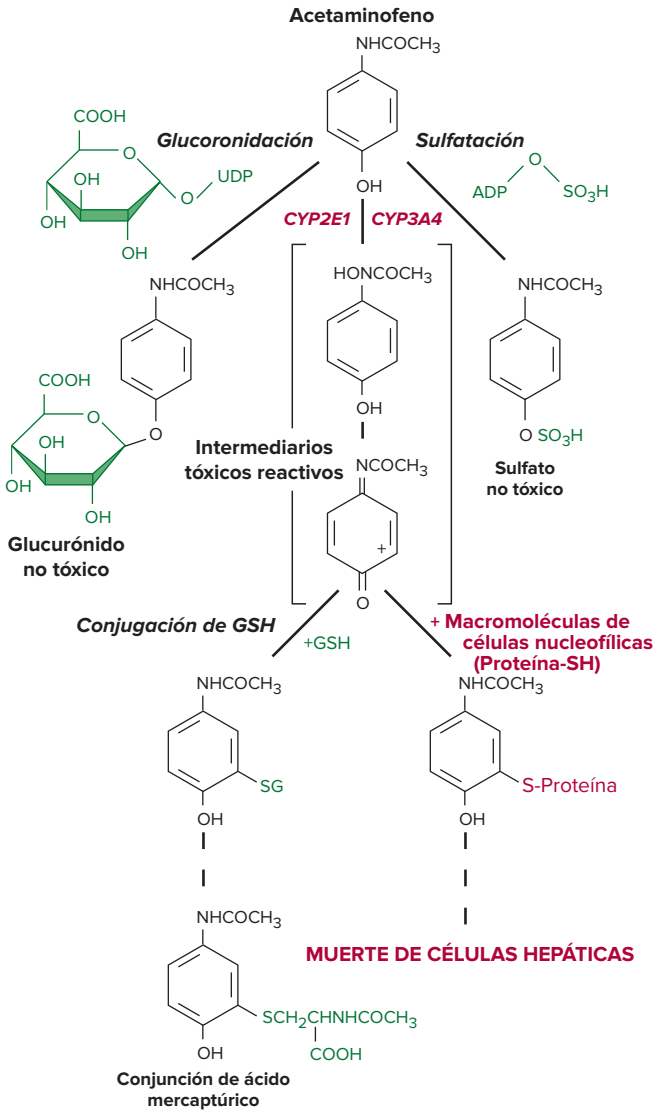


FIGURA 4-5 Metabolismo del acetaminofeno (parte superior central) para metabolitos hepatotóxicos. GSH: glutatión; SG: fracción de glutatión.

produce poca o nula hepatotoxicidad siempre que el GSH hepático esté disponible para la conjugación. Sin embargo, con el tiempo, el GSH hepático se agota más rápido de lo que se puede regenerar, y se acumula un metabolito reactivo y tóxico. En ausencia de nucleófilos intracelulares como GSH, este metabolito reactivo (*N*-acetilbenzoiminoquinona) no solo reacciona con grupos nucleofílicos de proteínas celulares, lo que provoca daño hepatocelular directo, sino que también participa en el ciclo redox, generando especies reactivas de O_2 (**ROS**, *reactive O_2 species*) y un consecuente estrés oxidativo que aumenta en gran medida la hepatotoxicidad provocada por el paracetamol.

La caracterización química y toxicológica de la naturaleza electrófila del metabolito reactivo de acetaminofeno ha llevado al desarrollo de antídotos efectivos: la cisteamina y *N*-acetilcisteína [(NAC, *N-acetylcysteine*); el Acetadote; el Mucomyst]. Se ha demostrado que la administración de la *N*-acetilcisteína (la más segura de las dos) dentro de las 8 a 16 horas posteriores a la sobredosis del acetaminofeno protege a las víctimas de la hepatotoxicidad fulminante y la muerte (véase capítulo 58). La administración de GSH no es efectiva porque no atraviesa con facilidad las membranas celulares.

RELEVANCIA CLÍNICA DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

La dosis y la frecuencia de administración requeridas para lograr niveles eficaces de sangre y tejidos terapéuticos varían en distintos pacientes debido a las diferencias individuales en la distribución del fármaco y sus tasas de metabolismo y eliminación. Estas diferencias están determinadas por factores genéticos y variables no genéticas, como la microbiota intestinal comensal, la edad, el sexo, el tamaño del hígado, la función hepática, el ritmo circadiano, la temperatura corporal y factores nutricionales y ambientales como la exposición concomitante a inductores o inhibidores del metabolismo de los fármacos. La discusión que sigue resume la más importante de estas variables.

Diferencias individuales

Las diferencias individuales en la tasa metabólica dependen de la naturaleza del medicamento en sí. Por tanto, dentro de la misma población, los niveles plasmáticos en estado estable pueden reflejar una variación de 30 veces en el metabolismo de un fármaco y sólo una variación doble en el metabolismo de otro.

Factores genéticos

Los factores genéticos que influyen en los niveles de enzimas explican algunas de estas diferencias, dando lugar a "polimorfismos genéticos" en el metabolismo de los fármacos (véase también capítulo 5). Los primeros ejemplos de fármacos que se encontraron sujetos a polimorfismos genéticos fueron el relajante muscular succinilcolina, el fármaco antituberculoso isoniazida y el anticoagulante warfarina. Un verdadero polimorfismo genético se define como la aparición de un alelo variante de un gen a una frecuencia poblacional de ≥1%, que da como resultado una expresión alterada o actividad funcional del producto génico, o ambos. Existen polimorfismos genéticos bien definidos y clínicamente relevantes en las enzimas metabolizadoras de fármacos tanto de fase I como de fase II que dan como resultado una eficacia alterada del tratamiento farmacológico o reacciones adversas a medicamentos (**ADR**, *adverse drug reactions*). Este último requiere frecuentemente un ajuste de la dosis (cuadro 4-4), una consideración en particular crucial para los medicamentos con bajos índices terapéuticos.

A. Polimorfismos enzimáticos de fase I

Se han notificado defectos genéticamente determinados en el metabolismo oxidativo de fase I de varios fármacos (cuadro 4-4, véase también capítulo 5). Estos defectos a menudo se transmiten como rasgos autosómicos recesivos y pueden expresarse en cualquiera de las múltiples transformaciones metabólicas que puede sufrir una sustancia química. En el hígado humano P450 3A4, 2C9, 2D6, 2C19, 1A2 y 2B6 son responsables de alrededor del 75% de todo el metabolismo de fármacos de fase I clínicamente relevante (figura 4-4) y, por tanto, de alrededor del 60% de toda la biotransformación y eliminación de fármacos fisiológicos. Por consiguiente, los polimorfismos genéticos de estas enzimas, al influir de manera significativa en el metabolismo de la droga de fase I, pueden alterar su farmacocinética y la magnitud o la duración de la respuesta al fármaco y los eventos asociados.

Tres polimorfismos genéticos P450 han sido en lo particular bien caracterizados, ofreciendo una idea de los posibles mecanis-

CUADRO 4-4 Algunos ejemplos de polimorfismos genéticos en la fase I y la fase II del metabolismo del fármaco

Enzima involucrada	Defecto	Genotipo	Fármaco y uso terapéutico	Consecuencias clínicas[1]
CYP1A2	*N*-Desmetilación	**EM**	Cafeína (estimulante del SNC)	Reducción de la estimulación del SNC debido al aumento de la inducibilidad del gen y, por tanto, aumento del metabolismo/aclaramiento en los fumadores de cigarrillos y en los consumidores frecuentes de omeprazol.
	N-Desmetilación	**PM**	Cafeína (estimulante del SNC)	Estimulación del SNC mejorada.
CYP2A6	Oxidación	**PM**	Nicotina (estimulante del colinoceptor)	Toxicidad de nicotina. Poco deseo de fumar cigarrillos con frecuencia.
	Oxidación	**EM**	Nicotina (estimulante del colinoceptor)	Aumento del metabolismo de la nicotina. Mayor deseo de fumar cigarrillos con frecuencia.
	Oxidación	**PM**	Cumarina (anticoagulante)	Mayor riesgo de hemorragia.
	Oxidación	**EM**	Cumarina (anticoagulante)	Mayor aclaramiento. Mayor riesgo de trombosis.
CYP2B6	Oxidación, *N*-Declorometilación	**PM**	Ciclofosfamida, ifosfamida (anticancerígeno)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
	Oxidación	**PM**	Efavirenz, nevirapina (anti-VIH)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
CYP2C8	Hidroxilación	**PM**	Repaglinida, rosiglitazona, pioglitazona (antidiabético)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
	Hidroxilación	**PM**	Paclitaxel (anticancerígeno)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR (mielosupresión.
	N-Desetilación/*N*-Desalquilación	**PM**	Amodiaquina, cloroquina (antimalárico)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
	N-Desetilación	**PM**	Amiodarona (antiarrítmico)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
CYP2C9	Hidroxilación	**PM**	Celecoxib, diclofenaco, flurbiprofeno, *S*-ibuprofeno (NSAID)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
	Hidroxilación	**PM**	*S*-warfarina, *S*-acenocumarol (anticoagulantes)	Mayor riesgo de sangrado. Clínicamente muy relevante. Se requiere ajuste de dosis.
	Hidroxilación	**PM**	Tolbutamida (antidiabético)	Cardiotoxicidad.
	Hidroxilación	**PM**	Fenitoína (antiepiléptico)	Nistagmo, diplopía y ataxia.
CYP2C19	*N*-Demetilación	**PM**	Amitriptilina, clomipramina (antidepresivos)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR. Se requiere ajuste de dosis.
	Oxidación	**PM**	Moclobemida (MAOI)	
	N-Demetilación	**PM**	Citalopram (SSRI)	Mayor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales.
	O-Demetilación	**PM**	Omeprazol (PPI)	Aumento de la eficacia terapéutica.
	Hidroxilación	**PM**	Mefenitoína (antiepiléptico)	Toxicidad por sobredosis.
	N-Demetilación	**EM**	Escitalopram (antidepresivos)	Aumento de la transcripción génica que da como resultado un incremento de la actividad y, por tanto, una eficacia terapéutica reducida.
	O-Demetilación	**EM**	Omeprazol (PPI)	Reducida eficacia terapéutica.
	Hidroxilación	**EM**	Tamoxifeno (anticancerígeno)	Aumento de la activación metabólica, incremento de la eficacia terapéutica; riesgo reducido de recaída Se requiere ajuste de dosis.
	Ciclización oxidativa	**EM**	Clorproguanil (antimalárico)	Aumento de la activación metabólica, incremento de la eficacia terapéutica. Se requiere ajuste de dosis.
	Oxidación	**EM**	Clopidogrel (antiplaquetario)	Aumento de la activación metabólica, incremento de la eficacia terapéutica. Se requiere ajuste de dosis.
CYP2D6	Oxidación	**PM**	Bufuralol (bloqueador β-adrenoceptor)	Exacerbación del β-bloqueo, náuseas.
	O-Demetilación	**PM**	Codeína (analgésico)	Reducción de la activación metabólica a la morfina y por tanto reducción de la analgesia.
	Oxidación	**PM**	Debrisoquina (antihipertensivo)	Hipotensión ortostática.
	N-Demetilación	**PM**	Nortriptilina (antidepresivo)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
	Oxidación	**PM**	Esparteína	Síntomas oxitócicos.

(*continúa*)

CUADRO 4-4 Algunos ejemplos de polimorfismos genéticos en la fase I y la fase II del metabolismo del fármaco (*continuación*)

Enzima involucrada	Defecto	Genotipo	Fármaco y uso terapéutico	Consecuencias clínicas[1]
	O-Demetilación	**PM**	Dextrometorfano (antitusivo)	Aclaramiento reducido. Mayor riesgo de ADR.
	O-Demetilación	**PM**	Tramadol (analgésico)	Aumento del riesgo de convulsiones.
	Hidroxilación	**PM**	Tamoxifeno (anticancerígeno)	Se redujo la activación metabólica al endoxifeno terapéuticamente activo y, por tanto, se redujo la eficacia terapéutica.
	O-Demetilación	**UM**	Codeína (analgésico)	Aumento de la activación metabólica a la morfina y, por tanto, mayor riesgo de depresión respiratoria.
	N-Demetilación	**UM**	Nortriptilina (antidepresivo)	Menor eficacia terapéutica debido a una mayor depuración.
	O-Demetilación	**UM**	Tramadol (analgésico)	Menor eficacia terapéutica debido a una mayor depuración.
CYP3A4		**¿PM?**	Todos los medicamentos metabolizados por esta enzima se verían potencialmente afectados	Aclaramiento reducido. Es posible que sea necesario ajustar la dosis para evitar las interacciones entre medicamentos.
CYP3A5		**¿PM?**	Saquinavir y otros sustratos de CYP3A	Por lo general menos catalíticamente activo que CYP3A4. Se observa una frecuencia más alta de un alelo CYP3A5* 1 funcional en africanos que en caucásicos; estos últimos portan con mayor frecuencia el alelo CYP3A5* 3 defectuoso. Esto puede afectar significativamente la terapéutica de los sustratos de CYP3A en individuos homocigotos CYP3A5* 1 o CYP3A5* 3.
ALDH	Deshidrogenación de aldehído	**PM**	Etanol (droga recreativa)	Enrojecimiento facial, hipotensión, taquicardia, náuseas, vómitos.
BCHE	Hidrólisis de éster	**PM**	Succinilcolina (relajante muscular)	Apnea prolongada
			Mivacurio (bloqueador neuromuscular)	Parálisis muscular prolongada
			Cocaína (estimulante del SNC)	Aumento de la presión arterial, taquicardia, arritmias ventriculares.
GST	Conjugación-GSH	**PM**	Acetaminofeno (analgésico), Busulfán (anticancerígeno)	Conjugación de GSH alterada debido a la eliminación del gen.
NAT2	*N*-Acetilación	**PM**	Hidralazina (antihipertensivo)	Síndrome similar al lupus eritematoso
	N-Acetilación	**PM**	Isoniazida (antituberculoso)	Neuropatía periférica
TPMT	*S*-Metilación	**PM**	6-tiopurinas (anticancerígeno)	Mielotoxicidad
UGT1A1	Glucuronidación	**PM**	Bilirrubina (metabolito hem)	Hiperbilirrubinemia
			Irinotecán (anticancerígeno)	Aclaramiento reducido. Es posible que sea necesario ajustar la dosis para evitar la toxicidad (disfunción GI, inmunosupresión.

[1] Observado o predecible

(ADR, *adverse drug reaction*): reacción adversa al medicamento; (EM, *extensive metabolizer*): metabolizador extenso; PM: metabolizador deficiente; UM: metabolizador ultrarrápido.

mos moleculares subyacentes, y son clínicamente dignos de mención, ya que requieren un ajuste de la dosis terapéutica. El primero es el tipo de polimorfismo de **oxidación debrisoquina-esparteína**, que aparentemente ocurre en 3-10% de los caucásicos y se hereda como un rasgo autosómico recesivo. En individuos afectados, las oxidaciones dependientes de **CYP2D6** de debrisoquina y otros fármacos (cuadro 4-2, figura 4-6) están afectadas. Estos defectos en el metabolismo de fármacos oxidativos probablemente se heredan conjuntamente. La base molecular precisa para el defecto parece ser la expresión defectuosa de la proteína P450 debido a una unión de mRNA defectuoso o al plegado de proteínas, lo que da como resultado un metabolismo de fármaco con poca o ninguna catalización por isoforma y por tanto un fenotipo de **metabolizador deficiente** (**PM**, *poor metabolizer*). Este fenotipo PM se correlaciona con un mayor riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama tratadas con el tamoxifeno, un fármaco anticanceroso que depende de su activación metabólica dependiente de CYP2D6 al endoxifeno para su eficacia. Sin embargo, más recientemente, se ha informado de otro genotipo polimórfico que da como resultado un **metabolismo ultrarrápido** de fármacos relevantes debido a la presencia de variantes alélicas de CYP2D6 con hasta 13 copias de genes en conjunto. Este genotipo de metabolizador ultrarrápido (**UM**, *ultrarapid metabolizer)* es más común en etiopes y sauditas, poblaciones que lo muestran hasta en un tercio de las personas. Como resultado, estos sujetos requieren dos a tres dosis diarias más altas de la nortriptilina (un antidepresivo y un sustrato de CYP2D6) para alcanzar nive-

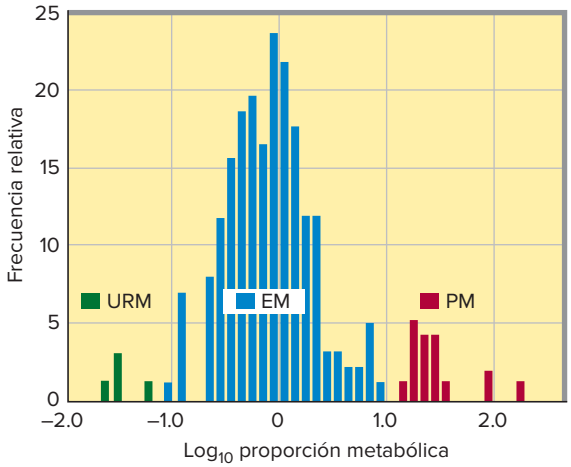


FIGURA 4-6 Polimorfismo genético en la debrisoquina 4-hidroxilación por CYP2D6 en una población caucásica. El histograma de distribución de frecuencia semilogarítmica de la relación metabólica (MR, definido como porcentaje de la dosis excretada como debrisoquina inalterado dividido por el porcentaje de la dosis excretada como metabolito 4-hidroxidebrisoquina) en la orina de 8 horas, recolectada después de la ingestión oral de 12.8 mg de sulfato de debrisoquina (equivalente a 10 mg de base debrisoquina libre). Los individuos con valores de MR >12.6 fueron fenotipados como metabolizadores deficientes (PM, *barras rojas*), y aquellos con valores de MR <12.6 pero >0.2 fueron designados como metabolizadores extensos (EM, *barras azules*). Aquellos con valores de MR <0.2 fueron designados como metabolizadores ultrarrápidos (URM, *barras verdes*) con base en los valores MR (0.01-0.1) de individuos con copias documentadas de variantes alélicas de CYP2D6 resultantes de la amplificación hereditaria de este gen. (Datos de Woolhouse *et al*: Debrisoquina hydroxylation polymorphism among Ghanians and Caucasians. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:584.)

les terapéuticos en plasma. La escasa capacidad de respuesta a la terapia antidepresiva del fenotipo de UM también se correlaciona clínicamente con una mayor incidencia de suicidios en comparación con la de las muertes debidas a causas naturales en este grupo de pacientes. Por el contrario, en estas poblaciones de UM, el profármaco codeína (otro sustrato de CYP2D6) se metaboliza mucho más rápido que la morfina, a menudo dando como resultado efectos adversos indeseables de la morfina, como el dolor abdominal. De hecho, la ingesta por una madre de altas dosis de codeína del tipo de metabolizador ultrarrápido fue responsable de la muerte inducida por la morfina de su bebé al amamantarlo.

El segundo polimorfismo farmacológico genético bien estudiado implica a la estereoselectiva **aromática (4)-hidroxilación** de la mefenitoína anticonvulsiva, catalizada por **CYP2C19**. Este polimorfismo, que también se hereda como un rasgo autosómico recesivo, ocurre en 3-5% de los caucásicos y 18-23% de las poblaciones japonesas. Es genéticamente independiente del polimorfismo debrisoquina-esparteína. En los "**metabolizadores extensivos**" normales (ME) la (*S*)-mefenitoína se hidroxila ampliamente por CYP2C19 en la posición 4 del anillo de fenilo antes de su glucuronidación y excreción rápida en la orina, mientras que la (*R*)-mefenitoína se *N*-desmetila lentamente al nirvanol, un metabolito activo. Sin embargo, los PM parecen carecer totalmente de la actividad estereoespecífica (*S*)-mefenitoína hidroxilasa, por lo que los enantiómeros (*S*) y (*R*)-mefenitoína se *N*-desmetilizan a nirvanol, el cual se acumula en concentraciones mucho más altas. Por tanto, los PM de mefenitoína muestran signos de sedación profunda y ataxia después de dosis del fármaco que son bien toleradas por metabolizadores normales. Dos variantes de alelos de CYP2C19 defectuosos (*CYP2C19*2* y *CYP2C19*3*), este último predominante en los asiáticos, son en gran parte responsables del genotipo PM. Las bases moleculares incluyen defectos de unión que dan como resultado una proteína truncada, no funcional. El CYP2C19 es responsable del metabolismo de varios medicamentos clínicamente relevantes (cuadro 4-4). Por tanto, es clínicamente importante reconocer que la seguridad de cada uno de estos fármacos puede verse severamente reducida en personas con el fenotipo PM. Por otro lado, el fenotipo PM puede aumentar notablemente la eficacia terapéutica del omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, en la úlcera gástrica y las enfermedades por reflujo gastroesofágico (véase capítulo 5 para una discusión adicional sobre el polimorfismo de CYP2C19).

Existe otra variante de alelo de CYP2C19 (*CYP2C19*17*) que se asocia con una mayor transcripción y, por tanto, una expresión mayor de CYP2C19 y una actividad funcional incluso superior a la de los EM de transporte de CYP2C19 de tipo salvaje. Las personas que portan este alelo CYP2C19*17 presentan una activación metabólica más alta de profármacos, como el fármaco contra el cáncer de mama el tamoxifeno, el antimalárico clorproguanil y el antiplaquetario clopidogrel. El primer evento se asocia con un menor riesgo de recaída del cáncer de mama, y el último evento con un mayor riesgo de hemorragia. También se sabe que los portadores del alelo *CYP2C19*17* potencian el metabolismo y, por tanto, la eliminación de fármacos tales como los antidepresivos escitalopram e imipramina, así como el voriconazol antimicótico. En consecuencia, esto perjudica la eficacia terapéutica de estos fármacos, por lo que requiere ajustes clínicos de las dosis.

El tercer polimorfismo genético relativamente bien diferenciado es el de **CYP2C9**. Existen dos variantes bien caracterizadas de esta enzima, cada una con mutaciones de aminoácidos que dan como resultado un metabolismo alterado. El alelo *CYP2C9*2* codifica una mutación Arg144Cys, que muestra interacciones funcionales alteradas con **POR**. La otra variante alélica, *CYP2C9*3*, codifica una enzima con una mutación Ile359Leu que ha disminuido la afinidad por muchos sustratos. Por ejemplo, los individuos que muestran el fenotipo *CYP2C9*3* tienen una tolerancia muy reducida al anticoagulante warfarina. El aclaramiento de la warfarina en individuos homocigotos de *CYP2C9*3* es de aproximadamente el 10% de los valores normales, y estas personas tienen una tolerancia mucho menor para el fármaco que aquellos que son homocigotos para el alelo de tipo salvaje normal. Estas personas también tienen un riesgo mucho mayor de efectos adversos con la warfarina (p. ej., hemorragia) y con otros substratos de CYP2C9 como la fenitoína, el losartán, la tolbutamida y algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (cuadro 4-4). Sin embargo, tenga en cuenta que a pesar del papel predominante de CYP2C9 en el aclaramiento de la warfarina (en particular el de su isómero *S* farmacológicamente más potente), las dosis de mantenimiento con la warfarina están dictadas en gran medida por polimorfismos en el gen *VKORC1* responsable de la expresión de la vitamina K epóxido reductasa, el objetivo celular específico de la warfarina, en lugar de polimorfismos *CYP2C9*2/*3* solos (véase capítulo 5).

También se han informado variantes alélicas de CYP3A4, pero su contribución a la bien conocida variabilidad interindividual en el metabolismo de fármacos es aparentemente limitada. Por otro lado,

la expresión de **CYP3A5**, otra isoforma del hígado humano, es marcadamente polimórfica, la cual varía de 0 a 100% del contenido total de CYP3A hepático. Ahora se sabe que este polimorfismo de la proteína CYP3A5 resulta de un polimorfismo de nucleótido único (**SNP**) dentro del intrón 3, que permite transcripciones de CYP3A5 normalmente unidas en 5% de caucásicos, 29% de japoneses, 27% de chinos, 30% de coreanos y 73% de afroamericanos. Por tanto, puede contribuir de forma significativa a las diferencias interindividuales en el metabolismo de sustratos preferenciales de CYP3A5, como el midazolam. También se conocen otras dos variantes alélicas de CYP3A5 que dan como resultado un fenotipo de PM.

Los polimorfismos en el gen *CYP2A6* también se han caracterizado recientemente, y su prevalencia aparentemente está vinculada a motivos raciales. El CYP2A6 es responsable de la oxidación de la nicotina, y los fumadores de tabaco con baja actividad de CYP2A6 consumen menos y tienen una menor incidencia de cáncer de pulmón. Las variantes alélicas de CYP2A6 1B asociadas con tasas más rápidas de metabolismo de la nicotina han sido descubiertas recientemente. Queda por determinar si los pacientes con estas variantes más rápidas caerán en el paradigma inverso de aumento de la conducta de fumar y la incidencia de cáncer de pulmón.

Se están descubriendo polimorfismos genéticos adicionales en el metabolismo de los medicamentos. De estos, el gen **CYP2B6** se ha vuelto notable como uno de los genes P450 más polimórficos, con una variación de 20 a 250 veces en la expresión interindividual de CYP2B6. A pesar de su baja contribución (1-5%) al contenido total de P450 hepático, estos polimorfismos de CYP2B6 pueden tener un impacto significativo en el metabolismo dependiente de CYP2B6 de varios fármacos clínicamente relevantes como la ciclofosfamida, la *S*-metadona, el efavirenz, la nevirapina, el bupropión, la selegilina y el propofol. De relevancia clínica, las mujeres (en particular las mujeres hispanoamericanas) expresan niveles hepáticos considerablemente más altos de proteína CYP2B6 que los hombres.

Los estudios del metabolismo de la teofilina en gemelos monocigóticos y dicigóticos que incluyeron análisis de la genealogía de varias familias han revelado que puede existir un polimorfismo distinto para este fármaco y puede heredarse como un rasgo genético recesivo. Los polimorfismos de metabolismo de fármacos genéticos también parecen ocurrir para la oxidación de la aminopirina y la carbocisteína. Existe información actualizada regularmente sobre polimorfismos P450 humanos disponible en http://www.cypalleles.ki.se/.

Aunque los polimorfismos genéticos en la oxidación de fármacos a menudo involucran enzimas P450 específicas, tales variaciones genéticas también pueden ocurrir en otras enzimas. Recientemente, se han informado polimorfismos genéticos en POR, el donante principal de electrones de P450. En particular, se ha informado que una variante alélica (con una frecuencia del 28%) que codifica una mutación POR A503V da como resultado una síntesis de esteroides sexuales dependiente de CYP17 y un metabolismo de fármacos dependiente de CYP3A4 y CYP2D6 *in vitro*. Su participación en el metabolismo farmacológico clínicamente relevante, aunque predecible, aún no se ha establecido. Las descripciones de un polimorfismo en la oxidación de la trimetilamina, que se cree que es metabolizada en gran parte por la **flavina monooxigenasa** (**enzima de Ziegler**), da como resultado el "síndrome del olor a pescado" en metabolizadores lentos, sugiriendo así que las variantes genéticas de otras enzimas oxidativas no dependientes de P450 también pueden contribuir a tales polimorfismos.

B. Polimorfismos de la enzima de fase II

La succinilcolina se metaboliza sólo la mitad de rápido en las personas con deficiencia genéticamente determinada en la pseudocolinesterasa (por lo general conocida en la actualidad como la butirilcolinesterasa [**BCHE**, *butyrylcholinesterase*]) como en las personas con enzimas que funcionan normalmente. Diferentes mutaciones, heredadas como rasgos autosómicos recesivos, explican la deficiencia de la enzima. Las personas deficientes tratadas con la succinilcolina como un relajante muscular quirúrgico pueden volverse susceptibles a la parálisis respiratoria prolongada (apnea por la succinilcolina). Se observan diferencias farmacogenéticas similares en la acetilación de la isoniazida. El defecto en acetiladores lentos (de la isoniazida y aminas similares) parece ser causado por la síntesis de una menor cantidad de la enzima NAT2 en lugar de una forma anómala de la misma. El **fenotipo de acetilador lento**, heredado como un rasgo autosómico recesivo, se produce en aproximadamente 50% de los negros y blancos en Estados Unidos, con mayor frecuencia en los europeos que viven en altas latitudes del norte, y con una menor incidencia en los asiáticos y esquimales. El fenotipo de acetilador lento también se asocia con una mayor incidencia de neuritis periférica inducida por la isoniazida, trastornos autoinmunes inducidos por fármacos y cáncer de vejiga inducido por la amina aromática bicíclica.

Un polimorfismo clínicamente importante del gen *TPMT* (tiopurina *S*-metiltransferasa [*thiopurine S-methyltransferase*]) se encuentra en los europeos (frecuencia, 1:300), dando como resultado una enzima mutante rápidamente degradada y, en consecuencia, una *S*-metilación deficiente de compuestos sulfhidrilo aromáticos y heterocíclicos incluyendo los medicamentos anticáncer de la tiopurina 6-mercaptopurina, la tioguanina y la azatioprina, necesarios para su desintoxicación. Los pacientes que heredan este polimorfismo como un rasgo autosómico recesivo tienen un alto riesgo de toxicidad hematopoyética fatal inducida por el fármaco tiopurina.

También se producen polimorfismos genéticos en la expresión de otras enzimas de fase II (UGT y GST). Por tanto, los polimorfismos UGT (*UGT1A1*28*) se asocian con enfermedades hiperbilirrubinémicas (síndrome de Gilbert) así como efectos tóxicos debido a la conjugación y/o eliminación del fármaco alterado (p. ej., el fármaco anticanceroso irinotecán). De manera similar, los polimorfismos genéticos (*GSTM1*) en la expresión de GST (isoforma mu1) pueden conducir a efectos adversos y toxicidades significativas de los fármacos que dependen de su conjugación de GSH para la eliminación.

C. Papel de las pruebas farmacogenómicas en la farmacoterapia clínicamente segura y efectiva

A pesar de nuestra mejor comprensión de la base molecular de los defectos farmacogenéticos en las enzimas metabolizadoras de fármacos, su impacto en la terapia farmacológica y las ADR, y la disponibilidad de biomarcadores farmacogenéticos validados para identificar a los pacientes en riesgo, esta información clínicamente relevante no se ha traducido de forma efectiva en la atención al paciente. Por tanto, el potencial tan anunciado de la medicina personalizada, excepto en algunos casos de medicamentos con un índice terapéutico relativamente bajo (p. ej., la warfarina), se ha mantenido en gran parte sin realizar. Esto es así a pesar de que el 98% de los médicos de Estados Unidos están aparentemente conscientes de que dicha información genética puede influir de forma significativa en la terapia. Esto se debe en parte a la falta de una capacitación adecuada en el traslado de este conocimiento a la práctica médica, y también a la logística de las pruebas genéticas y la cues-

tión de la relación costo-eficacia. Se sabe que las ADR contribuyen a 100 000 muertes anuales en Estados Unidos, alrededor del 7% de todos los ingresos hospitalarios, y una mayor duración promedio de la estadía en el hospital. La información del genotipo podría mejorar en gran medida la terapia clínica segura y eficaz a través del ajuste de la dosis o la terapia farmacológica alternativa, lo que frenaría gran parte de la creciente incidencia de ADR y sus costos asociados (véase capítulo 5 para una mayor discusión.)

Microbiota intestinal comensal

Cada vez se reconoce más que el microbioma intestinal humano también puede influir significativamente en las respuestas de los medicamentos. Por tanto, sirve como otra fuente relevante de desaciertos terapéuticos e interacciones medicamentosas adversas. Se han identificado más de 1 000 especies de microorganismos intestinales, incluyendo bacterias anaeróbicas estrictas y diversas levaduras que coexisten en un equilibrio ecológico dinámico, a menudo simbiótico. Su repertorio de biotransformación es no oxidativo, aunque muy versátil, el cual se extiende desde reacciones predominantemente reductivas e hidrolíticas hasta la descarboxilación, la deshidroxilación, la desalquilación, la deshalogenación y la desaminación. En particular, dicha reducción mediada por bacterias del fármaco cardiaco digoxina contribuye de forma significativa a su metabolismo y eliminación. El tratamiento conjunto con antibióticos como la eritromicina o la tetraciclina aumenta dos veces los niveles séricos de la digoxina, lo que eleva el riesgo de cardiotoxicidad. De forma similar, los fármacos que se glucuronizan principalmente en el hígado se excretan en el intestino a través de la bilis, después de lo cual se someten a desglucuronidación por las β-glucuronidasas microbianas intestinales (hidrolasas). El aglicón original farmacológicamente activo se reabsorbe posteriormente en la circulación portal con la consiguiente extensión de su acción farmacológica y reconjugación de la fase hepática II y el posterior reciclado enterohepático. Por tanto, si el fármaco original es de dosis limitada o tiene un índice terapéutico bajo, esto puede significar un aumento de la toxicidad. Por ejemplo, bajo una dosificación normal, el acetaminofeno analgésico se metaboliza en gran medida a través de la glucuronidación y la sulfatación, como se discutió con anterioridad, y se elimina en el plasma sinusoidal hepático. Sin embargo, en caso de sobredosis, la mayor producción de estos metabolitos es bastante probable que sature su proceso de transporte excretor normal. Su consiguiente excreción biliar aumentada sometería a una mayor fracción del acetaminofeno-glucurónido a la desglucuronidación por las β-glucuronidasas microbianas intestinales, lo que puede contribuir aún más a la carga tóxica del acetaminofeno. Esta posibilidad es aún más relevante para los glucurónidos de fármacos originales de notable toxicidad gastrointestinal. Por consiguiente, se ha documentado la inhibición selectiva de β-glucuronidasas microbianas para aliviar la toxicidad gastrointestinal de fármacos anticancerosos tales como el irinotecan, así como las enteropatías inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) tales como la indometacina, el ketoprofeno o el diclofenaco, las cuales provocan una circulación enterohepática sustancial. Esta posibilidad ha impulsado el diseño farmacéutico y el desarrollo de inhibidores aún más selectivos dirigidos contra β-glucuronidasas microbianas.

Dieta y factores ambientales

La dieta y los factores ambientales contribuyen a las variaciones individuales en el metabolismo de los medicamentos. Se sabe que los alimentos a base de carbón y las verduras crucíferas inducen las enzimas CYP1A, mientras que el jugo de toronja se sabe que inhibe el metabolismo de CYP3A de los sustratos farmacológicos coadministrados (cuadro 4-2, véase también más abajo). Los fumadores de cigarrillos metabolizan algunos medicamentos de forma más rápida que los no fumadores, debido a la inducción enzimática (véase la sección anterior). Los trabajadores industriales expuestos a algunos pesticidas metabolizan ciertos medicamentos más rápido que los individuos no expuestos. Tales diferencias dificultan la determinación de dosis efectivas y seguras de medicamentos que tienen índices terapéuticos estrechos.

Edad y sexo

Se ha informado una mayor susceptibilidad a la actividad farmacológica o tóxica de los medicamentos en pacientes muy jóvenes y muy ancianos en comparación con adultos jóvenes (véanse capítulos 59 y 60). Aunque esto puede reflejar diferencias en la absorción, distribución y excreción, las diversidades en el metabolismo de los fármacos también juegan un papel. Un metabolismo más lento podría deberse a una actividad reducida de enzimas metabólicas o a una disponibilidad reducida de cofactores endógenos esenciales.

Las variaciones dependientes del sexo en el metabolismo del fármaco han sido bien documentadas en ratas pero no en otros roedores. Las ratas macho adultas jóvenes metabolizan los fármacos mucho más rápido que las ratas hembras maduras o las ratas macho prepúberes. Estas diferencias en el metabolismo de los medicamentos se han asociado claramente con las hormonas androgénicas. Informes clínicos sugieren que también existen diferencias similares en el metabolismo del fármaco para el etanol, el propranolol, algunas benzodiacepinas, estrógenos y salicilatos.

Interacciones medicamentosas (DDI) durante el metabolismo

Muchos sustratos, en virtud de su lipofilia relativamente alta, no sólo se retienen en el sitio activo de la enzima, sino que permanecen unidos de manera no específica a la membrana del retículo endoplasmático lipídico. En este estado, pueden inducir enzimas microsomales, en particular después de un uso repetido. De forma precisa, dependiendo de los niveles de fármaco residuales en el sitio activo, también pueden inhibir competitivamente el metabolismo de un fármaco administrado simultáneamente.

Los fármacos inductores de enzimas incluyen varios sedantes-hipnóticos, antipsicóticos, anticonvulsivos, el medicamento antituberculoso rifampicina e insecticidas (cuadro 4-5). Los pacientes que de forma habitual ingieren barbitúricos, otros sedantes-hipnóticos o ciertos antipsicóticos pueden requerir dosis considerablemente más altas de la warfarina para mantener un efecto terapéutico. Por otro lado, la interrupción del inductor sedativo puede dar como resultado un metabolismo reducido del anticoagulante y hemorragia, un efecto tóxico de los consiguientes niveles plasmáticos potenciados del anticoagulante. Se han observado interacciones similares en personas que reciben varias combinaciones de regímenes de medicamentos como rifampicina, antipsicóticos o sedantes con agentes anticonceptivos, sedantes con fármacos anticonvulsivos e incluso alcohol con fármacos hipoglucemiantes (tolbutamida). Un inductor notable es la hierba de San Juan, una popular medicina herbaria sin receta que se ingiere como tratamiento para la depresión leve a severa. Debido a su marcada inducción de CYP3A4 hepático y en menor medida, CYP2C9 y CYP2C19, la hierba de San Juan se ha relacionado con una gran cantidad de DDI. La mayoría

CUADRO 4-5 Lista parcial de fármacos que mejoran el metabolismo de medicamentos en humanos

Inductor	Fármacos cuyo metabolismo es mejorado
Benzo[*a*]pireno	Teofilina
Carbamazepina	Carbamazepina, clonazepam, itraconazol
Clorciclizina	Hormonas esteroides
Etclorvinol	Warfarina
Glutetimida	Antipirina, glutetimida, warfarina
Griseofulvina	Warfarina
Fenobarbital y otros barbitúricos[1]	Barbitúricos, cloranfenicol, clorpromazina, cortisol, anticoagulantes cumarínicos, desmetil imipramina, digitoxina, doxorrubicina, estradiol, itraconazol, fenilbutazona, fenitoína, quinina, testosterona
Fenilbutazona	Aminopirina, cortisol, digitoxina
Fenitoína	Cortisol, dexametasona, digitoxina, itraconazol, teofilina
Rifampín	Anticoagulantes de cumarina, digitoxina, glucocorticoides, itraconazol, metadona, metoprolol, anticonceptivos orales, prednisona, propranolol, quinidina, saquinavir
Ritonavir[2]	Midazolam
Hierba de San Juan[3]	Alprazolam, ciclosporina, digoxina, indinavir, anticonceptivos orales, ritonavir, simvastatina, tacrolimus, warfarina

[1] El secobarbital es una excepción. Véase cuadro 4-6 y el texto.

[2] Con una administración crónica (repetida); intensamente, el ritonavir es un potente inhibidor/inactivador de CYP3A4.

[3] Para una lista más completa de medicamentos cuyo metabolismo se ve reforzado por la hierba de San Juan, véase Rahimi y Abdollahi, 2012; Russo *et al.*, 2014; y Tsai *et al.*, 2012.

CUADRO 4-6 Lista parcial de fármacos que inhiben el metabolismo de medicamentos en humanos

Inhibidor[1]	Fármaco cuyo metabolismo es inhibido
Alopurinol, cloranfenicol, isoniazida	Antipirina, dicumarol, probenecid, tolbutamida
Clorpromazina	Propranolol
Cimetidina	Clordiazepóxido, diazepam, warfarina, otros
Dicumarol	Fenitoína
Dietilpentenamida	Dietilpentenamida
Disulfiram	Antipirina, etanol, fenitoína, warfarina
Etanol	Clordiazepóxido (?), diazepam (?), Metanol
Jugo de toronja[2]	Alprazolam, atorvastatina, cisaprida, ciclosporina, midazolam, triazolam
Itraconazol	Alfentanilo, alprazolam, astemizol, atorvastatina, buspirona, cisaprida, ciclosporina, delavirdina, diazepam, digoxina, felodipina, indinavir, loratadina, lovastatina, midazolam, nisoldipina, fenitoína, quinidina, ritonavir, saquinavir, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, triazolam, verapamilo, warfarina
Ketoconazol	Astemizol, ciclosporina, terfenadina
Nortriptilina	Antipirina
Anticonceptivos orales	Antipirina
Fenilbutazona	Fenitoína, tolbutamida
Ritonavir	Amiodarona, cisaprida, itraconazol, midazolam, triazolam
Saquinavir	Cisaprida, derivados del ergot, midazolam, triazolam
Secobarbital	Secobarbital
Espironolactona	Digoxina
Troleandomicina	Teofilina, metilprednisolona

[1] Aunque algunos inhibidores son selectivos para una determinada enzima P450, otros son más generales y pueden inhibir varias P450 al mismo tiempo.

[2] Los componentes activos del jugo de toronja incluyen furanocumarinas como 6′, 7′-dihidroxibergamotina (que inactiva tanto el CYP3A4 hepático como el intestinal) y otros componentes desconocidos que inhiben el eflujo intestinal de la P-glucoproteína y, por consiguiente, mejoran la biodisponibilidad de ciertos fármacos como la ciclosporina. Para una lista más completa de medicamentos cuyo metabolismo es inhibido por las furanocumarinas de jugo de toronja, véase Bailey *et al.*, 2013.

de dichas DDI provienen de la inducción de P450 por la hierba de San Juan e implican un metabolismo dependiente de P450 acelerado del fármaco coingerido (p. ej., el alprazolam, los estrógenos anticonceptivos, la warfarina, la lovastatina, la delavirdina, el ritonavir). En contraste, la inducción de CYP2C19 mediada por la hierba de San Juan puede aumentar la activación del profármaco antiplaquetario clopidogrel al acelerar su conversión al metabolito activo. Finalmente, algunas DDI inducidas por la hierba de San Juan pueden implicar un metabolismo dependiente de P450 disminuido debido a la inhibición competitiva y, en consecuencia, a un aumento de los niveles plasmáticos y el efecto clínico (p. ej., la meperidina, la hidrocodona, la morfina, la oxicodona). Otras DDI implican aumentos sinérgicos en los niveles de serotonina (debido a la inhibición de la monoaminooxidasa) y un tono serotonérgico y efectos adversos correspondientemente elevados (p. ej., la paroxetina, la sertralina, la fluoxetina, la fenfluramina).

También se debe tener en cuenta que un inductor puede potenciar no sólo el metabolismo de otros fármacos sino también su propio metabolismo.

Por tanto, el uso continuado de algunos fármacos puede dar como resultado un tipo farmacocinético de **tolerancia**: efectividad terapéutica progresivamente reducida debido a la mejora de su propio metabolismo.

Por el contrario, la administración simultánea de dos o más fármacos puede dar como resultado la eliminación alterada del fármaco metabolizado más lentamente y la prolongación o potenciación de sus efectos farmacológicos (cuadro 4-6). Tanto la inhibición competitiva del sustrato como la inactivación enzimática irreversible mediada por sustrato pueden aumentar los niveles del fármaco en plasma y conducir a efectos tóxicos de fármacos con índices terapéuticos estrechos. De hecho, tales interacciones agudas de la terfenadina (un antihistamínico de segunda generación) con un inhibidor de sustrato de CYP3A4 (el ketoconazol, la eritromicina o el jugo de toronja) produjeron arritmias cardiacas fatales (*torsades de pointes*) que requirieron su retirada del mercado. Similares DDI con inhibidores de sustrato CYP3A4 (como los antibióticos la eri-

tromicina y la claritromicina, el antidepresivo nefazodona, los itraconazol y ketoconazol antifúngicos, y los inhibidores de la proteasa VIH indinavir y el ritonavir) y la consiguiente cardiotoxicidad condujeron a la abstinencia o al uso restringido del agonista 5 HT_4 de cisaprida. De forma similar, el alopurinol prolonga la duración y potencia las acciones quimioterapéuticas y tóxicas de la mercaptopurina mediante la inhibición competitiva de la xantina oxidasa. En consecuencia, para evitar la toxicidad de la médula ósea, la dosis de mercaptopurina debe reducirse en pacientes que reciben el alopurinol. Se ha demostrado que la cimetidina, un fármaco utilizado en el tratamiento de la úlcera péptica, potencia las acciones farmacológicas de los anticoagulantes y sedantes. Se ha probado que el metabolismo del clordiazepóxido sedativo se inhibe en un 63% después de una dosis única de la cimetidina; tales efectos se revierten dentro de las 48 horas posteriores a la retirada de la cimetidina.

El metabolismo también puede verse alterado si un fármaco administrado simultáneamente inactiva irreversiblemente una enzima metabolizadora común. Estos inhibidores, en el curso de su metabolismo por el citocromo P450, inactivan la enzima y dan como resultado un deterioro de su propio metabolismo y el de otros cosustratos. Este es el caso de las furanocumarinas en el jugo de toronja, por ejemplo, 6′, 7′-dihidroxibergamotina y la bergamotina, que inactivan el CYP3A4 en la mucosa intestinal y en consecuencia aumentan su degradación proteolítica. Este deterioro del metabolismo intestinal de primer paso dependiente de CYP3A4 mejora significativamente la biodisponibilidad de fármacos como la ergotamina, la felodipina, la nifedipina, la terfenadina, el verapamilo, el etinilestradiol, la lovastatina, el saquinavir y la ciclosporina A, y se asocia con DDI clínicamente relevantes y con interacciones alimento-fármaco. La lista de medicamentos sujetos a DDI que involucran jugo de toronja es extensa e incluye muchos fármacos con un índice terapéutico muy estrecho y un alto potencial de reacciones letales adversas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no todos los jugos de toronja disponibles comercialmente son igualmente potentes, ya que la potencia de inactivación de CYP3A4 es totalmente dependiente de la cantidad de furanocumarinas depositadas en el jugo a partir de la cáscara (más alta), la médula y pulpa de la toronja. Además, la recuperación de estas interacciones depende de la resíntesis de CYP3A4 y, por tanto, puede ser lenta.

Interacciones entre fármacos y compuestos endógenos

Algunos medicamentos requieren una conjugación con sustratos endógenos como GSH, el ácido glucurónico o sulfato para su inactivación. Consecuentemente, diferentes fármacos pueden competir por los mismos sustratos endógenos, y el que reacciona más rápido puede reducir de forma efectiva los niveles de subestratos endógenos y perjudicar el metabolismo del fármaco de reacción más lenta. Si este último tiene una curva pronunciada de respuesta a la dosis o un estrecho margen de seguridad, puede producirse la potenciación de sus efectos terapéuticos y tóxicos.

Enfermedades que afectan el metabolismo de los medicamentos

Las enfermedades agudas o crónicas que afectan la arquitectura o la función del hígado inciden de forma notable en el metabolismo hepático de algunas drogas. Dichas afecciones incluyen hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica activa o inactiva, hemocromatosis, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar y hepatitis viral o inducida por fármacos. Dependiendo de su gravedad, estas afecciones pueden perjudicar significativamente las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, en particular las oxidasas microsómicas, y por tanto afectan marcadamente la eliminación del fármaco. Por ejemplo, las semividas de clordiazepóxido y el diazepam en pacientes con cirrosis hepática o hepatitis viral aguda se incrementan considerablemente, con un aumento correspondiente de sus efectos. En consecuencia, estos medicamentos pueden causar coma en pacientes con enfermedad hepática cuando se administran en dosis ordinarias.

CUADRO 4-7 Fármacos rápidamente metabolizados cuyo aclaramiento hepático es limitado en el flujo sanguíneo

Alprenolol	Lidocaína
Amitriptilina	Meperidina
Clometiazol	Morfina
Desipramina	Pentazocina
Imipramina	Propoxifeno
Isoniazida	Propranolol
Labetalol	Verapamilo

Algunos fármacos se metabolizan con facilidad, que incluso una notable reducción de la función hepática no prolonga significativamente su acción. Sin embargo, la enfermedad cardiaca, al limitar el flujo sanguíneo al hígado, puede afectar la disposición de aquellos medicamentos cuyo metabolismo es de flujo limitado (cuadro 4-7). Estos fármacos son metabolizados tan fácilmente por el hígado que la depuración hepática es esencialmente igual al flujo sanguíneo del hígado. La actividad enzimática alterada o la formación defectuosa de enzimas asociadas con envenenamiento por metales pesados o porfiria, también dan como resultado un metabolismo reducido de los fármacos hepáticos. La enfermedad pulmonar también puede afectar el metabolismo de los medicamentos, como lo indica la disminución de la hidrólisis de la procainamida y la procaína en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y el aumento de la semivida de la antipirina (una sonda funcional P450) en pacientes con cáncer de pulmón.

Aunque los efectos de la disfunción endocrina en el metabolismo farmacológico han sido bien explorados en modelos animales experimentales, los datos correspondientes para humanos con trastornos endocrinos son escasos. La disfunción tiroidea se ha asociado con el metabolismo alterado de algunos fármacos y también de algunos compuestos endógenos. El hipotiroidismo aumenta la semivida de la antipirina, la digoxina, el metimazol y algunos β-bloqueadores, mientras que el hipertiroidismo tiene el efecto opuesto. Algunos estudios clínicos en pacientes diabéticos no indican un aparente deterioro del metabolismo farmacológico, aunque se ha observado deterioro en ratas diabéticas. Las disfunciones de la hipófisis, la corteza suprarrenal y las gónadas reducen de forma notable el metabolismo de los fármacos hepáticos en ratas. Sobre la base de estos hallazgos, se puede suponer que tales trastornos podrían afectar significativamente el metabolismo de los medicamentos en humanos. Sin embargo, hasta que se obtenga suficiente evidencia de los estudios clínicos en pacientes, tales extrapolaciones deben considerarse tentativas.

Finalmente, se sabe que la liberación de mediadores inflamatorios, las citocinas y el óxido nítrico asociado con infecciones bacterianas o víricas, cáncer o inflamación afecta el metabolismo de los medicamentos inactivando las P450 y potenciando su degradación.

REFERENCIAS

Bailey DG, Dresser G, Arnold JMA, *et al*. Grapefruit and medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Can Med Assoc J* 2013;185:309.

Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: Addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49:57.

Clayton TA, *et al*. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci* (USA) 2009;106:14728.

Correia MA. Human and rat liver cytochromes P450: Functional markers, diagnostic inhibitor probes and parameters frequently used in P450 studies. In: Ortiz de Montellano P (ed.). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*. 3a. ed. Kluwer Academic/Plenum Press; 2005.

Correia MA, Hollenberg PF. Inhibition of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (ed.). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*. 4a. ed. Springer International; 2015.

Correia MA, Ortiz de Montellano P. Inhibition of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (ed.). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*. 3a. ed. Kluwer Academic/Plenum Press; 2005.

Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J* 2010;429:435.

Guengerich FP. Human cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (ed.). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*. 4a. ed. Springer International; 2015.

Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol* 1997;43:7.

Hustert E, *et al*. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773.

Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics. An opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186.

Ingelman-Sundberg M, *et al*. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496.

Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:90.

Kang MJ, *et al*. The effect of gut microbiota on drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:1295.

Kroemer HK, Klotz U. Glucuronidation of drugs: A reevaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:292.

Kuehl P, *et al*. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383.

Lindenbaum J, *et al*. Inactivation of digoxin by the gut flora: Reversal by antibiotic therapy. *N Engl J Med* 1981;305:789.

Lown KS, *et al*. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997;99:2545.

Meyer UA. Pharmacogenetics—Five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet* 2004;5:669.

Morgan ET, *et al*. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metab Dispos* 2008;36:205.

Nelson DR, *et al*. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1.

Nelson DR, *et al*. Updated human P450 sequences. Disponible en: http://drnelson.uthsc.edu/cytochromeP450.html.

Pirmohamed M. Drug-grapefruit juice interactions: Two mechanisms are clear but individual responses vary. *Br Med J* 2013;346:f1.

Posadzki P, Watson L, Ernst E, *et al*. Herb-drug interactions: An overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:603.

Rahimi R, Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:691.

Rieder MJ, *et al*. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285.

Russo E, *et al*. Hypericum perforatum: Pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res* 2014;28:643.

Saitta KS, *et al*. Bacterial beta-glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: Mode of action and pharmacokinetics. *Xenobiotica* 2014;44:28.

Sueyoshi T, Negishi M. Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:123.

Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389.

Tsai HH, *et al*. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: A systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2012;66:1056.

Wallace BD, *et al*. Structure and inhibition of microbiome beta-glucuronidases essential to the alleviation of cancer drug toxicity. *Chem Biol* 2015;22:1238.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM, *et al*. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011;364:1144.

Williams SN, *et al*. Induction of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (eds.). *Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*. Kluwer Academic/Plenum Press, 2005; and references therein.

Willson TM, Kliewer SA. PXR, CAR and drug metabolism. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:259.

Wilson ID, Nicholson JK. The role of gut microbiota in drug response. *Curr Pharm Des* 2009;15:1519.

Xu C, *et al*. CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Delivery Rev* 2002;54:1245.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El acetaminofeno (APAP) es un medicamento relativamente seguro, siempre que se tome en dosis terapéuticas recomendadas. Como se discutió en el texto, en dosis ingeridas normalmente, las enzimas de fase II transforman el 95% de APAP en APAP-glucurónido mucho menos tóxico y más soluble en agua, y APAP-sulfato, los cuales se eliminan en la orina (figura 4- 5). El 5% del APAP original se convierte mediante enzimas P450 de fase I en un producto tóxico reactivo que se conjuga con GSH, se excreta en la orina y, por tanto, se desintoxica. Sin embargo, la seguridad de APAP puede verse gravemente comprometida con sobredosis de fármacos mixtos, es decir, cuando se ingieren con otros fármacos como la hidrocodona, la duloxetina y el carisoprodol, los cuales compiten con APAP por la eliminación dependiente de fase II o por cofactores celulares (GSH, UDPGA, PAPS) involucrados en estos procesos. Por consiguiente, se desvía más APAP a su ruta metabólica reactiva hepatotóxica, lo que daña las células hepáticas. Además, la infección por HCV podría haber comprometido aún más la función hepática, incluyendo el metabolismo del fármaco. La semivida del APAP es de dos horas, y los niveles sanguíneos terapéuticos y tóxicos son de 15 mcg/mL y >300 mcg/mL, respectivamente (capítulo 3). Dado que a las 48 horas después de la ingestión (es decir, 24 semividas más tarde), el nivel sanguíneo de APAP del paciente es de 75 mcg/mL, es obvio que sus niveles iniciales de APAP estaban peligrosamente por encima del rango tóxico y, por tanto, sus pruebas de función hepática son consistentes con la insuficiencia hepática en curso. Se le debe administrar *N*-acetilcisteína, el antídoto específico de APAP (Acetadote, Mucomyst, véase capítulo 58) y la infusión intravenosa continua de glucosa para proporcionar el precursor (glucosa) con el objetivo de generar el cofactor UDPGA requerido para la glucuronidación de APAP, así como el líquido para provocar la producción de orina y acelerar la eliminación del metabolito APAP.

CAPÍTULO

5 Farmacogenómica

Jennifer E. Hibma, PharmD
y Kathleen M. Giacomini, PhD

CASO DE ESTUDIO

A un varón de 35 años con diagnóstico reciente de infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV, *human inmunodeficiency virus*) se le prescribió un régimen antirretroviral, que incluía el inhibidor de la proteasa atazanavir 300 mg para administrarse por vía oral una vez al día, junto con el ritonavir, un potenciador farmacocinético y dos agentes antirretrovirales análogos de los nucleósidos. La función hepática y la renal fueron normales. Después de un año de tratamiento, el paciente experimentó una decoloración amarilla visible en la piel y los ojos. Se tomaron muestras de sangre y se evidenció hiperbilirrubinemia grado 4. Cuando se suspendió el atazanavir y se modificó el régimen antirretroviral para incluir el lopinavir, los niveles plasmáticos de bilirrubina retornaron al rango normal y se aclararon el color de la piel y los ojos. ¿Podría un polimorfismo *UGT1A1*28* haber ocasionado los efectos adversos?

La **farmacogenómica**, el estudio de los factores genéticos que subyacen a la variación en la respuesta al fármaco, es un término moderno para la **farmacogenética**. La farmacogenómica implica el reconocimiento de que más de una variante genética puede contribuir a la variación en la respuesta al fármaco. Históricamente, el campo de estudio comenzó con observaciones de reacciones adversas graves a medicamentos en ciertos individuos, que se descubrió que albergaban variantes genéticas en enzimas metabolizadoras de fármacos. Como un campo científico, la farmacogenómica ha avanzado rápidamente desde la secuenciación del genoma humano. En la última década, los estudios potentes de asociación del genoma completo (GWA, *Genome-wide association*) en los que cientos de miles de variantes genéticas en todo el genoma se prueban para asociarlas con la respuesta al fármaco, condujeron al descubrimiento de muchos otros polimorfismos importantes que subyacen a la variación tanto en la respuesta terapéutica como la adversa al medicamento. Además de los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos, ahora se sabe que los polimorfismos en los genes que codifican transportadores, los *loci* de antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigen*), las citocinas y varias otras proteínas también predicen la variación en las respuestas terapéuticas y adversas a los fármacos. Además de los nuevos descubrimientos que se han realizado, la última década ha dado paso a la **"medicina de precisión"**, también conocida como **"medicina estratificada** o **personalizada"**, en la cual la información genética se utiliza para guiar la selección de medicamentos y la dosificación para subgrupos de pacientes o pacientes individuales en la práctica médica. El Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) publicó una serie de pautas para usar la información genética en la selección de medicamentos y en la dosificación. Estas guías altamente informativas están siendo utilizadas por los profesionales en la prescripción de medicamentos para el tratamiento más eficaz de los pacientes. En este capítulo, comenzamos con un estudio de caso y luego describimos variantes genéticas que son determinantes de la respuesta al fármaco. Cuando corresponde, se incluyen las recomendaciones del CPIC para proporcionar información sobre cómo utilizar los datos de variante genética de forma apropiada en la medicina terapéutica.

La descripción en este capítulo de las variaciones de la secuencia del ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) en el DNA germinal implica una serie de términos que describen la naturaleza de las variaciones y sus ubicaciones dentro del genoma. Un glosario de términos de uso común se presenta en cuadro de glosarios. Algunas de las variaciones más comunes e importantes se describen en el texto que sigue.

GLOSARIO

Término	Definición
Alelo	Una de dos o más formas alternativas de un gen que surgen por mutación y se encuentran en el mismo *locus* genético. Ejemplo: *CYP2D6*3* es un alelo variante importante para una enzima metabolizadora de fármacos, CYP2D6.
Desequilibrio de ligamiento	La asociación no aleatoria de alelos en dos o más *loci* que descienden de un único cromosoma ancestral.
Equilibrio de Hardy-Weinberg	El principio de que las frecuencias alélicas se mantendrán constantes de generación en generación en ausencia de influencias evolutivas.
Frecuencia alélica	La fracción o porcentaje de veces que se observa un alelo específico, en relación al conjunto de los alelos posibles que podrían ocurrir en una ubicación específica en un cromosoma.
Haplotipo	Una serie de alelos encontrados en un *locus* vinculado en un cromosoma.
Inserciones/deleción (indel)	Inserción o deleción de pares de bases, que pueden ocurrir en las regiones de codificación y no codificación.
PM, IM, EM, UM (*poor metabolizer, intermediate metabolizer, extensive metabolizer, ultra-rapid metabolizer*)	Fenotipo metabolizador deficiente, intermedio, extensivo o ultrarrápido.
Polimorfismo de la región no codificante	Polimorfismos que ocurren en las regiones 3′ y 5′ no traducidas, regiones intrónicas o regiones intergénicas.
Polimorfismo o variante	Cualquier variación genética en la secuencia de DNA; los términos se pueden usar indistintamente.
Polimorfismos de nucleótido simple codificante (cSNP, *Coding single nucleotide Polymorphisms*)	Una sustitución de un solo par de bases que ocurre en la región de codificación.
SNP (*Single nucleotide polymorphism*)	Polimorfismo de nucleótido simple: sustituciones de pares de bases que ocurren en el genoma.
SNP no sinónimo (nsSNP, *nonsynonymous single nucleotide polymorphism*)	Una sustitución de un solo par de bases en la región de codificación que da como resultado un cambio de aminoácido.
SNP sinónimo (synonymous *single nucleotide polymorphism*)	Sustituciones de pares de bases en la región de codificación, que no dan como resultado un cambio de aminoácidos.
Variaciones en el número de copias (CNV, *copy number variations*)	Un segmento de DNA en el que se ha encontrado un número variable de ese segmento.

VARIACIONES GENÉTICAS EN ENZIMAS

ENZIMAS DE FASE I

Como se describió en el capítulo 4, las reacciones de biotransformación mediadas por las enzimas P450 de fase I modifican usualmente a los grupos funcionales (—OH, —SH, —NH_2, —OCH_3) de compuestos endógenos y xenobióticos, generando una alteración de la actividad biológica del compuesto. Las enzimas de fase I se involucran en la biotransformación de más de 75% de los medicamentos recetados; por tanto, los polimorfismos en estas enzimas pueden afectar significativamente los niveles en sangre, lo que a su vez puede alterar la respuesta a muchos fármacos. Los polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de medicamentos dominaron el campo de la farmacogenómica durante mucho tiempo, y por algunos años, se utilizaron los fenotipos metabólicos, como el metabolizador extensivo (EM), que refleja la tasa metabólica de un individuo de un fármaco particular, que es un sustrato conocido de una enzima específica, para describir los efectos genéticos sobre el metabolismo de los fármacos. Después de que se dispuso de información genotípica, se utilizó una nueva nomenclatura para caracterizar la tasa metabólica de un individuo. En particular, se han utilizado los diplotipos, que consisten en un alelo materno y un alelo paterno, con el empleo de la nomenclatura de alelos de estrella (*). Cada alelo de estrella (*) se define por variación o variaciones de secuencia específica dentro del *locus* del gen, por ejemplo, los polimorfismos de un solo nucleótido único (SNP), y se le puede asignar una puntuación de actividad funcional cuando se conoce la caracterización funcional, por ejemplo, 0 para no funcional, 0.5 para la función reducida, y 1.0 para la completamente funcional. Algunos genes, como el *CYP2D6*, están sujetos a deleciones de genes completos, por ejemplo, *CYP2D6*5*, y duplicaciones o multiplicaciones de genes completos, por ejemplo, **1xN*, **2xN*, donde N es el número de copias. Si se detecta más de una copia del gen, la puntuación de la actividad se multiplica por el número de copias observadas. La actividad enzimática generalmente es un rasgo codominante o aditivo. Por ejemplo, si un individuo lleva un alelo de función normal y un alelo no funcional, tendrá una actividad metabólica intermedia o se considerará un metabolizador intermedio (IM). La suma de las puntuaciones de la actividad alélica normalmente oscila entre 0 y ≥3.0, y se usa con mayor frecuencia para definir los fenotipos de la siguiente manera: 0 = PM (metabolizador deficiente), 0.5 = IM, 1.0-2.0 = EM, y ≥2.0 = UM (metabolizador ultrarrápido).

CYP2D6

Como se describe en el capítulo 4, el citocromo P450 2D6 participa en el metabolismo de hasta un cuarto de todos los medicamentos utilizados clínicamente, incluyendo los compuestos predominantemente básicos tales como los betabloqueadores, los antidepresivos, los antipsicóticos y los analgésicos opiáceos. Entre las enzimas

CUADRO 5-1 Alelos y frecuencias principales en poblaciones africanas, asiáticas y europeas

Gen	Alelo(s)	Número dbSNP[1]	Aminoácidos	Función	Actividad	Fracción en poblaciones africanas	Fracción en poblaciones asiáticas	Fracción en poblaciones europeas
CYP2D6								
	**1*	Referencia	—	Normal	1.0	0.39	0.34	0.54
	**1xN*	Duplicación o multiplicación de genes	Expresión incrementada	Incrementada	1.0 × N	0.015	0.0028	0.0080
	**2*	rs16947, rs1135840	R296C, S486T	Normal	1.0	0.20	0.13	0.27
	**2xN*	Duplicación o multiplicación	Expresión incrementada	Incrementada	1.0 × N	0.016	0.0038	0.013
	**3*	rs35742686	Cambio de marco de lectura	Ninguna	0.0	0.00030	0.00	0.013
	**4*	rs1065852, rs3892097	Defecto de empalme, P34S	Ninguna	0.0	0.034	0.0042	0.19
	**5*	—	Ninguna enzima	Ninguna	0.0	0.061	0.056	0.027
	**6*	rs5030655	Cambio de marco de lectura	Ninguna	0.0	0.031	0.0002	0.0095
	**10*	rs1065852, rs1135840	P34S, S486T	Disminuida	0.5	0.068	0.42	0.0032
	**17*	rs28371706, rs16947, rs1135840	T1071, R296C, S486T	Disminuida	0.5	0.20	0.0001	0.0032
	**41*	rs16947, rs1135840 rs28371725	R296C, S486T, Defecto de empalme	Disminuida	0.5	0.11	0.020	0.086
CYP2C19								
	**1*	Referencia	—	Normal	—	0.68	0.60	0.63
	**2*	rs4244285	Defecto de empalme	Ninguna	—	0.15	0.29	0.15
	**3*	rs4986893	W212X	Ninguna	—	0.0052	0.089	0.0042
	**17*	rs12248560	Expresión incrementada	Incrementada	—	0.16	0.027	0.21
DPYD								
	**1*	Referencia	—	Normal	—			
	**2A*	rs3918290	Defecto de empalme	Ninguna	—	0.00	0.0015	0.0086
	**13A*	rs55886062	I560S	Ninguna	—	n/a	0.00	0.0010
	—	rs67376798	D949V	Ninguna	—	n/a	n/a	0.011
UGT1A1					—			
	**1*	Referencia	TA_6	Normal	—	0.50	0.85	0.68
	**28*	rs8175347	TA_7	Disminuida	—	0.39	0.15	0.32
	**36*	rs8175347	TA_5	Incrementada	—	0.066	0.00	0.00
	**37*	rs8175347	TA_8	Disminuida	—	0.036	0.00	0.0010
TPMT					—			
	**1*	Referencia	—	Normal	—	0.94	0.98	0.96
	**2*	rs1800462	A80P	Ninguna	—	0.00079	0.00	0.0019
	**3A*	rs1800460, rs1142345	A154T,Y240C	Ninguna	—	0.0020	0.00012	0.036
	**3B*	rs1800460	A154T	Ninguna	—	0.00	0.00	0.00046

(*continúa*)

CUADRO 5-1 **Alelos y frecuencias principales en poblaciones africanas, asiáticas y europeas (*continuación*)**

Gen	Alelo(s)	Número dbSNP[1]	Aminoácidos	Función	Actividad	Fracción en poblaciones africanas	Fracción en poblaciones asiáticas	Fracción en poblaciones europeas
TPMT					—			
	**3C*	rs1142345	Y240C	Ninguna	—	0.050	0.016	0.0042
	**4-*26*	Varios	Varios	Disminuida	—	Varios	Varios	Varios
G6PD								
	B	Referencia	—	Normal	IV	—	—	—
	A	rs1050829	N126D	Normal	III-IV	0.31-0.35	0.00	0.00-0.060
	A-(rs1050829, rs1050828) *A*-(rs1050829, rs137852328) *A*-(rs1050829, rs76723693)		(N126D,V68M) (N126D,R227L) (N126D,L323P)	Disminuida (5-10%)	III	0.00-0.30	n/a	n/a
	Mediterránea (rs5030868)		S188P	Disminuida (< 1%)	II	0.00-0.052	0.00-0.31	0.00-0.074
	Canton (rs72554665), Kaiping		R459L/R463H	Disminuida	II			
	Mahidol		G163S	Disminuida (5-32%)	III			
	China-5,Gaohe		L342F H32R	Disminuida	III			
SLCO1B1								
	**1a*	Referencia	—	Normal	—	0.17	0.27	0.50
	**1b*	rs2306283	N130D	Normal	—	0.78	0.60	0.22
	**5*	rs4149056	V174A	Disminuida	—	0.00	0.00	0.01
	**15*, **17*	rs4149056, otros	V174A otros	Disminuida	—	0.03	0.13	0.14
HLA-B								
	**57:01*	—	—	positiva	—	0.010	0.016	0.068
IFNL3								
	TT/CT	Referencia	—	Desfavorable	—	—	—	—
	CC	rs12979860	—	Favorable	—	0.39	0.87	0.63
CYP2C9								
	**1*	Referencia	—	Normal	—			
	**2*	rs1799853	R144C	Disminuida	—	0.03	0.00	0.13
	**3*	rs1057910	I359L	Disminuida	—	0.02	0.04	0.07
VKORC1								
	–1639G	Referencia	—	Normal	—			
	–1639A	rs9923231	Expresión reducida	Disminuida	—	0.11	0.91	0.39

[1] La base de datos de polimorfismo de nucleótido simple (dbSNP, *single nucleotide polymorphism database*) es un repositorio público en línea de variación genómica establecido por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, *National Center for Biotechnology Information*), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/.

CYP, el CYP2D6 es responsable del metabolismo de aproximadamente 20% de los fármacos utilizados clínicamente. De forma similar a otras enzimas polimórficas, cuatro fenotipos metabólicos definidos clínicamente, es decir, PM, IM, EM y UM, se emplean para predecir respuestas terapéuticas y adversas después de la administración de sustratos de CYP2D6.

El gen que codifica el CYP2D6 es altamente polimórfico, con más de 100 alelos definidos (https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/index_original.htm); sin embargo, más de 95% de los fenotipos pueden explicarse con sólo nueve alelos, es decir, los alelos *CYP2D6 *3*, **4*, **5* y **6* son no funcionales; los alelos **10*, **17* y **41* tienen una función reducida; y los alelos **1* y **2* son completamente funcionales. Al igual que con muchos polimorfismos, las frecuencias de los alelos varían según las poblaciones (cuadro 5-1). Algunas variantes genéticas se comparten entre poblaciones a frecuencias alélicas similares, mientras que otras varían considerablemente. Por ejemplo, el alelo no funcional más común, el *CYP2D6*4*, se observa con una frecuencia de aproximadamente 20% en los europeos y está casi ausente (<1%) en los asiáticos (cuadro 5-1). Según los principios de Hardy-Weinberg (véase Glosario), el por-

centaje de europeos que son homocigotos para el alelo *CYP2D6*4*, es decir, que portan el alelo **4* tanto en los cromosomas maternos como paternos, sería 4%, mientras que el de aquellos que son heterocigotos sería 32%. Esto equipara al menor número de PM (que se define como tener dos alelos no funcionales, por ejemplo, los PM son homocigotos para **3*, **4*, **5*, **6* o cualquier combinación de alelos no funcionales como **4/*5*), observado en poblaciones asiáticas (~1%) en comparación con poblaciones europeas (~5-10%) (cuadro 5-1). Por el contrario, la deleción del gen **5* se encuentra a frecuencias similares (~3-5%) en las poblaciones europeas, africanas y asiáticas, lo que sugiere que esta mutación probablemente tuvo lugar antes de la separación de las tres razas principales hace más de 100 000 años. Desde el punto de vista clínico, dado que algunas plataformas de genotipado son específicas de una misma etnia, es importante garantizar que se evalúen los alelos aplicables a la población de pacientes tratados. Cabe destacar que las variantes raras o no descubiertas previamente por lo general no se incluyen en las pruebas comerciales, por lo que se omitirán los polimorfismos nuevos o raros, que pueden presentar una función alterada.

Ejemplo: La codeína es un profármaco analgésico opiáceo derivado del fenantreno, indicado para el tratamiento del dolor leve a moderadamente intenso (capítulo 31). La codeína, al igual que su metabolito activo, la morfina, se une a los receptores μ-opiáceos en el sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*). La morfina es 200 veces más potente como un agonista que la codeína, y la conversión de la codeína en morfina es esencial para la actividad analgésica de la codeína. La enzima responsable de la conversión de *O*-desmetilación de la codeína en morfina es el CYP2D6. Los pacientes con actividad normal de CYP2D6 (es decir, EM) convierten suficiente codeína en morfina (~5-10% de una dosis administrada) para producir el efecto analgésico deseado. Es más probable que los PM y los IM experimenten un alivio del dolor insuficiente, mientras que los UM tienen un mayor riesgo de efectos secundarios, por ejemplo, somnolencia y depresión respiratoria, debido a concentraciones sistémicas más altas de morfina. Curiosamente, los efectos gastrointestinales adversos, por ejemplo, la constipación, se reducen en los PM, mientras que los efectos secundarios centrales, por ejemplo, la sedación y el mareo, no difieren entre los PM y los EM. Las propiedades antitusivas asociadas con la codeína no se afectan por la actividad del CYP2D6. De acuerdo con las pautas del CPIC, se recomiendan dosis de inicio estándar en los EM y los IM con una estrecha vigilancia, especialmente en los IM; y el CPIC recomienda el uso de un agente alternativo en los PM y en los UM (véase cuadro 5-2).

CYP2C19

Se conoce que el citocromo P450 CYP2C19 metaboliza preferentemente fármacos ácidos, incluyendo inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos, antiepilépticos y medicamentos antiplaquetarios (capítulo 4). Cuatro fenotipos clínicos relacionados con la actividad del CYP2C19 (PM, IM, EM y UM) están estrechamente relacionados con biomarcadores genéticos que pueden ayudar a guiar las estrategias de dosificación terapéutica individualizada. El gen que codifica al CYP2C19 es altamente polimórfico, con más de 30 alelos definidos (https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/index_original.htm), sin embargo, sólo cuatro alelos pueden explicar la mayoría de la variabilidad fenotípica, es decir, el alelo *CYP2C19 *2* y **3* no son funcionales, el alelo *CYP2C19 *1* es completamente funcional y el *CYP2C19*17* tiene una función aumentada. Los fenotipos varían desde los PM que tienen dos alelos deficientes, por ejemplo, **2/*3*, **2/*2* o **3/*3*, hasta los UM que tienen un aumento de los niveles de expresión hepática de la proteína CYP2C19, debido a los alelos **1/*17* o **17/*17* (véase cuadro 5-2). Es de destacar que la función aumentada del alelo **17* no puede compensar completamente a los alelos no funcionales, y por tanto, la presencia de un alelo **17* en combinación con un alelo no funcional, se consideraría un fenotipo IM (véase cuadro 5-2). El fenotipo PM es más común en asiáticos (~16%) que en europeos y africanos (~2-5%), lo que puede esperarse con base en los patrones de herencia de alelos variantes en las poblaciones, por ejemplo, el alelo no funcional más común, es decir, el *CYP2C19*2*, se observa aproximadamente con el doble de frecuencia en los asiáticos (~30%), en comparación con los africanos y los europeos (~15%), mientras que el alelo **17* con aparente ganancia de la función se observa raramente en asiáticos (<3%), pero con mayor frecuencia en europeos y africanos (16-21%) (véase cuadro 5-1).

Ejemplo: El clopidogrel es un profármaco antiplaquetario del tipo tienopiridina indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos. Los metabolitos activos inhiben de forma selectiva e irreversible la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina (capítulo 34). El clopidogrel se metaboliza en el cuerpo a través de uno de los dos mecanismos principales; aproximadamente 85% de una dosis administrada se hidroliza rápidamente por las esterasas hepáticas a su derivado ácido carboxílico inactivo, mientras que ~15% restante se convierte a través de dos reacciones de oxidación secuenciales mediadas por CYP (predominantemente CYP2C19) al metabolito tiol activo responsable de la actividad antiplaquetaria.

Los polimorfismos genéticos en el gen *CYP2C19* que disminuyen la formación de metabolitos activos y, consecuentemente, reducen la actividad antiplaquetaria del fármaco, están asociados con la variabilidad en la respuesta al clopidogrel. Los portadores de los alelos *CYP2C19*2* de función reducida que toman el clopidogrel tienen un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares, particularmente en el síndrome coronario agudo tratado con intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*); las relaciones de riesgo (HR, *hazard ratios*) son 1.76 para el genotipo **2/*2* y 1.55 para los heterocigotos **2* en comparación con los no portadores. El riesgo asociado con la trombosis del *estent* es aún mayor (HR 3.97 para genotipo **2/*2* y 2.67 para los heterocigotos **2* en comparación con los homocigotos **1*). Sin embargo, para otras indicaciones, por ejemplo, la fibrilación auricular y la enfermedad cerebrovascular, los efectos del alelo *CYP2C19*2* son menos dramáticos. Por tanto, las recomendaciones clínicas actuales del CPIC son específicos para el síndrome coronario agudo con PCI: se recomiendan dosis de inicio estándar en los EM y UM, y el CPIC aconseja el uso de un agente antiplaquetario alternativo, por ejemplo, el prasugrel o el ticagrelor, en los PM y los IM (cuadro 5-2). La etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el clopidogrel recomienda medicamentos antiplaquetarios alternativos para los pacientes que son metabolizadores lentos del clopidogrel.

Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD, *Dihydropyrimidine Dehydrogenase,* codificada por el gen *DPYD*) es el primer y limitante paso de la tasa del catabolismo de la pirimidina, así como una importante vía de eliminación de los agentes de quimioterapia de fluoropirimidina (capítulo 54). Existe una considerable variación

CUADRO 5-2 Recomendaciones de dosificación basada en genes para fármacos seleccionados

Gen	Fármaco	Diplotipo[1]	Fenotipo probable (puntuación de actividad)	Recomendación de dosificación	Fuente de recomendación
CYP2D6					
	Codeína	**1/*1xN, *1/*2xN*	UM (>2.0)	• Analgésico alternativo, por ejemplo, la morfina o no opioides; el incremento de la formación de morfina después de la administración de la codeína, conduce a un mayor riesgo de toxicidad.	CPIC[2]
		**1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *2/*5*	EM (1.0-2.0)	• Dosis inicial estándar.	
		**4/*10, *5/*41*	IM (0.5)	• Dosis inicial estándar; monitorear estrechamente por falta de respuesta analgésica, debido a la reducción de la formación de morfina. Considere analgésicos alternativos, por ejemplo, la morfina o no opioides.	
		**3/*4, *4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6*	PM (0.0)	• Analgésico alternativo, por ejemplo, la morfina o no opioides; una reducción considerable de la formación de morfina después de la administración de la codeína, conduce a un alivio insuficiente del dolor. Evite dosis más altas, debido a que los efectos secundarios centrales no difieren en los PM.	
CYP2C19					
	Clopidogrel	**1/*17, *17/*17* (UM), *y *1/*1* (EM)	UM, EM	• Dosis estándar.	CPIC
		**1/*2, *1/*3, *2/*17*	IM	• Agente antiplaquetario alternativo, por ejemplo, el prasugrel o el ticagrelor.	
		**2/*2, *2/*3, *3/*3*	PM	• Agente antiplaquetario alternativo, por ejemplo, el prasugrel o el ticagrelor.	
DPYD					
	Fluoropirimidinas	**1/*1*	Normal	• Dosis estándar.	CPIC
		**1/*2A, *1/*13, *1/rs67376798A*	Actividad reducida	• Reduzca la dosis inicial 50% y valore según la toxicidad o los resultados de las pruebas farmacocinéticas (si están disponibles).	
		**2A/*2A, *2A/*13, *13/*13, rs67376798A/rs67376798A*	Deficiencia completa	• Diferente agente anticancerígeno, que no contenga fluoropirimidina.	
UGT1A1					
	Irinotecán	**1/*1, *1/*28*	Normal	• Dosis inicial estándar.	
		**28/*28*	Reducido	• Reduzca la dosis inicial, por al menos un nivel de dosis.	Etiqueta de medicamento
				• Dosis >250 mg/m^2: reduzca la dosis de inicio 30% y aumente en respuesta al recuento de neutrófilos. Dosis = 250 mg/m^2: sin ajuste de dosis.	DPWG[3]
	Atazanavir	**1/*1, *1/*36, *36/*36, rs887829 C/C*	Normal	No hay razón para evitar la prescripción del atazanavir. Informe al paciente de los riesgos. Según este genotipo, hay menos de 1 a 20 posibilidades de suspender el atazanavir por la ictericia.	CPIC
		**1/*28, *1/*37, *36/*28, *36/*37, rs887829 C/T, *1/*6*	Intermedio	No hay razón para evitar la prescripción del atazanavir. Informe al paciente de los riesgos. Según este genotipo, hay menos de 1 a 20 posibilidades de suspender el atazanavir por la ictericia.	
		**28/*28, *28/*37, *37/*37, rs887829* T/T (*80/*80), *6/*6	Reducido	Considere un agente alternativo. Con base en este genotipo, existe una probabilidad alta (20-60%) de desarrollar ictericia que dará lugar a la interrupción del atazanavir.	

(*continúa*)

CUADRO 5-2 Recomendaciones de dosificación basada en genes para fármacos seleccionados (*continuación*)

Gen	Fármaco	Diplotipo[1]	Fenotipo probable (puntuación de actividad)	Recomendación de dosificación	Fuente de recomendación
TPMT					
	Tiopurinas	**1/*1*	Normal, actividad alta	• Dosis inicial estándar.	CPIC
		**1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4*	Actividad intermedia	• Comience al 30-70% de la dosis blanco y valore cada 2 a 4 semanas con una estrecha monitorización clínica de la tolerabilidad, por ejemplo, recuentos de glóbulos blancos y pruebas de función hepática.	
		*3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4*	Actividad baja	• Enfermedad maligna: reducción drástica de las dosis de tiopurina, por ejemplo, diez veces administradas tres veces a la semana en lugar de a diario. • Condiciones no malignas: agente inmunosupresor no tiopurínico alternativo.	
Rasgo vinculado a G6PDX		Predicciones de genotipo a fenotipo limitadas a hombres y mujeres homocigóticas.			
	Rasburicasa	*B, A*	Normal	• Dosis estándar.	Etiqueta de medicamento/CPIC
		A-, Mediterránea, Cantón	Deficiente	• Agente alternativo, por ejemplo, el alopurinol: la rasburicasa está contraindicado en los pacientes con deficiencia de la G6PD.	
		Variable	Riesgo desconocido de anemia hemolítica	• La actividad de la enzima debe medirse para determinar el estado de la G6PD. Una alternativa es el alopurinol.	
SLCO1B1					
	Sinvastatina 40 mg	**1a/*1a, *1a/*1b, *1b/*1b*	Actividad normal	• Dosis estándar.	CPIC
		**1a/*5, *1a/*15, *1a/*17, *1b/*5, *1b/*15, *1b/*17*	Actividad intermedia	• Prescriba una dosis más baja o considere una estatina alternativa, por ejemplo, la pravastatina o la rosuvastatina; considere el monitoreo rutinario de CK.	
		**5/*5, *5/*15, *5/*17, *15/*15, *15/*17, *17/*17*	Actividad baja	• Prescriba una dosis más baja o considere una estatina alternativa, por ejemplo, la pravastatina o la rosuvastatina; considere el monitoreo rutinario de CK.	
HLA					
	Abacavir	*Otro/*Otro	Negativo	• Dosis estándar.	CPIC
		**Otro/*57:01, *57:01/*57:01*	Positivo	• Agente alternativo: el abacavir está contraindicado en pacientes HLA-B*57:01 positivos.	
IFNL3					
	PEG-IFN-α/RBV	rs12979860/rs12979860	Favorable	• PEG-IFN-α/RBV: Considere las tasas de curación antes de iniciar el régimen; ~70% de posibilidades de SVR[4] después de 48 semanas de terapia. • Combinación de PEG-IFN-α/RBV + inhibidor de proteasa: régimen recomendado; ~90% de probabilidad de SVR después de 24-48 semanas de terapia, con un 80-90% de posibilidades de acortar la duración de la terapia.	CPIC
		Referencia/referencia o referencia/ rs12979860	Desfavorable	• PEG-IFN-α/RBV: Considere las tasas de curación antes de iniciar el régimen; ~30% de posibilidades de SVR después de 48 semanas de terapia. • Combinación de PEG-IFN-α/RBV + inhibidor de proteasa: considere las tasas de curación antes de iniciar el régimen; ~60% de posibilidades de SVR después de 24-48 semanas de terapia, con un 50% de posibilidades de acortar la duración de la terapia.	

(*continúa*)

CUADRO 5-2 Recomendaciones de dosificación basada en genes para fármacos seleccionados (*continuación*)

Gen	Fármaco	Diplotipo[1]	Fenotipo probable (puntuación de actividad)	Recomendación de dosificación	Fuente de recomendación
CYP2C9, VKORC1					
	Warfarina	**1/*1, *1/*2*, *2/*2, *2/*3, *1/*3, *3/*3, 1639GG, 1639GA, 1639AA	Varios	• Aplique un algoritmo de dosificación validado, por ejemplo, www.warfarindosing.org (o IWPC[5]) para una proporción internacional normalizada (2-3), o el cuadro de dosificación aprobado por la FDA según el etiquetado del fabricante.	CPIC

[1] Los diplotipos se muestran como los dos miembros de un par de cromosomas, por ejemplo, **1/*1* indica que ambos cromosomas contienen el alelo **1* para ese gen, mientras que **1/*17* denota un heterocigoto con un alelo **1* y un alelo **17*.

[2] CPIC: Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica: las recomendaciones completas de medicamentos específicos están disponibles en línea en http://www.pharmgkb.org/page/cpic.

[3] DPWG (*dutch pharmacogenetics working group*): Grupo de trabajo de farmacogenética holandesa: las recomendaciones completas de medicamentos específicos están disponibles en línea https://www.pharmgkb.org/page/dpwg.

[4] SVR (*sustained viral response*): respuesta viral sostenida.

[5] IWPG (*international warfarin pharmacogenetics consortium*): Consorcio internacional de farmacogenética de la warfarina.

intergrupal e intragrupal en la actividad de la enzima DPD. Muchos de los alelos identificados en el gen *DPYD* son demasiado raros para caracterizarlos suficientemente o han mostrado asociaciones conflictivas con la actividad de la DPD. Se identificaron tres alelos no funcionales, es decir, *DPYD*2A*, **13* y *rs67376798*. Estas tres variantes son raras; sin embargo, el alelo **2A* es el más comúnmente observado y, a menudo, es la única variante probada en plataformas de genotipado comercial (véase Registro de Pruebas Genéticas de los Institutos Nacionales de la Salud, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C2720286/ o http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/CN077983/). Las frecuencias del alelo **2A* varían de menos de 0.005 en la mayoría de las poblaciones europeas, africanas y asiáticas al 3.5% en una población sueca (véase cuadro 5-1).

Ejemplo: Tres fármacos fluoropirimidina se usan clínicamente, es decir, el 5-fluorouracilo (5-FU), la capecitabina y el tegafur (sólo aprobado en Europa). El 5-FU es el compuesto farmacológicamente activo de cada medicamento, y todos están aprobados para tratar tumores sólidos, incluido el cáncer colorrectal y de mama (capítulo 54). El 5-FU debe administrarse por vía intravenosa, mientras que la capecitabina y el tegafur, son profármacos orales que se convierten rápidamente en 5-FU en el cuerpo. Sólo 1-3% de una dosis administrada del profármaco se convierte en metabolitos citotóxicos activos, es decir, la 5-fluorouridina 5′-monofosfato (5-FUMP, *5-fluorouridine 5′-monophosphate*) y 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (5–FdUMP, *5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-monophosphate*), que se dirigen eficazmente a las células cancerosas que se dividen rápidamente e inhiben la síntesis del DNA. La mayor parte de una dosis administrada (~80%) se somete al catabolismo de pirimidina a través de la DPD y se excreta en la orina. La deficiencia parcial o completa de la DPD puede conducir a una reducción dramática del aclaramiento del 5-FU, niveles incrementados de metabolitos tóxicos 5-FUMP y 5-FdUMP, y en consecuencia un mayor riesgo de toxicidades severas por dosis dependientes de la fluoropirimidina, por ejemplo, la mielosupresión, la mucositis, la neurotoxicidad, el síndrome de manos y pies y la diarrea. En un reciente estudio de dosificación dirigido al genotipo de más de 1 600 pacientes tratados con quimioterapia basada en la fluoropirimidina, incluidos 18 portadores de *DPYD*2A* que fueron tratados con el 50% de la dosis normal, la incidencia de toxicidad severa se redujo significativamente del 73 (controles históricos) al 28%. Las recomendaciones del CPIC para los regímenes terapéuticos se muestran en el cuadro 5-2.

ENZIMAS DE FASE II

Como se describe en el capítulo 4, las reacciones de biotransformación enzimática de fase II normalmente conjugan moléculas endógenas, por ejemplo, el ácido sulfúrico, el ácido glucurónico y el ácido acético, en una amplia variedad de sustratos con el fin de mejorar su eliminación del cuerpo. Consecuentemente, las enzimas polimórficas de fase II pueden disminuir la eliminación del fármaco y aumentar los riesgos de toxicidad. En esta sección, describimos los ejemplos clave de enzimas polimórficas de fase II y las consecuencias farmacológicas para prescripciones seleccionadas de fármacos.

Uridina 5′- difosfoglucuronosil transferasa 1 (UGT1A1)

La enzima uridina 5′-difosfo (UDP, *uridine 5′-diphospho*) glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), codificada por el gen *UGT1A1*, conjuga el ácido glucurónico con pequeñas moléculas lipofílicas, por ejemplo, la bilirrubina y una amplia variedad de sustratos terapéuticos de fármacos para que puedan excretarse más fácilmente con la bilis (capítulo 4). El *locus* del gen *UGT1A1* tiene más de 30 alelos definidos, algunos de los cuales conducen a la función UGT1A1 reducida o completamente abolida. Los polimorfismos de mayor función reducida dentro del *locus* del gen *UGT1A1* son bastante raros; sin embargo, el alelo **28* es común en tres grupos étnicos principales (cuadro 5-1). Aproximadamente 10% de las poblaciones europeas son portadores homocigotos del alelo **28*, es decir, el genotipo *UGT1A1 *28/*28*, y se reconoce clínicamente que tienen el síndrome de Gilbert. El alelo **28* se caracteriza por un TA adicional que se repite en la región proximal promotora y se asocia con una expresión reducida de la enzima UGT1A1. Clínicamente, el síndrome de Gilbert es generalmente benigno; sin embargo, las personas afectadas pueden tener 60-70% de aumento en los niveles de bilirrubina no conjugada circulante debido a una reducción ~30% en la actividad de la UGT1A1. Los individuos con el genotipo *UGT1A1 *28/*28* tienen, por tanto, un mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos con los sustratos del fármaco UGT1A1 debido a la reducción de la eliminación biliar.

Ejemplo: El irinotecán es un profármaco inhibidor de la topoisomerasa I y está indicado como quimioterapia de primera línea en combinación con el 5-FU y la leucovorina para el tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto (capítulo 54). El irinotecán es hidrolizado por las enzimas hepáticas carboxilesterasas a su metabolito citotóxico, SN-38, que inhibe la topoisomerasa I y finalmente conduce a la terminación de la replicación del DNA y la muerte celular. El metabolito activo SN-38 es responsable de la mayoría de las acciones terapéuticas, así como de la limitación de la dosis por toxicidad gastrointestinal y de la médula ósea.

La inactivación del SN-38 ocurre a través de la enzima UGT1A1 polimórfica, y los portadores de los polimorfismos *UGT1A1*6* y *UGT1A1*28* están consecuentemente en mayor riesgo de toxicidades severas con amenaza para la vida, por ejemplo, la neutropenia y la diarrea, debido a la disminución del aclaramiento del metabolito SN-38.

Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)

La tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT, *thiopurine S-methyltransferase*) une covalentemente un grupo metilo a compuestos sulfhidrilo aromáticos y heterocíclicos, y es responsable de la desactivación farmacológica de los medicamentos tiopurinas (capítulo 4). Los polimorfismos genéticos en el gen que codifica TPMT pueden conducir a tres fenotipos de actividad clínica de TPMT, es decir, la actividad alta, la intermedia y la baja, las cuales están asociadas con diferentes tasas de inactivación de los fármacos tiopurina y riesgos modificados por toxicidad. Mientras que la mayoría (86-97%) de la población hereda dos alelos funcionales *TPMT* y tiene una alta actividad TPMT, alrededor de 10% de los europeos y africanos heredan sólo un alelo funcional, y se considera que tienen actividad intermedia. Además, alrededor de 0.3% de los europeos heredan dos alelos defectuosos y tienen una actividad TPMT muy baja o nula (cuadro 5-1). Más de 90% de la variabilidad fenotípica de TPMT en poblaciones se puede justificar con sólo tres mutaciones puntuales definidas por cuatro alelos no funcionales, es decir, *TPMT *2, *3A, *3B* y **3C* (cuadro 5-2). La mayoría de las plataformas comerciales de genotipado prueban estos cuatro biomarcadores genéticos comunes y, por tanto, son capaces de identificar individuos con actividad reducida de TPMT.

Ejemplo: Tres medicamentos de tiopurina se usan clínicamente, es decir, la azatioprina, el 6-mercaptopurina (6-MP, *6-mercaptopurine*) y la 6-tioguanina (6-TG, *6-thioguanine*). Todos comparten vías metabólicas similares y farmacología. La azatioprina (un profármaco de 6-MP) y la 6-MP se usan para tratar trastornos inmunológicos, mientras que la 6-MP y la 6-TG son importantes agentes contra el cáncer (capítulo 54). La 6-MP y la 6-TG pueden activarse por la vía de rescate de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRTasa) para formar los nucleótidos de la 6-tioguanina (TGN, *6-thioguanine nucleotides*), que son responsables de la mayoría de la eficacia terapéutica, así como de la toxicidad de la médula ósea. Alternativamente, la 6-MP y la 6-TG pueden ser inactivadas por enzimas tales como la TPMT polimórfica y la xantina oxidasa, dejando menos sustrato disponible para ser activado por la HGPRTasa. El gen *TPMT* es un determinante principal del metabolismo de la tiopurina y exposición a los metabolitos citotóxicos de la 6-TGN y se vincula con las toxicidades relacionadas con la tiopurina. Véase el cuadro 5-2 para las estrategias de dosificación recomendadas. Estudios recientes de la GWA también han implicado variantes en la enzima NUDT15, la cual cataliza la hidrólisis de los nucleótidos difosfatos, asociado a la intolerancia a la tiopurina en niños de Japón, Singapur y Guatemala.

OTRAS ENZIMAS

G6PD

La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose 6-phosphate dehydrogenase*) es el primer paso limitante de la vía de la pentosa fosfato, y proporciona una cantidad significativa de NADPH reducido en el cuerpo. En los glóbulos rojos (RBC, *red blood cells*), donde las mitocondrias están ausentes, la G6PD es la fuente exclusiva de NADPH y el glutatión reducido, que desempeñan una función crítica en la prevención del daño oxidativo. En condiciones normales, la G6PD en los RBC es capaz de desintoxicar especies de oxígeno inestables, mientras trabaja con sólo 2% de su capacidad teórica. Después de la exposición a estresores oxidativos exógenos, por ejemplo, la infección, las habas y ciertos fármacos terapéuticos, la actividad de la G6PD en los glóbulos rojos incrementa proporcionalmente para satisfacer las demandas de NADPH y, en última instancia, para proteger a la hemoglobina de la oxidación. Los individuos con deficiencia de la G6PD, definida con menos del 60% de actividad enzimática, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (cuadro 5-3), tienen un mayor riesgo de destrucción anormal de los RBC, es decir, la hemólisis, debido a la reducción de la capacidad antioxidante bajo presiones oxidativas.

El gen que codifica la enzima G6PD se encuentra en el cromosoma X y es altamente polimórfico, con más de 180 variantes genéticas identificadas que dan como resultado una deficiencia de la enzima. Más del 90% de las variantes son sustituciones de una sola base en la región de codificación, que producen cambios de aminoácidos, que dan como resultado proteínas inestables con actividad enzimática reducida. Como con la mayoría de los rasgos ligados al cromosoma X, los hombres con un cromosoma X de referencia y las mujeres con dos cromosomas X de referencia tendrán una actividad de la G6PD "normal" equivalente. De forma similar, los varones hemicigóticos deficientes (con una copia deficiente del gen *G6PD* en su cromosoma X único) y las mujeres homocigóticas deficientes (con dos copias deficientes) expresan fenotipos de activi-

CUADRO 5-3 Clasificación de la deficiencia de la G6PD (grupo de trabajo de la WHO, 1989)

Clase de la Organización Mundial de la Salud (WHO)	Nivel de deficiencia	Actividad enzimática	Fenotipo clínico
I	Severa	< 10%	Anemia hemolítica crónica (no esferocítica)
II	Severa	< 10%	Riesgo de anemia hemolítica aguda; hemólisis intermitente
III	Moderada	10-60%	Riesgo de anemia hemolítica aguda; hemólisis con estresores
IV	Ninguna	60-150%	Normal
V	Ninguna	> 150%	Actividad aumentada

dad reducida (cuadro 5-1). Sin embargo, para las mujeres heterocigóticas (con un alelo deficiente y un alelo normal), las predicciones de genotipo a fenotipo son menos confiables debido al mosaicismo del cromosoma X, es decir, donde un cromosoma X en cada célula femenina se inactiva aleatoriamente, lo que conduce a una actividad de la G6PD que puede ir desde completamente funcional a severamente deficiente. Por tanto, las estimaciones del fenotipo de actividad enzimática de la G6PD para mujeres heterocigóticas pueden mejorarse con la prueba de actividad de la G6PD complementaria.

La deficiencia de la enzima G6PD afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo, y la Organización Mundial de la Salud ha categorizado la actividad de la G6PD en cinco clases (cuadro 5-3). La mayoría de los genotipos polimórficos deficientes de la *G6PD* están asociados con la clase II por deficiencia severa (<10% de actividad enzimática) y la clase III por deficiencia moderada (10-60% de actividad enzimática). La mayoría de los individuos con alelos de función reducida de la *G6PD,* tienen ascendencias en áreas geográficas del mundo, correspondientes a zonas con alta prevalencia de la malaria. Los alelos polimórficos ganaron en frecuencia en el tiempo debido a que ofrecían algún beneficio contra la muerte por malaria. La frecuencia estimada de deficiencia de la G6PD es de aproximadamente 8% en países con malaria endémica, con el alelo más leve *G6PD-A* (–) prevalente en África, y el alelo *G6PD*-mediterránea más severo, extendido a lo largo de Asia occidental (Arabia Saudita y de Turquía a India). Hay una distribución mucho más heterogénea de alelos variantes en Asia Oriental y Asia Pacífico, lo que complica las predicciones de riesgo de la G6PD; sin embargo, las formas identificadas con mayor frecuencia en Asia incluyen los alelos de clase II más severos, por ejemplo, la Mediterránea, el Kaiping y el Cantón, así como algunos alelos de clase III, por ejemplo, el Mahidol, China-5 y Gaohe (cuadro 5-1).

Ejemplo: La rasburicasa, una enzima recombinante de uratooxidasa, se indica para el tratamiento inicial de los niveles altos de ácido úrico en pacientes con cáncer, que reciben quimioterapia. La rasburicasa alivia la carga de ácido úrico que a menudo acompaña a los tratamientos de lisis tumoral, convirtiendo el ácido úrico en alantoína, una molécula más soluble y fácil de excretar. Durante la conversión enzimática del ácido úrico a alantoína, se forma peróxido de hidrógeno, un oxidante altamente reactivo. El glutatión debe reducir al peróxido de hidrógeno para evitar la formación de radicales libres y el daño oxidativo. Las personas con deficiencia de la G6PD que reciben terapia con rasburicasa tienen un riesgo mucho mayor de anemia hemolítica grave y metahemoglobinemia. El fabricante recomienda que los pacientes de alto riesgo (individuos de ascendencia africana o mediterránea) sean evaluados antes del inicio de la terapia, y que no se use la rasburicasa en pacientes con deficiencia de la G6PD (cuadro 5-2).

VARIACIONES GENÉTICAS EN LOS TRANSPORTADORES

Los transportadores de la membrana plasmática, ubicados en las células epiteliales de muchos tejidos, por ejemplo, las membranas intestinales, renales y hepáticas, median la captación selectiva y la salida de compuestos endógenos y xenobióticos, incluyendo muchos productos farmacológicos. Los transportadores, que a menudo trabajan en concierto con las enzimas metabolizadoras de fármacos, desempeñan una función importante en la determinación de las concentraciones plasmáticas y tisulares de los medicamentos y sus metabolitos. Las diferencias genéticas en los genes del transportador pueden alterar drásticamente la disposición y la respuesta del fármaco y, por tanto, pueden incrementar el riesgo de toxicidad. En esta sección, se describe un ejemplo clave de un transportador de captación polimórfica y su impacto farmacológico sobre la toxicidad de las estatinas.

TRANSPORTADOR DE ANIÓN ORGÁNICO (OATP1B1)

El transportador OATP1B1 (codificado por el gen *SLCO1B1*) está ubicado en la membrana sinusoidal (en contacto con la sangre) de los hepatocitos, y es responsable de la captación hepática de fármacos, principalmente ácidos débiles y compuestos endógenos, por ejemplo, las estatinas, el metotrexato y la bilirrubina. Se han identificado más de 40 variantes no sinónimas (nsSNP) en este transportador, algunas de las cuales tienen como resultado una menor función transportadora. Se ha demostrado que un polimorfismo de función reducida común, el rs4149056, reduce el transporte de sustratos de OATP1B1 *in vitro*, así como altera la farmacocinética y los resultados clínicos *in vivo*. La variante da como resultado un cambio de aminoácido, Val174Ala, y se asocia con una expresión de membrana reducida, probablemente como resultado de la capacidad de tráfico deteriorada. El alelo **5* es relativamente raro (rs4149056 solo; ~1%), pero varios alelos de función reducida (**15* y **17*; haplotipos que contienen rs4149056) son comunes en la mayoría de las poblaciones europeas y asiáticas (entre 5 y 15%) (cuadro 5-1).

Ejemplo: Los inhibidores de la HMG-coenzima A (CoA, *coenzyme A*) reductasa (estatinas) son medicamentos altamente efectivos que se prescriben ampliamente para reducir los lípidos séricos, para la prevención de eventos cardiovasculares (capítulo 35). Actualmente, siete estatinas en uso son generalmente seguras y bien toleradas, pero la toxicidad del músculo esquelético puede limitar su uso. Los factores de riesgo conocidos incluyen: altas dosis de estatinas, interacciones medicamentosas, edad avanzada y comorbilidades metabólicas. Además, la variante común, rs4149056 en *SLCO1B1*, aumenta la exposición sistémica de la simvastatina (incremento de 221% en el área bajo la curva en el plasma para pacientes homocigóticos para la variante rs4149056, por ejemplo, *SLCO1B1*5/*5; *5/[*15 o *17]* o [*5 o *17]/[*15 o *17]) y se identificó que tenía la asociación única más fuerte con la miopatía inducida por la simvastatina en un análisis de la GWA. Para las personas que reciben la simvastatina con función OATP1B1 reducida (al menos un alelo no funcional), el CPIC recomienda una dosis más baja de simvastatina o una estatina alternativa (cuadro 5-2).

PROTEÍNA DE RESISTENCIA AL CÁNCER DE MAMA (BCRP, *ABCG2*)

La BCRP (codificada por el gen *ABCG2*), un transportador de eflujo en la superfamilia de casete de unión a ATP (ABC, *ATP binding cassette*), se localiza en las células epiteliales del riñón, el hígado y el intestino, así como en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica. Estudios recientes han implicado una variante de función reducida en el *ABCG2*, que codifica un cambio de aminoácido de glutamina a lisina, en la posición 141 de la proteína (rs2231142), como un determinante de la farmacocinética, la respuesta y la toxicidad de varios fármacos. La variante tiene una baja frecuencia en individuos de ascendencia africana, pero se encuentra a una frecuencia alélica de alrededor de 30% en asiáticos orientales, inclui-

dos el chino y el japonés. Notablemente, la variante se ha asociado con cambios en la respuesta al inhibidor de la xantina oxidasa, el alopurinol y la estatina rosuvastatina. Además, la variante se ha asociado con la toxicidad de varios medicamentos contra el cáncer. Debido a su alta frecuencia de alelos, particularmente en poblaciones asiáticas, y al hecho de que el transportador es un factor determinante de la farmacocinética de muchos fármacos, es probable que esta variante sea cada vez más importante en la medicina de precisión.

VARIACIONES GENÉTICAS EN LA FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Las predisposiciones genéticas a la respuesta y toxicidad del fármaco no se limitan a genes relacionados con procesos farmacocinéticos, por ejemplo, las enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos. Las fuentes genéticas de variación adicional pueden incluir genes implicados en los procesos farmacodinámicos tales como receptores de medicamentos y objetivos fármacológicos. Por ejemplo, un polimorfismo en los *loci* HLA se asocia con una predisposición a la toxicidad del fármaco.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS

Las reacciones de hipersensibilidad a diversos medicamentos pueden variar desde erupciones leves a toxicidades cutáneas graves. Las reacciones de hipersensibilidad más graves son la lesión hepática, la necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrosis*) y el síndrome de Stenvens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*), en el que los medicamentos o sus metabolitos forman antígenos. Las clases de fármacos asociados con reacciones de hipersensibilidad incluyen a las sulfonamidas, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), los antibióticos, los esteroides, los agentes antiepilépticos y el metotrexato.

Las reacciones de hipersensibilidad tienen diferentes tasas de prevalencia en distintas poblaciones raciales y étnicas. Por ejemplo, las toxicidades cutáneas inducidas por la carbamazepina tienen una mayor prevalencia en las poblaciones de Asia oriental. Las reacciones de hipersensibilidad basadas en poblaciones se han atribuido a polimorfismos genéticos en el sistema HLA que forman parte de la familia de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) (véase también capítulo 55). De las diversas formas de los HLA, los polimorfismos *HLA-B*, *HLA-DQ* y *HLA-DR* se han asociado con muchas reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos, incluyendo las reacciones al alopurinol, la carbamazepina, el abacavir y la flucloxacilina (cuadro 5-4).

Muchos polimorfismos *HLA-B* se han caracterizado y tienen frecuencias de alelos variables según la población racial y étnica. Un polimorfismo en *HLA-B* puede dar como resultado sitios de unión al antígeno alterados en la molécula HLA, que a su vez puede reconocer diferentes péptidos. El reconocimiento selectivo de péptidos particulares unidos a un fármaco por algunos productos del polimorfismo *HLA-B* ocasiona reacciones de hipersensibilidad a fármacos selectivos para la población.

Ejemplo 1: El abacavir, un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa, utilizado en el tratamiento del VIH, se asocia con las reacciones de hipersensibilidad en la piel, particularmente SJS, el cual durante muchos años parecía ser idiosincrático, es decir, de mecanismo desconocido. Aunque el péptido unido al fármaco implicado en la hipersensibilidad al abacavir no se ha aislado o identificado, parece interactuar de forma algo específica con el producto de *HLA-B*57:01*, un polimorfismo *HLA-B*, que se encuentra con mayor frecuencia en poblaciones europeas (cuadro 5-1). Otros polimorfismos *HLA-B* no están asociados con reacciones de hipersensibilidad inducidas por el abacavir. Sin embargo, es notable que el *HLA-B*57:01*, aunque es necesario para SJS o asociado a TEN con el abacavir, no es suficiente. Es decir, muchas personas con el polimorfismo no son afectadas por la reacción de hipersensibilidad. Esta falta de especificidad no se comprende y claramente amerita un estudio posterior.

Se conoce que las reacciones de hipersensibilidad al abacavir varían con frecuencia entre los grupos étnicos, de acuerdo con las frecuencias poblacionales del alelo *HLA-B*57:01*. Como profármaco, el abacavir se activa a carbovir trifosfato, una molécula reactiva que puede estar involucrada en la inmunogenicidad del abacavir. Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por el abacavir probablemente estén mediadas por la activación de las células T citotóxicas CD8. De hecho, hay una mayor abundancia de células T CD8 en la piel de pacientes con reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Los experimentos que demuestran que las células T CD8 positivas pueden ser estimuladas por líneas celulares linfoblastoides que expresan *HLA-B*57:01*, pero no *HLA-B*57:02* o *HLA-B*58:01*, sugieren que la proteína HLA-B*57:01 puede reconocer y unirse a un péptido asociado al abacavir, que no es reconocido por los otros polimorfismos. Alternativamente, el complejo, producto del gen *HLA-B*57:01* puede presentar el péptido de unión al ligando en la superficie celular con una configuración estructuralmente diferente, que es reconocida por las células T citotóxicas.

Debido a la importancia del abacavir en la terapéutica, las pruebas genéticas del biomarcador *HLA-B*57:01* asociado a la hipersen-

CUADRO 5-4 Polimorfismos en genes HLA asociados con el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o lesión hepática inducida por fármacos

Variante de gen *HLA*	Fármaco y efectos adversos
*HLA-B*57:01*	Toxicidad cutánea inducida por abacavir
*HLA-B*58:01*	Toxicidad cutánea inducida por alopurinol
Haplotipo *HLA-DRB1*15:01, DRB5*01:01, DQB1*06:02*	Daño hepático inducido por amoxicilina-clavulanato
*HLA-B*15:02*	Toxicidad cutánea inducida por carbamazepina
*HLA-B*57:01*	Daño hepático inducido por la flucloxacilina
*HLA-DQB1*06, *02, HLA-DRB1*15, *07*	Diversos fármacos, análisis de subgrupos para colestasis u otros tipos de lesión hepática
*HLA-DRB1*07, HLA-DQA1*02*	Ximelagatrán, aumento del ALT

ALT (*alanine transaminase*): alanina transaminasa.

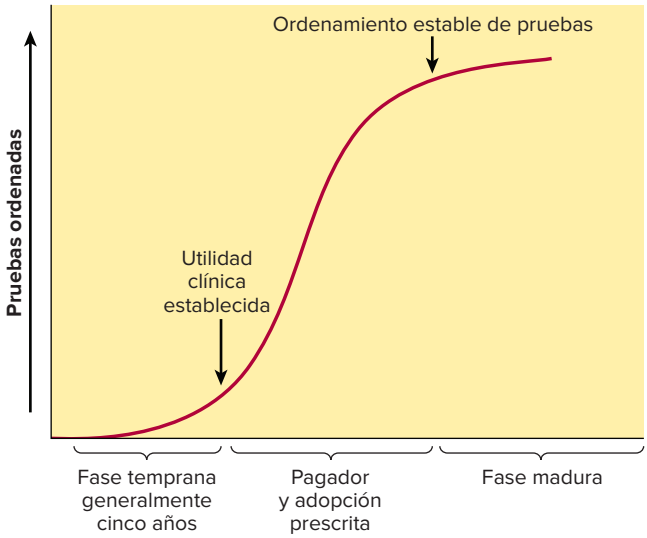


FIGURA 5-1 Incremento del uso de pruebas de variantes genéticas del metabolismo de fármacos en el tiempo. La adopción de pruebas en medicina clínica generalmente se somete a tres fases. La prueba para *HLA-B*5701* fue rápidamente adoptada. (Adaptado con permiso de Lai-Goldman M, Faruki H: Abacavir hypersensitivity: A model system for pharmacogenetic test adoption. *Genet Med* 2008;10:874. Copyright 2008, Macmillan Publishers Ltd.)

sibilidad al abacavir se han incorporado rápidamente a la práctica clínica, mucho más rápido que las pruebas genéticas típicas (figura 5-1). Las recomendaciones del CPIC basadas en los resultados del genotipado se muestran en el cuadro 5-2.

Ejemplo 2: Las reacciones de hipersensibilidad a la **flucloxacilina** pueden conducir a la toxicidad hepática inducida por fármacos. En particular, en 51 casos de hepatotoxicidad por flucloxacilina, se identificó una asociación altamente significativa con un polimorfismo relacionado con el *HLA-B*57:01* (figura 5-2). Los polimorfismos HLA también contribuyen a la lesión hepática de otros fármacos (cuadro 5 4). Por ejemplo, la reacción al anticoagulante ximelagatrán está asociada con un alelo *HLA-DRB1*07:01*. Varios medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, como la isoniazida, la rifampicina y el etambutol, también causan daño hepático, que parece estar relacionado con los polimorfismos HLA.

IFNL3 (IL-28B)

El interferón lambda-3 (IFN-λ3, también conocido como interleucina-28B), codificado por el gen *IFNL3 (*o *IL28B)*, pertenece a la familia de las citocinas IFN-λ de tipo III. Los IFN tipo III comparten muchos efectos terapéuticos con IFN de tipo I, por ejemplo, IFN-α (capítulo 55), como ser inducidos directamente por virus y actuar a través de rutas de transducción de señales JAK-STAT *(janus-kinases-signal transducer and activator of transcription proteins)* (a través de distintos complejos de señalización de receptores heterodiméricos) para producir actividad antiviral en las células. Los IFN tipo III desempeñan una función en la infección por el virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*). Las variantes genéticas cercanas al gen *IFNL3* se asociaron de forma más significativa con la respuesta al tratamiento del HCV frente al IFN-α pegilado (PEG-IFN-α), en combinación con la ribavirina (RBV, *ribavirin*). Se observaron tasas de curación aproximadamente dos veces mayores en pacientes con un genotipo favorable. Aunque el mecanismo subyacente a esta asociación aún no se ha dilucidado por completo, se considera a la variante rs12979860 cerca de *IFNL3*, el predictor de referencia más fuerte de una cura para pacientes con HCV-1 que reciben

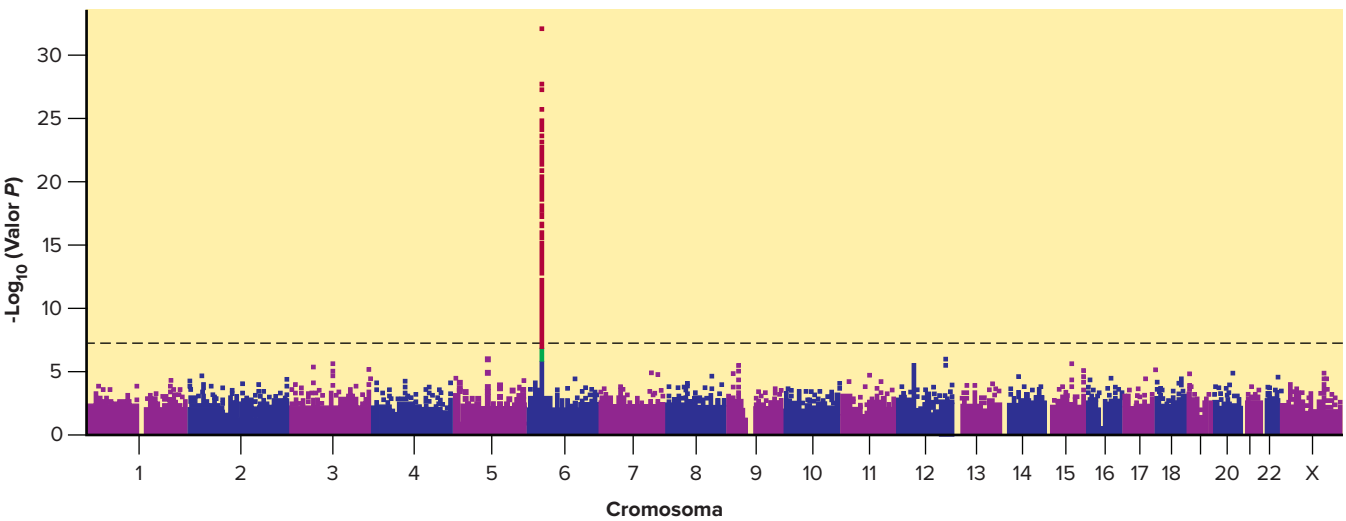


FIGURA 5-2 Resultados de un estudio de daño hepático inducido por el fármaco flucloxacilina. Cada punto representa un SNP en un análisis de genoma completo. El eje *x* representa la posición del SNP en los cromosomas. El eje *y* representa la magnitud de la asociación de cada SNP con el daño hepático (valor *P* de tendencia de Cochran-Armitage) en un estudio de casos y controles que incluyó 51 casos de lesiones hepáticas y 282 controles de población. El alto pico de señal en el cromosoma 6 se encuentra en la región MHC e indica una asociación muy fuerte de la lesión con ese SNP. La línea discontinua horizontal representa el nivel mínimo comúnmente aceptado para la significancia en este tipo de estudio. (Reproducido, con autorización, de Daly AK, *et al*. *HLA-B*5701* genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816. Copyright 2009, Macmillan Publishers Ltd.)

PEG-IFN-α/RBV. El alelo favorable, la variante rs12979860, se hereda con mayor frecuencia en los asiáticos (~90%) y con menor frecuencia en los africanos (cuadro 5-1). Esta distribución de frecuencias es notablemente similar a las tasas de respuesta al tratamiento con HCV PEG-IFN-α/RBV entre los tres grupos étnicos.

Interferón pegilado con ribavirina: El HCV crónico afecta a 160 millones de personas en el mundo y es una de las principales causas de cirrosis hepática y cáncer de hígado. El objetivo de la terapia antiviral del HCV es resolver la infección, definida clínicamente como el logro de la respuesta virológica sostenida (SVR, *sustained virologic response*), es decir, ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid)* del HCV indetectable medido 6 meses después del tratamiento final. Para pacientes que reciben los regímenes de PEG-IFN-α/RBV, que se asocian con muchos efectos secundarios y respuesta deficiente, las decisiones clínicas de iniciar la terapia se basan en gran medida en la probabilidad de la SVR. Los predictores de la SVR incluyen factores virales, así como factores del paciente. Además, los europeos homocigotos para el genotipo favorable (*IFNL3 rs12979860/rs12979860*; SVR: 69%) son más propensos a lograr la SVR en comparación con el genotipo desfavorable (*IFNL3 referencia/referencia* o *referencia/rs12979860*; SVR: 33 y 27%, respectivamente), y se observan tasas similares en pacientes africanos. Las guías según el CPIC se muestran en el cuadro 5-2.

EFECTOS POLIGÉNICOS

En los ejemplos anteriores, se describen variaciones dentro de los *loci* de un solo gen, que se asocian significativamente con la respuesta alterada al fármaco o toxicidad. Sin embargo, se espera que las influencias poligénicas, es decir, el efecto combinatorio de múltiples genes en la respuesta al fármaco, puedan describir con mayor precisión las diferencias individuales con respecto a los resultados clínicos. A medida que crece la evidencia, la vinculación de los biomarcadores farmacogenéticos recientemente descubiertos con la respuesta terapéutica o los resultados adversos, potencia adecuadamente los estudios clínicos que consideran que el impacto de los genes recién descubiertos en el contexto de los biomarcadores genéticos previamente establecidos, es esencial para formular recomendaciones clínicas sólidas.

Esto está mejor ejemplificado por la warfarina, donde los efectos de dos genes, el *CYP2C9* y el *VKORC1*, en el requerimiento de dosis han sido claramente definidos.

CYP2C9 Y VKORC1

La CYP2C9 es una enzima metabolizadora de fármacos de fase I que actúa principalmente en medicamentos ácidos, incluidos la *S*-warfarina, la fenitoína y los NSAID (capítulo 4). El gen que codifica a la CYP2C9 es altamente polimórfico, con más de 50 alelos definidos https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/index_original.htm. Sin embargo, gran parte de la variabilidad en el aclaramiento metabólico de los sustratos de CYP2C9 puede explicarse con sólo dos alelos bien estudiados, el *CYP2C9**2* y **3*. El alelo *CYP2C9**2* codifica un cambio de aminoácido (Arg144Cys) localizado en la superficie externa de la enzima CYP2C9, que afecta la interacción con la P450 oxidorreductasa microsomal y conduce a un metabolismo reducido de los sustratos de la CYP2C9, incluida una reducción de 30-40% en el metabolismo de la *S*-warfarina. El alelo *CYP2C9**3* codifica un cambio de aminoácido (Ile359Leu) en el interior de la enzima, que da como resultado una afinidad reducida para muchos sustratos de CYP2C9 y una reducción más marcada (80-90%) en el metabolismo de *S*-warfarina. Ambos alelos **2* y **3* son más comunes en las poblaciones europeas en comparación con las poblaciones africanas y asiáticas (7-13% *vs.* <5%, respectivamente) y por tanto son más útiles para explicar la variabilidad del *CYP2C9* en los europeos (cuadro 5-1). Los alelos de función reducida adicional, por ejemplo, *CYP2C9*5*, **6*, **8* y **11*, ocurren con mayor frecuencia en poblaciones africanas, y a medida que se acumula evidencia, su inclusión en pruebas genéticas puede mejorar nuestra capacidad para explicar la variabilidad de la warfarina en los africanos.

La subunidad 1 del complejo vitamina K de la epóxido reductasa (VKORC1), codificada por el gen *VKORC1*, es el objetivo de la warfarina anticoagulante y una enzima clave en el proceso de reciclaje de la vitamina K (capítulo 34, figura 34-6). La vitamina K activada es un cofactor esencial para la activación de los factores de coagulación sanguínea II, VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes endógenas C y S. Las variantes genéticas raras en la región codificante de *VKORC1* pueden provocar trastornos hemorrágicos, por ejemplo, deficiencias múltiples del factor de coagulación tipo 2A o resistencia a la warfarina. Un polimorfismo común en todas las etnias principales se encuentra en un sitio de unión al factor de transcripción, *VKORC1*-1639G>A, que produce una expresión reducida de *VKORC1* en el hígado. Las consecuencias más importantes del polimorfismo *VKORC1* son el aumento de la sensibilidad a la warfarina (discutido más abajo). El polimorfismo *VKORC1*-1639G> A ocurre con mayor frecuencia en poblaciones asiáticas (~90%) y menos frecuentemente en africanos (~10%), lo que explica, en parte, la diferencia en los requisitos de dosificación entre los principales grupos étnicos (cuadro 5-1).

Ejemplo: La warfarina, un antagonista de la vitamina K, es el anticoagulante oral más antiguo y más recetado en todo el mundo. Dentro de un estrecho rango terapéutico, la warfarina es altamente efectiva para la prevención y tratamiento de trastornos tromboembólicos (capítulo 34). Sin embargo, las diferencias entre los pacientes en los requerimientos de dosificación (hasta 20 veces) a menudo conducen a complicaciones de anticoagulación subterapéutica y coagulación o anticoagulación supraterapéutica y hemorragia, que se encuentran entre las causas más comunes de visitas a la sala de emergencia en Estados Unidos. La comprensión de los factores que contribuyen a la variabilidad en la dosis de mantenimiento individual de la warfarina, puede mejorar los resultados terapéuticos.

Los algoritmos de dosificación de la warfarina que incluyen influencias genéticas clínicas y conocidas en la dosis de warfarina, es decir, polimorfismos en CYP2C9 y VKORC1, superan claramente los enfoques de dosificación empírica basados en los promedios de la población, así como la dosificación basada sólo en factores clínicos (cuadro 5-2). La acción farmacológica de la warfarina está mediada por la inactivación de VKORC1, y desde el descubrimiento del gen VKORC1 en 2004, numerosos estudios han indicado que los individuos con expresión disminuida de VKORC1, por ejemplo, portadores del polimorfismo -1639G>A, están en mayor riesgo de anticoagulación excesiva después de las dosis estándar de warfarina. Además, la warfarina se administra como una mezcla racémica de *R*- y *S*-warfarina, y los pacientes con genotipos CYP2C9 de función reducida tienen un mayor riesgo de hemorragia debido a la disminución del aclaramiento metabólico del enantiómero más potente de la *S*-warfarina. Se predice que la dosificación basada en genes puede ayudar a optimizar el tratamiento de la terapia con warfarina y minimizar los riesgos de reacciones adversas a los medicamentos.

EPIGENÓMICA

Recientemente, la epigenómica, que es el patrón hereditario de expresión genética *no* atribuible a los cambios en la secuencia primaria del DNA, se ha convertido en un área activa de la investigación que puede proporcionar información adicional sobre las causas de la variabilidad en la respuesta al fármaco. Los mecanismos epigenómicos que pueden regular los genes implicados en la farmacocinética o los objetivos fármacológicos incluyen la metilación del DNA y las modificaciones de la histona. Aunque todavía hay mucho por entender, la epigenómica puede contribuir a nuestro conocimiento de las enfermedades, así como nuestra comprensión de los fenotipos individuales, como la resistencia adquirida a los medicamentos.

DIRECCIONES FUTURAS

Los descubrimientos en la farmacogenómica están aumentando a medida que se están desarrollando las nuevas tecnologías para el genotipado, y que se ha acelerado el acceso a las muestras de DNA del paciente junto con la información de respuesta al fármaco. Cada vez más, los descubrimientos de la farmacogenómica irán más allá de los simples SNP a múltiples SNP que informan de respuestas adversas y terapéuticas. Se espera que se desarrollen modelos predictivos que incorporen a los SNP y otros biomarcadores, así como información demográfica, comorbilidades, firmas epigenéticas y medicamentos concomitantes para ayudar en la selección de fármacos y dosis. Las guías del CPIC y los cambios de etiqueta de los productos estimulados por la Administración de Alimentos y Medicamentos, contribuirán a la traslación acelerada de los descubrimientos a la práctica clínica.

REFERENCIAS

Altman RB, Whirl-Carrillo M, Klein TE. Challenges in the pharmacogenomic annotation of whole genomes. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:211.

Bertilsson DL. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:192.

Browning LA, Kruse JA. Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. *Ann Pharmacother* 2005;39:1932.

Camptosar [irinotecan product label]. New York, NY: Pfizer Inc.; 2012.

Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64.

Caudle KE, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:640.

Chasman DI, *et al*. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257.

Crews KR, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2009;91:321.

Daly AK, *et al*. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816.

Elitek [rasburicase product label]. Bridgewater, NJ: Sanofi U.S. Inc.; 2009.

Gammal RS, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for UGT1A1 and atazanavir prescribing. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:363.

Giacomini KM, *et al*. International Transporter Consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:23.

Howes RE, *et al*. G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: A geostatistical model-based map. *PLoS Med* 2012;9:e1001339.

Howes RE, *et al*. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malaria J* 2013;12:418.

Johnson JA, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2009;90:625.

Johnson JA, Klein TE, Relling MV. Clinical implementation of pharmacogenetics: More than one gene at a time. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:384.

Kim IS, *et al*. ABCG2 Q141K polymorphism is associated with chemotherapy-induced diarrhea in patients with diffuse large B-cell lymphoma who received frontline rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone chemotherapy. *Cancer Sci* 2008;99:2496.

Lai-Goldman M, Faruki H. Abacavir hypersensitivity: A model system for pharmacogenetic test adoption. *Genet Med* 2008;10:874.

Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107.

Matsuura K, Watanabe T, Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:241.

McDonagh EM, *et al*. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for G6PD. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:219.

Minucci A, *et al*. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new mutations. *Blood Cell Mol Dis* 2012;48:154.

Moriyama T, *et al*. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 2016;48:367.

Muir AJ, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and peginterferon alpha based regimens. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:141.

Relling MV, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2009;89:387.

Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010;52:748.

Scott SA, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy [actualizado en 2013]. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317.

Shin J. Clinical pharmacogenomics of warfarin and clopidogrel. *J Pharmacy Pract* 2012;25:428.

Swen JJ, *et al*. Pharmacogenetics: From bench to byte— An update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2009;89:662.

Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: Metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581.

Tukey RH, Strassburg CP, Mackenzie PI. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol* 2002;62:446.

Wen CC, *et al*. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:518.

WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Org* 1989;67:601.

Wilke RA, *et al*. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2009;92:112.

Xu J-M. Severe irinotecan-induced toxicity in a patient with UGT1A1*28 and UGT1A1*6 polymorphisms. *World J Gastroenterol* 2013;19:3899.

Yang J, *et al*. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168:4234.

Revisiones

Campbell JM, *et al*. Irinotecan-induced toxicity pharmacogenetics: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 2017;17:21.

Flockhart DA, Huang SM. Clinical pharmacogenetics. In: Atkinson AJ, *et al* (eds.). *Principles of Clinical Pharmacology*. 3rd ed. Elsevier; 2012.

Huang SM, Chen L, Giacomini KM. Pharmacogenomic mechanisms of drug toxicity. In: Atkinson AJ, *et al* (eds.). *Principles of Clinical Pharmacology*. 3rd ed. Elsevier; 2012.

Meulendijks D, *et al*. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity: Ready for clinical practice? *Cancer Treat Rev* 2016;50:23.

Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12a. ed. McGraw-Hill; 2011.

Relling MV, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:169.

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013;138:103.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El atazanavir inhibe la enzima polimórfica UGT1A1, que media la conjugación del ácido glucurónico con la bilirrubina. La disminución de la actividad de UGT1A1 da como resultado la acumulación de bilirrubina no conjugada (indirecta) en sangre y tejidos. Cuando los niveles son lo suficientemente altos, el resultado es la decoloración amarilla de los ojos y la piel, es decir, la ictericia. Se espera que los niveles plasmáticos de las concentraciones indirectas de la bilirrubina aumenten a más de 2.5 veces el límite superior de lo normal (elevaciones de grado 3 o superiores) en aproximadamente 40% de los pacientes que toman atazanavir una vez al día potenciado con el ritonavir; y al menos 5 veces el límite superior de lo normal (elevación de grado 4) en aproximadamente 4.8% de los pacientes. Los portadores de los alelos de función disminuida UGT1A1 (**28/*28* o **28/*37*) tienen actividad enzimática reducida y tienen un mayor riesgo de interrupción del atazanavir. El genotipado mostró que el paciente era homocigoto para el polimorfismo del alelo *UGT1A1*28*. Esto probablemente condujo a los altos niveles de bilirrubina y la posterior interrupción del atazanavir, secundaria a la reacción adversa al medicamento de la ictericia.

CAPÍTULO 6

Introducción a la farmacología autonómica

Bertram G. Katzung, MD, PhD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 56 años es llevada al centro oftalmológico de la universidad con una queja de "pérdida de visión". Debido a una discapacidad visual, ha perdido su licencia de conducir y se ha caído varias veces en su casa. El examen revela que sus párpados se cierran de manera involuntaria con una frecuencia y duración suficientes como para evitar que vea su entorno por más de breves momentos a la vez. Cuando sostiene los párpados abiertos con los dedos, puede ver con normalidad. Ella no tiene disfunción en otro músculo. Se realiza un diagnóstico de blefaroespasmo. Usando una aguja fina, se hacen varias inyecciones de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular de cada párpado del ojo. Después de la observación en el área de espera, la envían a casa. Dos días después, ella informa por teléfono que su visión ha mejorado dramáticamente. ¿Cómo la toxina botulínica mejoró su visión? ¿Cuánto tiempo se puede esperar que su visión permanezca normal después de este único tratamiento? En el servicio de urgencias se obtienen muestras de sangre venosa y arterial mientras se evalúa la vía aérea, la respiración y la circulación. Se inicia un goteo intravenoso (IV, *intravenous*) y se comienza la descontaminación gastrointestinal. Después de que se informan los resultados de gas en sangre, se administra bicarbonato de sodio por vía intravenosa. ¿Cuál es el propósito del bicarbonato de sodio?

El sistema nervioso se divide anatómicamente en el sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*; el cerebro y la médula espinal) y el sistema nervioso periférico (PNS, *peripheral nervous system*; tejidos neuronales fuera del CNS). Funcionalmente, el sistema nervioso se puede dividir en dos subdivisiones principales: autonómicas y somáticas. El **sistema nervioso autonómico** (ANS, *autonomic nervous system*) es en gran parte independiente (autónomo) porque sus actividades no están bajo el control consciente directo. Se ocupa en lo fundamental del control y la integración de las funciones viscerales necesarias para la vida, como el gasto cardiaco, la distribución del flujo sanguíneo y la digestión. Se acumulan pruebas de que el ANS, en especial el nervio vago, también influye en la función inmune y algunas funciones del sistema nervioso central como la descarga en las convulsiones. Sorprendentemente, algunas pruebas indican que los nervios autonómicos también pueden influir en el desarrollo y la progresión del cáncer. La porción motora de la subdivisión **somática** se ocupa en principio de las funciones controladas de manera consciente, como el movimiento, la respiración y la postura. Tanto el sistema autonómico como el somático tienen importantes entradas aferentes (sensoriales) que proporcionan información sobre los entornos internos y externos y modifican la salida motora a través de arcos reflejos de complejidad variable.

El sistema nervioso tiene varias propiedades en común con el sistema endocrino. Éstas incluyen la integración de alto nivel en el cerebro, la capacidad de influir en los procesos en regiones dis-

tantes del cuerpo y el uso extensivo de retroalimentación negativa. Ambos sistemas usan productos químicos para la transmisión de la información. En el sistema nervioso, la transmisión química ocurre entre las células nerviosas y entre éstas y sus células efectoras. La transmisión química tiene lugar mediante la liberación de pequeñas cantidades de sustancias transmisoras desde los terminales nerviosos hasta la hendidura sináptica. El transmisor cruza la hendidura por difusión y activa o inhibe la célula postsináptica uniéndose a una molécula receptora especializada. En algunos casos, la transmisión *retrógrada* puede ocurrir desde la célula postsináptica hasta la neurona presináptica terminal y modificar su actividad posterior.

Mediante el uso de fármacos que imitan o bloquean las acciones de los transmisores químicos, podemos modificar de forma selectiva muchas funciones autonómicas. Estas funciones involucran una variedad de tejidos efectores, que incluyen el músculo cardiaco, el músculo liso, el endotelio vascular, las glándulas exocrinas y las terminales nerviosas presinápticas. Los fármacos autonómicos son útiles en muchas condiciones clínicas. Lamentablemente, una gran cantidad de medicamentos utilizados para otros fines (p. ej., alergias, enfermedades mentales) tienen efectos no deseados en la función autonómica.

ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONÓMICO

El ANS se presta a la división por motivos anatómicos en dos partes principales: la división **simpática** (**toracolumbar**) y la división **parasimpática** (tradicionalmente **"craneosacral"**, pero véase recuadro: Flujo de salida simpático sacra) (figura 6-1). Las neuronas motoras en ambas divisiones se originan en núcleos dentro del CNS y dan lugar a fibras eferentes preganglionares que salen del tronco encefálico o de la médula espinal y terminan en los ganglios motores. Las fibras preganglionares simpáticas dejan el CNS a través de

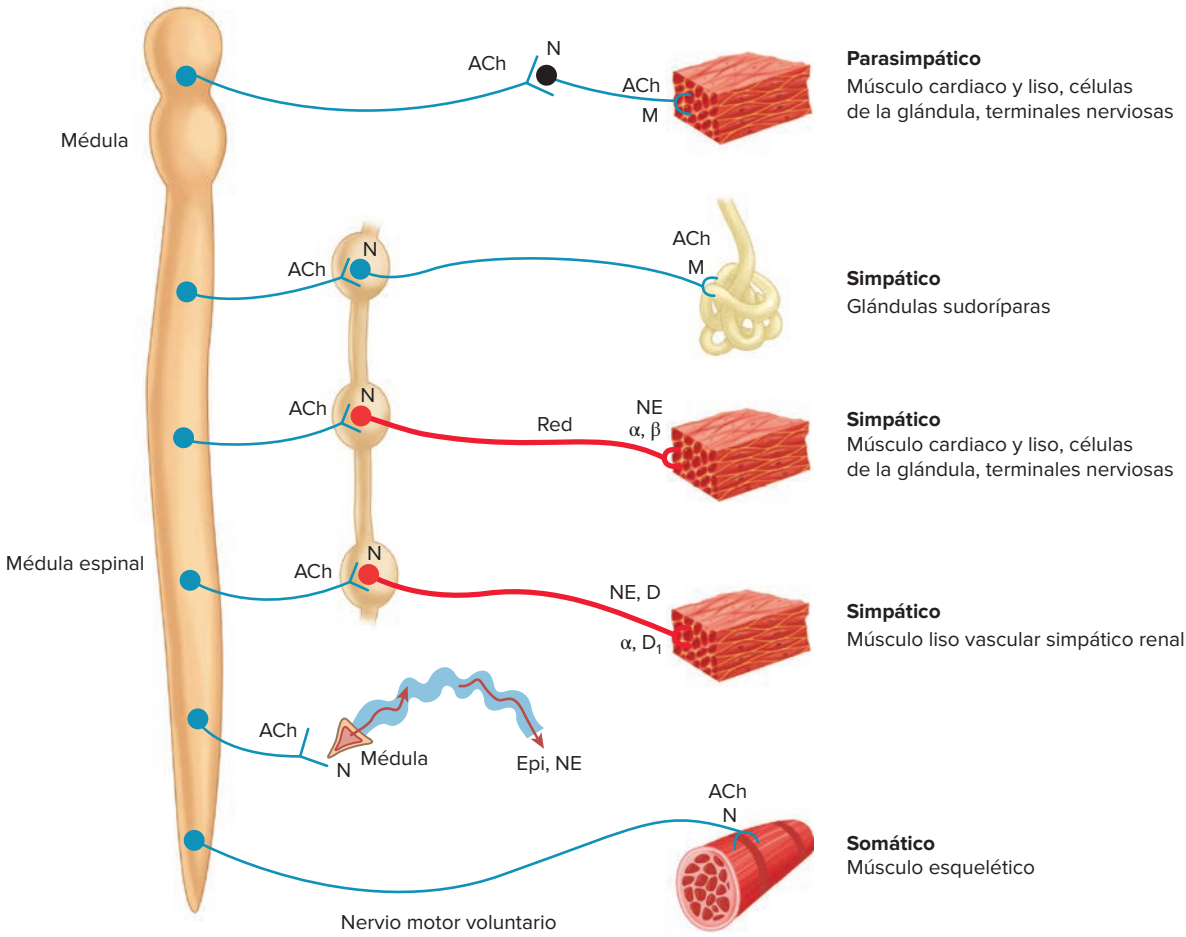


FIGURA 6-1 Diagrama esquemático que compara algunas características anatómicas y neurotransmisoras de los nervios motores somáticos y autonómicos. Sólo se muestran las principales sustancias del transmisor. Los ganglios parasimpáticos no se muestran porque la mayoría se encuentran dentro o cerca de la pared del órgano inervado. Los nervios colinérgicos se muestran en azul, los noradrenérgicos en rojo. Téngase en cuenta que algunas fibras posganglionares simpáticas liberan acetilcolina en lugar de norepinefrina. Los nervios simpáticos de la vasculatura renal y el riñón pueden liberar dopamina y norepinefrina durante el estrés. La médula suprarrenal, un ganglio simpático modificado, recibe las fibras preganglionares simpáticas y libera epinefrina y norpinefrina en la sangre. No se muestran las fibras preganglionares sacras que inervan el recto, la vejiga y los genitales. Estas fibras son quizá nervios preganglionares simpáticos con fibras posganglionares colinérgicas (véase recuadro: "Flujo de salida simpático sacra"). ACh: acetilcolina (*acetylcholine*); D: dopamina (*dopamine*); Epi: epinefrina (*epinephrine*); M: receptores muscarínicos (*muscarinic receptors*); N: receptores nicotínicos (*nicotinic receptors*); NE: norepinefrina (*norepinephrine*).

los nervios torácicos, lumbares y sacroespinales (según la nueva información). Las fibras preganglionares parasimpáticas abandonan el CNS a través de los nervios craneales (en especial el tercero, el séptimo, el noveno y el décimo).

La mayoría de las fibras preganglionares simpáticas lumbares y torácicas son cortas y terminan en ganglios ubicados en las cadenas **paravertebrales** que se encuentran a cada lado de la columna vertebral. La mayoría de las fibras preganglionares simpáticas restantes son algo más largas y terminan en los **ganglios prevertebrales**, que se encuentran frente a las vértebras, por lo general en la superficie ventral de la aorta. Desde los ganglios, las fibras simpáticas posganglionares corren hacia los tejidos inervados. Algunas fibras parasimpáticas preganglionares terminan en ganglios parasimpáticos localizados fuera de los órganos inervados: el **ganglio ciliar,** el **pterigoarterio,** el **submandibular** y el **ótico**. Sin embargo, la mayoría de las fibras preganglionares parasimpáticas terminan en células ganglionares distribuidas difusamente o en redes en las paredes de los órganos inervados. Varios **ganglios pélvicos** están inervados por nervios preganglionicos sacros que son ontogenéticamente similares a las fibras preganglionares simpáticas (véase recuadro: Flujo de salida simpático sacra). Tenga en cuenta que los términos "simpático" y "parasimpático" son designaciones anatómicas y no dependen del tipo de sustancia química transmisora liberada por las terminaciones nerviosas, ni del tipo de efecto —excitador o inhibitorio— provocado por la actividad nerviosa.

Además de estos componentes motores periféricos claramente definidos del ANS, un gran número de fibras aferentes se extiende desde la periferia hasta los centros de integración, incluidos los plexos entéricos en el intestino, los ganglios autónomos y el CNS. Muchas de las vías sensoriales que finalizan en el CNS terminan en el hipotálamo y la médula y ocasionan la actividad motora refleja que se transporta a las células efectoras por las fibras eferentes descritas

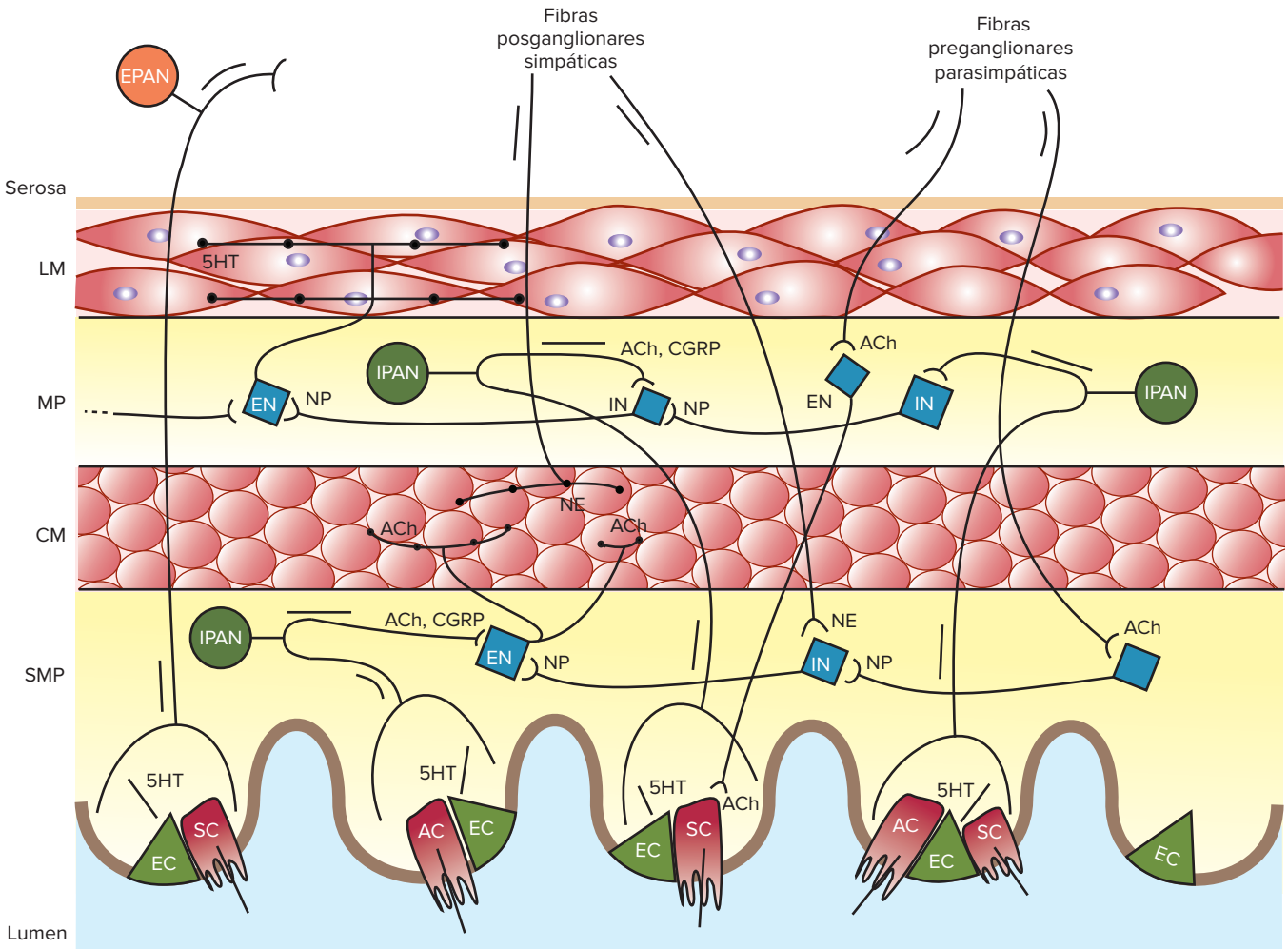


FIGURA 6-2 Un diagrama muy simplificado de la pared intestinal y algunos de los circuitos del sistema nervioso entérico (ENS). El ENS recibe información de los sistemas simpático y parasimpático y envía impulsos aferentes a los ganglios simpáticos y al sistema nervioso central. Se han identificado muchas sustancias transmisoras o neuromoduladoras en el ENS; véase cuadro 6-1. ACh: acetilcolina; AC: célula de absorción (*absorptive cell*); CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*); CM: capa muscular circular (*circular muscle layer*); EC: célula enterocromafínica (*enterochromaffin cell*); EN: neurona excitadora (*excitatory neuron*); EPAN: neurona aferente primaria extrínseca (*extrinsic primary afferent neuron*); 5HT: serotonina (*serotonin*); IN: neurona inhibidora (*inhibitory neuron*); IPAN: neurona aferente primaria intrínseca (*intrinsic primary afferent neuron*); LM: capa muscular longitudinal (*longitudinal muscle layer*); MP: plexo mientérico (*myenteric plexus*); NE: norepinefrina (*norepinephrine*); NP: neuropéptidos (*neuropeptides*); SC: célula secretora (*secretory cell*); SMP: plexo submucoso (*submucosal plexus*).

CUADRO 6-1 Algunas de las sustancias transmisoras encontradas en el sistema nervioso autonómico, el sistema nervioso entérico y las neuronas no adrenérgicas no colinérgicas[1]

Sustancia	Funciones
Acetilcolina (ACh)	El transmisor primario en los ganglios ANS, en la unión neuromuscular somática, y en las terminaciones nerviosas posganglionares parasimpáticas. Un transmisor excitatorio primario para el músculo liso y las células secretoras en el ENS. Probablemente también el principal transmisor de neurona a neurona ("ganglionar") en el ENS.
Trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*)	Actúa como transmisor o cotransmisor en muchas sinapsis ANS-efectoras.
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	Encontrado con la sustancia P en fibras nerviosas sensoriales cardiovasculares. Presente en algunas neuronas ENS secretomotoras e interneuronas. Un estimulante cardiaco.
Colecistoquinina (CCK, *cholecystokinin*)	Puede actuar como un cotransmisor en algunas neuronas ENS neuromusculares excitatorias.
Dopamina	Un transmisor modulador en algunos ganglios y en el ENS. Posiblemente un transmisor simpático posganglionar en los vasos sanguíneos renales.
Encefalina y péptidos opiáceos relacionados	Presente en algunos secretomotores e interneuronas en el ENS. Parecen inhibir la liberación de ACh y, por tanto, inhiben la peristalsis. Puede *estimular* la secreción.
Galanina	Presente en neuronas secretomotoras; puede desempeñar un papel en los mecanismos de apetito-saciedad.
GABA (ácido γ-aminobutírico [*γ-aminobutyric acid*])	Puede tener efectos presinápticos en las terminales nerviosas excitatorias del ENS. Tiene algún efecto relajante en el intestino. Probablemente no sea un transmisor principal en el ENS.
Péptido liberador de gastrina (GRP, *gastrin-releasing peptide*)	Transmisor excitador extremadamente potente de gastrina en las células. También conocido como bombesina en mamíferos.
Neuropéptido Y (NPY, *neuropeptide Y*)	Se encuentra en muchas neuronas noradrenérgicas. Presente en algunas neuronas secretomotoras en el ENS y puede inhibir la secreción de agua y electrólitos por el intestino. Causa vasoconstricción duradera. También es un cotransmisor en algunas neuronas posganglionares parasimpáticas.
Óxido nítrico (NO, *nitric oxide*)	Un cotransmisor inhibidor en el ENS y otras uniones neuromusculares; puede ser especialmente importante en los esfínteres. Los nervios colinérgicos que inervan los vasos sanguíneos parecen activar la síntesis de NO por el endotelio vascular. NO no se almacena, se sintetiza bajo demanda por la óxido nítrico sintasa, NOS (*nitric oxide synthase*); véase capítulo 19.
Norepinefrina (NE)	El transmisor primario en la mayoría de las terminaciones nerviosas posganglionares simpáticas.
Serotonina (5-HT)	Un transmisor o cotransmisor importante en las uniones excitatorias de neurona a neurona en el ENS.
Sustancia P, taquiquininas relacionadas	La sustancia P es un neurotransmisor sensorial importante en el ENS y en otros lugares. Las taquiquininas parecen ser cotransmisores excitatorios con la ACh en las uniones neuromusculares del ENS. Encontrado con CGRP en neuronas sensoriales cardiovasculares. La sustancia P es un vasodilatador (probablemente a través de la liberación del óxido nítrico).
Péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*)	Transmisor secretomotor excitador en el ENS; también puede ser un cotransmisor neuromuscular ENS inhibitorio. Un cotransmisor probable en muchas neuronas colinérgicas. Un vasodilatador (que se encuentra en muchas neuronas perivasculares) y un estimulante cardiaco.

[1] Véase capítulo 21 para los transmisores encontrados en el sistema nervioso central.

con anterioridad. Cada vez hay más evidencia de que algunas de estas fibras sensoriales también tienen funciones motoras periféricas.

El **sistema nervioso entérico** (**ENS**, *enteric nervous system*) es una colección grande y altamente organizada de neuronas ubicadas en las paredes del sistema gastrointestinal (GI, *gastrointestinal*) (figura 6-2). Con más de 150 millones de neuronas, a veces se considera una tercera división del ANS. Se encuentra en la pared del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el colon distal y participa tanto en las actividades motoras como en las secretorias del intestino. Es en particular importante en el control de la actividad motora del colon. El ENS incluye el **plexo mientérico** (el plexo de Auerbach) y el **plexo submucoso** (el plexo de Meissner). Estas redes neuronales reciben fibras preganglionares del sistema parasimpático y de los axones simpáticos posganglionares. También reciben información sensorial desde dentro de la pared del intestino. Las fibras de los cuerpos celulares neuronales de estos plexos viajan hacia adelante, hacia atrás y en dirección circular hacia el músculo liso del intestino para controlar la motilidad y las células secretoras de la mucosa. Las fibras sensoriales transmiten información química y mecánica de la mucosa y de los receptores de estiramiento a las neuronas motoras en los plexos y a las neuronas posganglionares en los ganglios simpáticos. Las fibras parasimpáticas y simpáticas que hacen sinapsis sobre las neuronas del plexo entérico parecen realizar un papel modulador, como lo indica la observación de que la privación del aporte de ambas divisiones del ANS no suprime la actividad GI. De hecho, la denervación selectiva puede dar como resultado una actividad motora muy mejorada.

El ENS funciona de forma semiautónoma, utilizando la entrada del flujo de salida motora del ANS para la modulación de la actividad GI y enviando información sensorial de vuelta a los centros autónomos en el CNS. El ENS también proporciona la sincronización necesaria de los impulsos que, por ejemplo, asegura la propulsión hacia adelante, no hacia atrás, del intestino y la relajación de los esfínteres cuando se contrae la pared intestinal.

Flujo de salida simpático sacra

Como se señaló en las ediciones anteriores de este libro y otros textos estándar, durante mucho tiempo se ha creído que, al igual que el sistema colinérgico de los pares craneales descritos con anterioridad, los nervios colinérgicos que inervan los órganos pélvicos (recto, vejiga y órganos reproductores) son parte del sistema nervioso parasimpático. Sin embargo, un estudio reciente (véase referencia de Espinoza-Medina al final de este capítulo) sugiere que las fibras sacras preganglionares se derivan de células precursoras *simpáticas* embrionarias y que las fibras posganglionares inervadas por ellas son por tanto miembros de la clase *colinérgica simpática*. Esta afirmación se basa en varias líneas de evidencia, de la siguiente manera: 1) Las neuronas preganglionares parasimpáticas craneales expresan el homeogén *Phox2b* y los factores de transcripción Tbx20, Tbx2 y Tbx3; las neuronas preganglionares simpáticas y sacras torácicas no lo hacen. Las neuronas preganglionares sacrales expresan el factor de transcripción Foxp1, que no es expresado por las neuronas craneales. 2) Las fibras preganglionares parasimpáticas craneales salen del CNS a través de puntos de salida dorsales; los nervios preganglionares simpáticos y sacrales salen de la médula espinal a través de las salidas de la raíz ventral. 3) En una etapa temprana de desarrollo, las neuronas preganglionares craneales expresan el transportador vesicular de la acetilcolina (VAChT, *vesicular acetylcholine transporter*; VAT en figura 6-3) pero no la del óxido nítrico sintasa (NOS); los nervios simpático y sacral en el mismo estadio expresan a NOS, pero no VAChT (aunque sí expresan VAChT más tarde en su desarrollo). Estas observaciones requieren una confirmación independiente, pero constituyen una fuerte evidencia a favor del cambio del sinónimo tradicional "craneosacro" para el sistema nervioso parasimpático a sistema nervioso "craneal autonómico".

La anatomía de las sinapsis y las uniones autónomas determina la localización de los efectos del transmisor alrededor de las terminaciones nerviosas. Las sinapsis clásicas, como la unión neuromuscular en los mamíferos y la mayoría de las sinapsis neurono-neuronal, son en parte "rígidas" porque el nervio termina en pequeños botones muy cerca del tejido inervado, de modo que la vía de difusión desde la terminal nerviosa hasta los receptores postsinápticos es muy corta. Los efectos son, por tanto, relativamente rápidos y localizados. Por el contrario, las uniones entre las terminales neuronales autonómicas y las células efectoras (músculo liso, músculo cardiaco, glándulas) difieren de las sinapsis clásicas en que el transmisor a menudo se libera en una cadena de varicosidades, en la fibra nerviosa posganglionar en la región de las células del músculo liso, en lugar de en los botones y las hendiduras de unión autonómicas que son más anchas que las hendiduras sinápticas somáticas. Los efectos son más lentos en su inicio, y la descarga de una sola fibra motora a menudo activa o inhibe muchas células efectoras.

QUÍMICA DEL NEUROTRANSMISOR DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONÓMICO

Una clasificación tradicional importante de los nervios autonómicos se basa en las moléculas transmisoras primarias —la **acetilcolina** o la **norepinefrina**— liberadas de sus terminales y varicosidades. Una gran cantidad de fibras periféricas del ANS sintetizan y liberan acetilcolina; son fibras **colinérgicas**; es decir, funcionan liberando acetilcolina. Como se muestra en la figura 6-1, éstas incluyen todas las fibras autonómicas eferentes preganglionares y también las fibras motoras somáticas (no autonómicas) del músculo esquelético. Por tanto, casi todas las fibras eferentes que salen del CNS son colinérgicas. Además, la mayoría de las fibras posganglionares parasimpáticas y algunas simpáticas posganglionares son colinérgicas. Un número significativo de neuronas posganglionares parasimpáticas usan óxido nítrico o péptidos como transmisor principal o como cotransmisores.

La mayoría de las fibras simpáticas posganglionares (figura 6-1) liberan norepinefrina (también conocida como noradrenalina); son fibras **noradrenérgicas** (a menudo sólo llamadas "adrenérgicas"); es decir, funcionan liberando norepinefrina (noradrenalina). Como se señaló, algunas fibras simpáticas liberan acetilcolina. La dopamina es un transmisor muy importante en el CNS y, en determinadas circunstancias, puede ser liberado por algunas fibras simpáticas periféricas. Las células medulares adrenales, que son embriológicamente análogas a las neuronas simpáticas posganglionares, liberan una mezcla de epinefrina y norepinefrina. Al final, la mayoría de los nervios autonómicos también liberan varias sustancias **cotransmisoras** (descritas en el siguiente texto), además de los transmisores primarios que acabamos de describir.

Cinco características clave de la función del neurotransmisor proporcionan objetivos potenciales para la terapia farmacológica: **síntesis**, **almacenamiento**, **liberación**, **terminación de la acción** del transmisor y **efectos del receptor**. Estos procesos se discuten a continuación.

Transmisión colinérgica

Los terminales y las varicosidades de las neuronas colinérgicas contienen grandes cantidades de pequeñas vesículas unidas a la membrana, concentradas cerca de la porción de la membrana celular que mira hacia la sinapsis (figura 6-3), así como un número menor de vesículas grandes de núcleo denso situadas más lejos de la membrana sináptica. Las vesículas grandes contienen una alta concentración de cotransmisores peptídicos (cuadro 6-1), mientras que las vesículas claras más pequeñas contienen la mayor parte de la acetilcolina. Las vesículas se pueden sintetizar en el cuerpo de la célula neuronal y transportarse a los terminales mediante transporte axonal. También pueden reciclarse varias veces dentro de los terminales después de cada liberación exocítica del transmisor. La activación neuronal ultrarrápida parece estar respaldada por el reciclado rápido de las vesículas recubiertas de clatrina de los endosomas en la terminación nerviosa. Las vesículas están provistas de **proteínas de membrana asociadas a vesículas** (**VAMP**, *vesicle-associated membrane proteins*), que sirven para alinearlas con los sitios de liberación en la membrana celular neuronal interna y participan en la activación de la liberación del transmisor. El sitio de liberación en la superficie interna de la membrana nerviosa terminal contiene **proteínas de asociación sinaptosomal** (**SNAP**, *synaptosomal nerve-associated proteins*), que interactúan con las VAMP. Las VAMP y las SNAP se denominan colectivamente **proteínas de fusión**.

La acetilcolina (ACh) se sintetiza en el citoplasma a partir de acetil-CoA y la colina a través de la acción catalítica de la enzima **colina acetiltransferasa** (**ChAT**, *choline acetyltransferase*). La acetil-

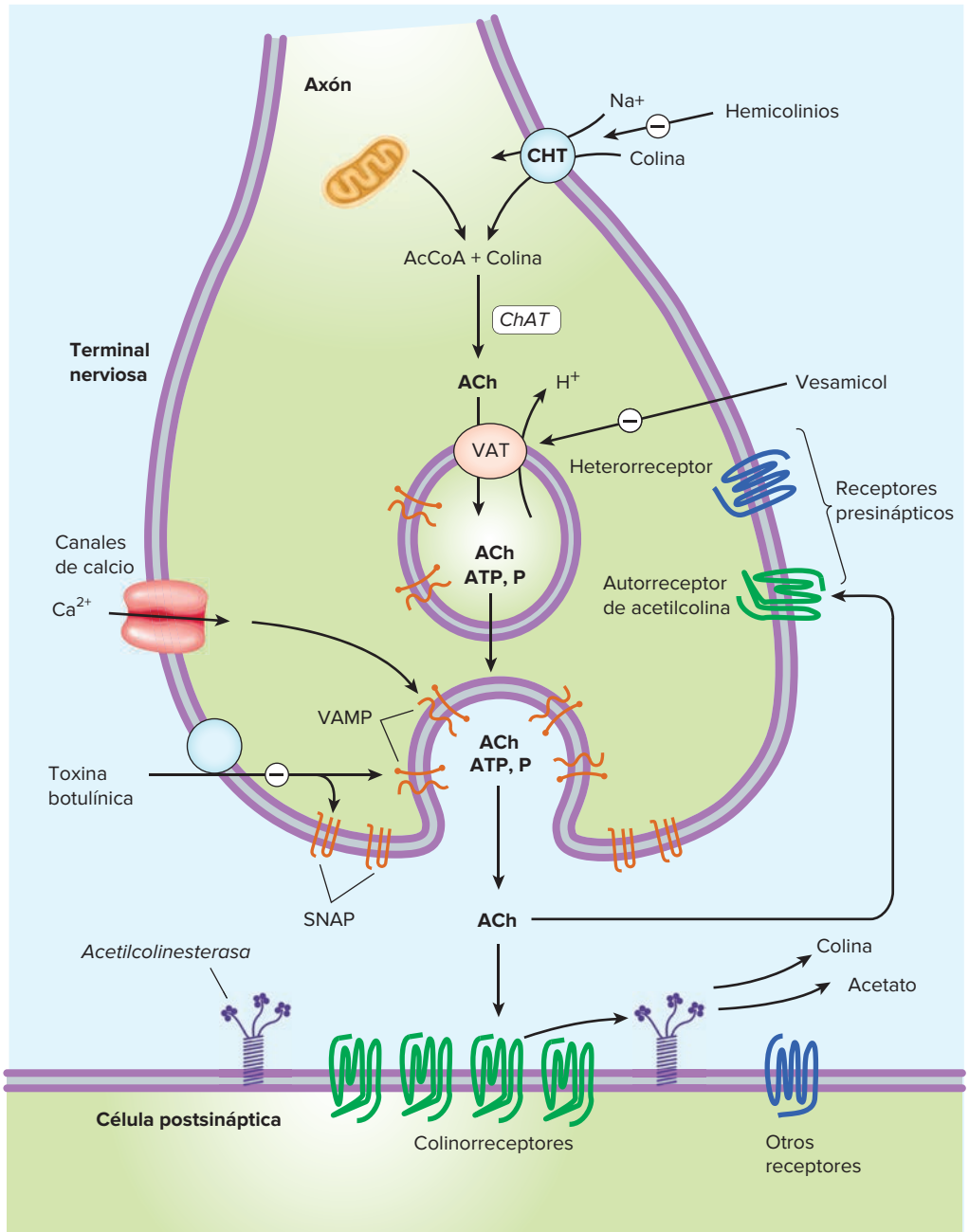


FIGURA 6-3 Ilustración esquemática de una unión colinérgica generalizada (no a escala). La colina es transportada a la terminal nerviosa presináptica por un transportador de colina dependiente de sodio (CHT, *sodium-dependent choline transporter*). Este transportador puede ser inhibido por fármacos hemicolinios. En el citoplasma, la acetilcolina se sintetiza a partir de colina y acetil-CoA (AcCoA) mediante la enzima colina acetiltransferasa (ChAT). La acetilcolina (ACh) es luego transportada a la vesícula de almacenamiento por un transportador asociado a vesículas (VAT), que puede ser inhibido por el vesamicol. Los péptidos (P), el trifosfato de adenosina (ATP) y el proteoglicano también se almacenan en la vesícula. La liberación de transmisores ocurre cuando los canales de calcio en la membrana terminal, sensibles al voltaje, se abren, lo que permite un influjo de calcio. El aumento resultante en el calcio intracelular provoca la fusión de las vesículas con la membrana de la superficie y la expulsión exocítica de la acetilcolina y los cotransmisores en la hendidura de la unión (véase texto). Este paso puede ser bloqueado por la toxina botulínica. La acción de la acetilcolina es interrumpida por el metabolismo de la enzima acetilcolinesterasa. Los receptores en la terminación nerviosa presináptica modulan la liberación del transmisor. SNAP: proteínas asociadas al nervio sinaptosomal; VAMP: proteínas de membrana asociadas a vesículas.

CoA se sintetiza en las mitocondrias, que están presentes en grandes cantidades en la terminación nerviosa. La colina es transportada desde el fluido extracelular al terminal de la neurona por un **transportador de membrana de colina** dependiente del sodio (**CHT**, *sodium-dependent choline transporter*, figura 6-3). Este simportador puede ser bloqueado por un grupo de fármacos en inves-

tigación llamados **hemicolinios**. Una vez sintetizada, la acetilcolina se transporta desde el citoplasma a las vesículas mediante un **transportador asociado a vesículas** (**VAT**, *vesicle-associated transporter*) que es impulsado por el eflujo de protones (figura 6-3). Este antiportador puede ser bloqueado por el fármaco de investigación, el **vesamicol**. La síntesis de acetilcolina es un proceso rápido capaz de soportar una alta tasa de liberación del transmisor. El almacenamiento de la acetilcolina se realiza mediante el empaquetado de una "cantidad" de moléculas de acetilcolina (por lo general 1 000-50 000 moléculas en cada vesícula). La mayor parte de la acetilcolina vesicular (una amina cuaternaria con carga positiva) está unida al **proteoglicano vesicular** (**VPG**, *vesicular proteoglycan*) con carga negativa.

Las vesículas se concentran en la superficie interna de la terminación del nervio, de cara a la sinapsis, mediante la interacción de las denominadas proteínas SNARE en las vesículas (un subgrupo de VAMP denominadas v-SNARE, en específico la **sinaptobrevina**) y en el interior de la membrana celular terminal (SNAP llamados t-SNARE, especialmente **sintaxina** y **SNAP-25**). La liberación fisiológica del transmisor de las vesículas depende del calcio extracelular y se produce cuando un potencial de acción llega al terminal y desencadena una afluencia suficiente de iones de calcio a través de los canales de calcio de tipo N. El calcio interactúa con el VAMP **sinaptotagmina** en la membrana de la vesícula y desencadena la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana terminal y la apertura de un poro en la sinapsis. La apertura del poro y la irrupción de cationes da como resultado la liberación de la acetilcolina del proteoglicano y la expulsión exocitótica hacia la hendidura sináptica. Una despolarización de un nervio motor somático puede liberar varios cientos de cuantos en la hendidura sináptica. Una despolarización de una varicosidad nerviosa posganglionar autonómica o terminal probablemente libera menos y la libera en un área más grande. Además de la acetilcolina, se liberan varios cotransmisores al mismo tiempo (cuadro 6-1). El proceso de liberación de las vesículas de acetilcolina es bloqueado por la **toxina botulínica** a través de la escisión enzimática de dos aminoácidos de una o más de las proteínas de fusión.

Después de la liberación del terminal presináptico, las moléculas de acetilcolina pueden unirse y activar un receptor de acetilcolina (**colinorreceptor**). De manera eventual (y por lo general muy rápido), toda la acetilcolina liberada se difunde dentro del rango de acción de una molécula de **acetilcolinesterasa** (**AChE**, *acetylcholinesterase*). La AChE divide de manera muy eficiente la acetilcolina en colina y acetato, ninguno de los cuales tiene un efecto transmisor significativo y, por tanto, termina la acción del transmisor (figura 6-3). La mayoría de las sinapsis colinérgicas están ricamente provistas de acetilcolinesterasa; la semivida de las moléculas de acetilcolina en la sinapsis es, por tanto, muy corta (una fracción de segundo). La acetilcolinesterasa también se encuentra en otros tejidos, por ejemplo, los glóbulos rojos. (Otras colinesterasas con una especificidad menor para la acetilcolina, incluida la butirilcolinesterasa [pseudocolinesterasa], se encuentran en el plasma sanguíneo, el hígado, la glía y muchos otros tejidos.)

Transmisión adrenérgica

Las neuronas adrenérgicas (figura 6-4) transportan el aminoácido tirosina precursor de la terminación nerviosa, lo convierten en dopa y luego sintetizan un transmisor de catecolamina (la dopamina, la norepinefrina o la epinefrina, figura 6-5) y lo almacenan en la membrana unida a las vesículas. En la mayoría de las neuronas posganglionares simpáticas, la norepinefrina es el producto final. En la médula suprarrenal y en ciertas áreas del cerebro, parte de la norepinefrina se convierte en epinefrina. En las neuronas dopaminérgicas, la síntesis termina con la dopamina. Varios procesos en estas terminales nerviosas son sitios potenciales de acción de los fármacos. Uno de ellos, la conversión de tirosina a dopa por tirosina hidroxilasa, es el paso limitante en la síntesis del transmisor de las catecolaminas. Puede ser inhibido por un análogo de la tirosina, la **metirosina**. Un antiportador de alta afinidad para las catecolaminas (**transportador de monoaminas vesiculares** [**VMAT**, *vesicular monoamine transporter*]) ubicado en la pared de la vesícula de almacenamiento, puede ser inhibido por los alcaloides de la reserpina. La reserpina y los medicamentos relacionados (la tetrabenazina, la deutetrabenazina) causan la disminución de las reservas de los transmisores. Otro transportador (**transportador de norepinefrina** [**NET**, [*norepinephrine transporter*]) transporta la norepinefrina y las moléculas similares al citoplasma de la hendidura sináptica (figura 6-4; NET). El NET también se llama comúnmente absorción 1 o recaptación 1 y es en parte responsable de la terminación de la actividad sináptica. El NET puede ser inhibido por la **cocaína** y ciertos medicamentos **antidepresivos**, lo que resulta en un aumento de la actividad del transmisor en la hendidura sináptica (véase recuadro: Portadores de captación de los neurotransmisores).

La liberación del almacenamiento del transmisor vesicular desde las terminaciones nerviosas noradrenérgicas es similar al proceso dependiente del calcio descrito con anterioridad para los terminales

Portadores de captación de los neurotransmisores

Como se señaló en los capítulos 1, 4 y 5, se han identificado varias familias grandes de proteínas de transporte. Las más importantes son las familias de transportadores ABC (casete de enlace a ATP [*ATP-binding cassette*]) y SLC (portadores de soluto [*solute carrier*]). Como lo indica el nombre, los transportadores ABC usan ATP para el transporte. Las proteínas SLC son cotransportadores y, en la mayoría de los casos, usan el movimiento del sodio en su gradiente de concentración como fuente de energía. En algunas circunstancias, también transportan transmisores en la dirección inversa de una manera independiente del sodio.

El **NET**, SLC6A2, el transportador de la norepinefrina, es un miembro de la familia SLC, como lo son los transportadores similares responsables de la recaptación de la dopamina (**DAT**, SLC6A3) y 5-HT (serotonina, **SERT**, SLC6A4) en las neuronas que liberan estos transmisores. Estas proteínas de transporte se encuentran en los tejidos periféricos y en el CNS siempre que se encuentren neuronas que utilizan estos transmisores.

El NET es importante en las acciones periféricas de la cocaína y las anfetaminas. En el CNS, NET y SERT son objetivos importantes de varias clases de medicamentos antidepresivos (véase cap. 30). El transmisor inhibidor más importante en el CNS, el ácido γ-aminobutírico (GABA), es el sustrato de al menos tres transportadores SLC: GAT1, GAT2 y GAT3. El GAT1 es el objetivo de un medicamento anticonvulsivo (véase capítulo 24). Otras proteínas SLC transportan el glutamato, el principal transmisor excitador del CNS.

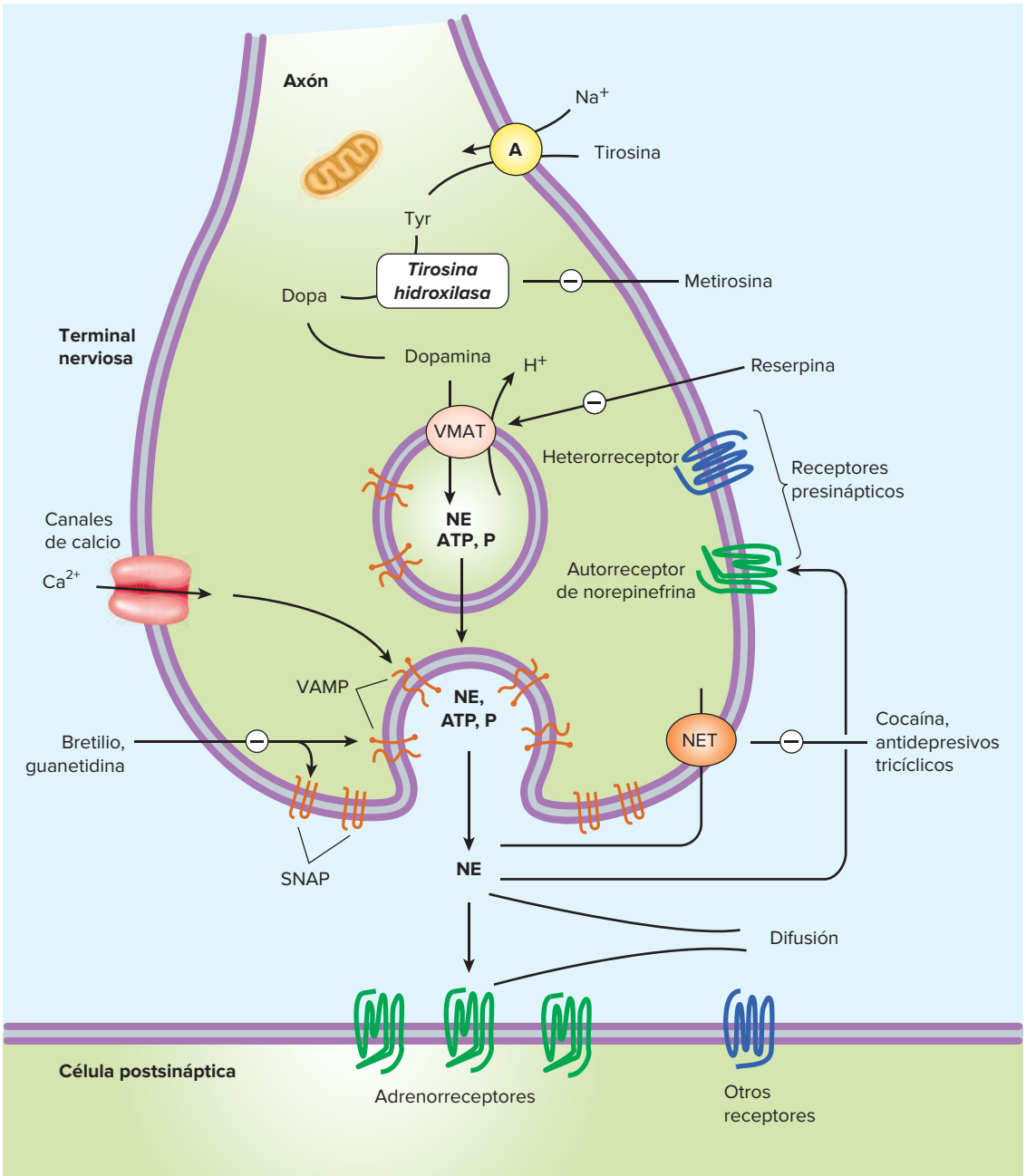


FIGURA 6-4 Diagrama esquemático de una unión noradrenérgica generalizada (no a escala). La tirosina es transportada a la terminación nerviosa noradrenérgica o varicosidad por un transportador dependiente de sodio (A). La tirosina se convierte en dopamina (véase figura 6-5 para obtener detalles) y el transportador de monoaminas vesiculares (VMAT) la transporta a la vesícula, la cual puede bloquearse con la reserpina y la tetrabenazina. El mismo transportador transporta la norepinefrina (NE) y varias aminas relacionadas con estas vesículas. La dopamina se convierte en NE en la vesícula por la dopamina-β-hidroxilasa. La liberación fisiológica del transmisor ocurre cuando un potencial de acción abre los canales de calcio sensibles al voltaje y aumenta el calcio intracelular. La fusión de las vesículas con la membrana de la superficie da como resultado la expulsión de la norepinefrina, los cotransmisores y la dopamina-β-hidroxilasa. La liberación puede ser bloqueada por medicamentos como la guanetidina y el bretilio. Después de la liberación, la norepinefrina se difunde fuera de la hendidura o es transportada dentro del citoplasma del terminal por el transportador de la norepinefrina (NET), que puede ser bloqueado por la cocaína y ciertos antidepresivos, o dentro de las células postfuncionales o perifuncionales. Los receptores reguladores están presentes en la terminal presináptica. SNAP: proteínas asociadas a sinaptosoma; VAMP: proteínas de membrana asociadas a vesículas.

colinérgicos. Además del transmisor primario (la norepinefrina), el trifosfato de adenosina (ATP), la dopamina-β-hidroxilasa y los péptidos cotransmisores son liberados de manera simultánea desde las mismas vesículas. Los simpaticomiméticos de acción indirecta y de acción mixta, por ejemplo, la **tiramina**, las **anfetaminas** y la **efedrina**, son capaces de liberar el transmisor almacenado en las termi-

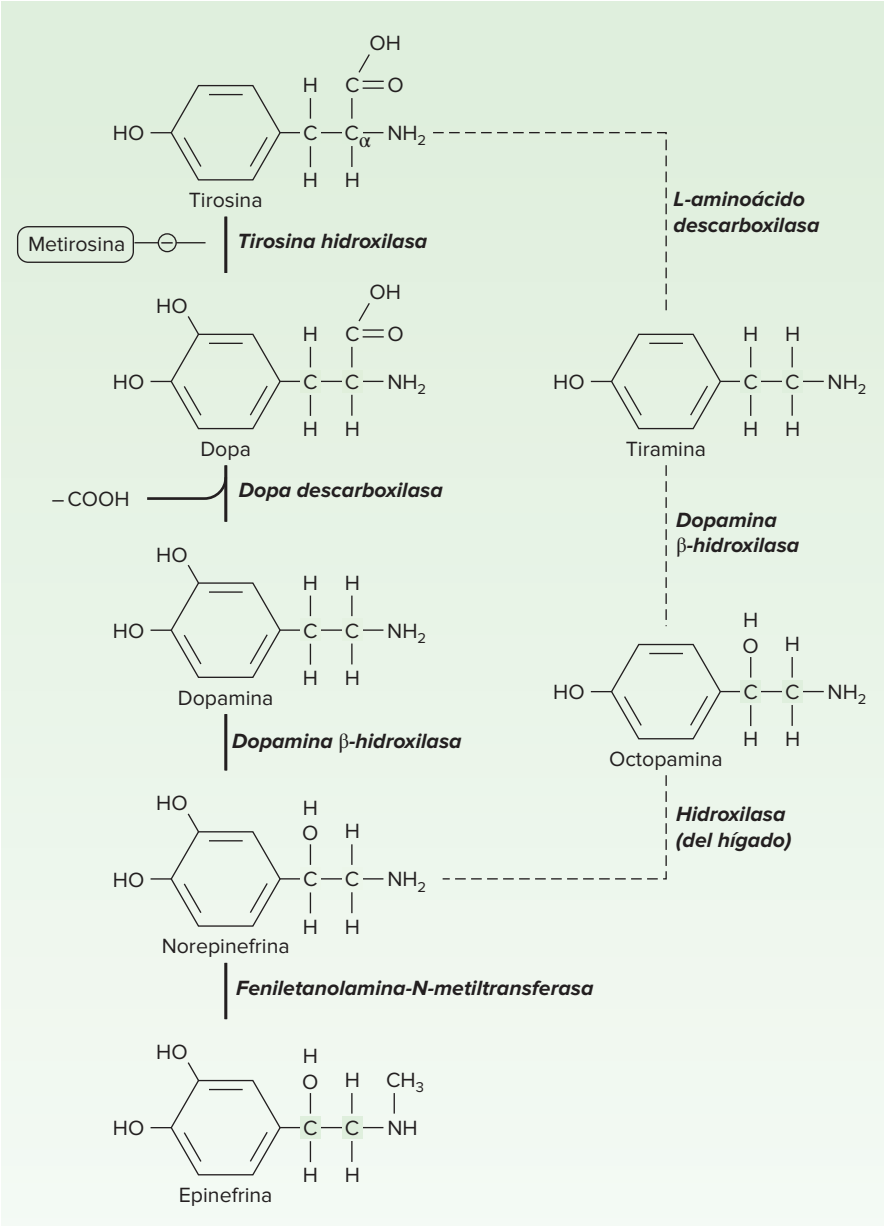


FIGURA 6-5 Biosíntesis de las catecolaminas. El paso limitante, la conversión de tirosina en dopa, puede ser inhibido por la metirosina (α-metiltirosina). No se ha encontrado que la vía alternativa mostrada por las flechas discontinuas tenga importancia fisiológica en humanos. Sin embargo, la tiramina y la octopamina pueden acumularse en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa. (Reproducida con permiso de Gardner DG, Shoback D (eds.). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9a ed. McGraw-Hill; 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

naciones nerviosas noradrenérgicas mediante un proceso independiente del calcio. Estos fármacos son agonistas pobres (algunos son inactivos) en los adrenorreceptores, pero son sustratos excelentes para los transportadores de monoaminas. Como resultado, NET los absorbe ávidamente en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas. En la terminación nerviosa, son transportados por VMAT a las vesículas, desplazando a la norepinefrina, que con posterioridad es expulsada al espacio sináptico mediante el transporte inverso a través de NET. Las anfetaminas también inhiben la monoamino oxidasa y tienen otros efectos que dan como resultado una mayor actividad de la norepinefrina en la sinapsis. Su acción no requiere exocitosis vesicular.

La norepinefrina y la epinefrina pueden ser metabolizadas por varias enzimas, como se muestra en la figura 6-6. Debido a la alta actividad de la monoamino oxidasa en la mitocondria de la terminación nerviosa, hay un recambio significativo de norepinefrina incluso en el terminal en reposo. Dado que los productos metabólicos se excretan en la orina, se puede obtener una estimación del recambio de catecolaminas a partir de la medición de los metabolitos totales (a veces denominados "ácido vanilmandélico [VMA] y metanefrinas") en una muestra de orina de 24 horas. Sin embargo, el metabolismo no es el mecanismo primario para la terminación de la acción de la norepinefrina liberada fisiológicamente a partir de los nervios noradrenérgicos.

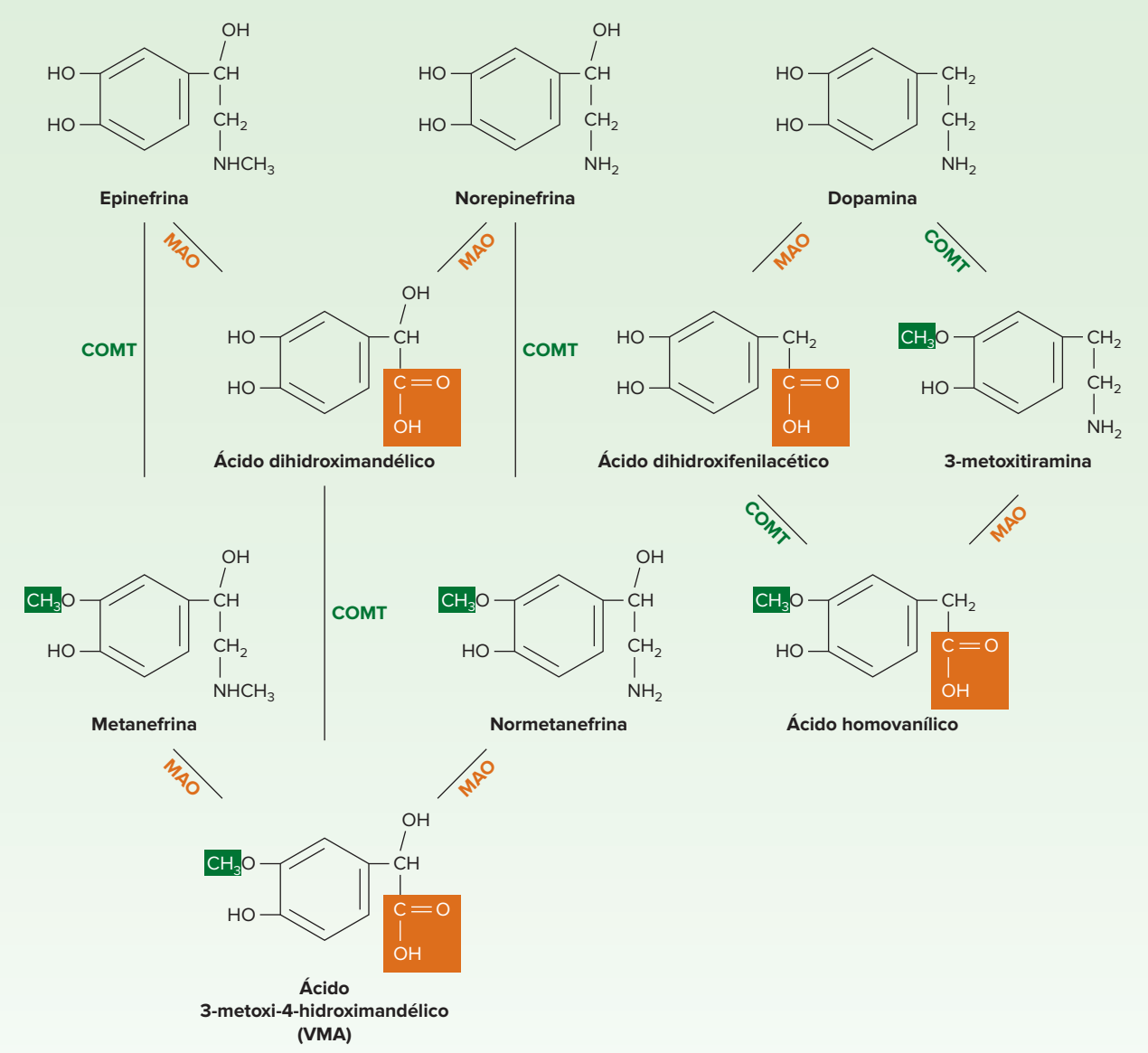


FIGURA 6-6. Metabolismo de las catecolaminas por catecol-*O*-metiltransferasa (COMT, *catechol-O-methyltransferase*) y monoamino oxidasa (MAO, *monoamine oxidase*). (Reproducida, con permiso, de Gardner DG, Shoback D (eds.). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9a ed. McGraw-Hill; 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

La terminación de la transmisión noradrenérgica es el resultado de dos procesos: difusión simple lejos del sitio del receptor (con metabolismo eventual en el plasma o hígado) y recaptación en el terminal del nervio mediante NET (figura 6-4) o en la glía perisináptica u otras células.

Cotransmisores en los nervios colinérgicos y adrenérgicos

Como se señaló con anterioridad, las vesículas de los nervios colinérgico y suprarrenal contienen otras sustancias además del transmisor primario, a veces en las mismas vesículas y algunas veces en una población de vesículas separadas. Algunas de las sustancias identificadas hasta la fecha se enumeran en el cuadro 6-1. Muchas de estas sustancias también son transmisores *primarios* en los nervios no adrenérgicos y no colinérgicos, descritos en el texto que sigue. En apariencia desempeñan varios roles en la función de los nervios que liberan la acetilcolina o la norpirinefrina. En algunos casos, proporcionan una acción más rápida o más lenta para complementar o modular los efectos del transmisor primario. También participan en la inhibición de la retroalimentación de las mismas terminales nerviosas cercanas.

El crecimiento de las neuronas y la expresión del transmisor en neuronas específicas es un proceso dinámico. Por ejemplo, los factores neurotróficos liberados de los tejidos blanco influyen en el crecimiento y la formación de la sinapsis por las neuronas. Además, los transmisores liberados desde una población específica de neuronas pueden cambiar en respuesta a factores ambientales tales como el ciclo de luz-oscuridad.

CUADRO 6-2 Tipos principales de receptores autonómicos

Nombre del receptor	Localizaciones típicas	Resultado de la unión del ligando
Colinorreceptores		
Muscarínico M_1	Neuronas del CNS, neuronas posganglionares simpáticas, algunos sitios presinápticos	Formación de IP_3 y DAG, aumento del calcio intracelular
Muscarínico M_2	Miocardio, músculo liso, algunos sitios presinápticos; neuronas del CNS	Apertura de canales de potasio, inhibición de la adenilil ciclasa
Muscarínico M_3	Glándulas exocrinas, vasos (músculo liso y endotelio); neuronas del CNS	Al igual que la unión del receptor M_1 al ligando
Muscarínico M_4	Neuronas del CNS; posiblemente terminaciones nerviosas vagales	Al igual que la unión del receptor M_2 al ligando
Muscarínico M_5	Endotelio vascular, en especial vasos cerebrales; neuronas del CNS	Al igual que la unión del receptor M_1 al ligando
Nicotínico N_N	Neuronas posganglionares, algunas terminales presinápticas colinérgicas; los receptores pentámeros típicamente contienen subunidades de tipo α y β (véase cap. 7)	Apertura de canales Na^+, K^+, despolarización
Nicotínico N_M	Placas terminales musculo esqueléticas neuromusculares; los receptores típicamente contienen dos subunidades tipo α_1 y β_1 además de las subunidades γ y δ	Apertura de canales Na^+, K^+, despolarización
Adrenorreceptores		
$Alfa_1$	Células efectoras postsinápticas, en especial músculo liso	Formación de IP_3 y DAG, aumento del calcio intracelular
$Alfa_2$	Terminales nerviosas adrenérgicas presinápticas, plaquetas, lipocitos, músculo liso	Inhibición de la adenilil ciclasa, cAMP disminuido
$Beta_1$	Células efectoras postsinápticas, en especial corazón, lipocitos, cerebro; terminales nerviosas presinápticas adrenérgicas y colinérgicas, aparato yuxtaglomerular de túbulos renales, epitelio ciliar del cuerpo	Estimulación de adenilil ciclasa, aumento de cAMP
$Beta_2$	Células efectoras postsinápticas, en especial músculo liso y músculo cardiaco	Estimulación de la adenilil ciclasa y aumento del cAMP. Activa el G_i cardiaco bajo algunas condiciones
$Beta_3$	Células efectoras postsinápticas, en especial lipocitos; corazón	Estimulación de la adenilil ciclasa y aumento del cAMP[1]
Receptores de dopamina		
D_1 (DA_1), D_5	Cerebro; tejidos efectores, en especial músculo liso del lecho vascular renal	Estimulación de la adenilil ciclasa y aumento del cAMP
D_2 (DA_2)	Cerebro; tejidos efectores, en especial músculo liso; terminales nerviosas presinápticas	Inhibición de la adenilil ciclasa; aumento de la conductancia de potasio
D_3	Cerebro	Inhibición de la adenilil ciclasa
D_4	Cerebro, sistema cardiovascular	Inhibición de la adenilil ciclasa

[1] La función del receptor β_3 cardiaco es poco conocida, pero la activación no parece dar como resultado la estimulación de la frecuencia o la fuerza.

RECEPTORES AUTONÓMICOS

Históricamente, los análisis de estructura-actividad, con las comparaciones cuidadosas de la potencia de series de agonistas autonómicos y antagonistas análogos, condujeron a la definición de diferentes subtipos de receptores autonómicos, incluidos los colinorreceptores muscarínicos y nicotínicos, los adrenorreceptores α, β y los receptores de la dopamina (cuadro 6-2). Con posterioridad, la unión de ligandos marcados con isótopo permitió la purificación y caracterización de varias de las moléculas receptoras. La biología molecular ahora proporciona técnicas para el descubrimiento y la expresión de genes que codifican receptores relacionados dentro de estos grupos (véase capítulo 2).

Los principales subtipos de receptores de la acetilcolina se nombraron después de los alcaloides en un inicio utilizados en su identificación: la muscarina y la nicotina, por tanto, **receptores muscarínicos** y **nicotínicos**. En el caso de los receptores asociados con los nervios noradrenérgicos, el uso de los nombres de los agonistas (la noradrenalina, la fenilefrina, el isoproterenol y otros) no fue posible. Por lo cual, el término **adrenorreceptor** se usa ampliamente para describir los receptores que responden a las catecolaminas, como la norepinefrina. Por analogía, el término **colinorreceptor** denota receptores (tanto muscarínicos como nicotínicos) que responden a la acetilcolina. En América del Norte, los receptores se nombraron de manera coloquial después de los nervios que lo por general les inervan, como **receptores adrenérgicos** (o noradrenér-

gicos) y **receptores colinérgicos**. La clase habitual de los adrenorreceptores se puede subdividir adicionalmente en receptores **adrenérgicos α**, **adrenérgicos β** y **receptores de dopamina** sobre la base de la selectividad tanto agonista como antagonista y las bases genómicas. El desarrollo de fármacos bloqueadores más selectivos ha llevado a nombrar subclases dentro de estos tipos principales; por ejemplo, dentro de la clase de los adrenorreceptores α, los receptores α_1 y α_2 difieren tanto en la selectividad de los agonistas como de los antagonistas. Ejemplos de tales fármacos selectivos se dan en los capítulos que siguen.

NEURONAS NO ADRENÉRGICAS, NO COLINÉRGICAS (NANC)

Se sabe desde hace muchos años que los tejidos efectores autonómicos (p. ej., el intestino, las vías respiratorias, la vejiga) contienen fibras nerviosas que no muestran las características histoquímicas de las fibras colinérgicas o adrenérgicas. Ambas fibras motoras y sensoriales NANC están presentes. Aunque los péptidos son las sustancias transmisoras más comunes que se encuentran en estas terminaciones nerviosas, otras sustancias, como el óxido nítrico sintasa y las purinas, también están presentes en muchas terminales nerviosas (cuadro 6-1). La capsaicina, una neurotoxina derivada de los chiles, puede causar la liberación del transmisor (fundamentalmente la sustancia P) de dichas neuronas y, si se administra en dosis altas, la destrucción de la neurona.

El sistema entérico en la pared intestinal (figura 6-2) es el sistema más extensamente estudiado que contiene neuronas NANC además de las fibras colinérgicas y adrenérgicas. En el intestino delgado, por ejemplo, estas neuronas contienen uno o más de los siguientes: el óxido nítrico sintasa (que produce óxido nítrico, NO), péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la colecistocinina, la dinorfina, las encefalinas, el péptido liberador de gastrina, la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), el neuropéptido Y, la somatostatina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*). Algunas neuronas contienen hasta cinco transmisores diferentes.

Las fibras sensoriales en los sistemas no adrenérgicos, no colinérgicos, tal vez sean mejor denominadas como fibras "sensoriales eferentes" o "efectores locales sensoriales" porque, cuando se activan por una entrada sensorial, son capaces de liberar los péptidos transmisores de la terminación sensorial misma de las ramas de axones locales y colaterales que terminan en los ganglios autonómicos. Estos péptidos son agonistas potentes en muchos tejidos efectores autonómicos.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA ACTIVIDAD AUTONÓMICA

La función autonómica está integrada y regulada en muchos niveles, desde el CNS hasta las células efectoras. La mayoría de la regulación usa retroalimentación negativa, pero se han identificado muchos otros mecanismos. La retroalimentación negativa es particularmente importante en las respuestas del ANS a la administración de fármacos autonómicos.

Integración central

En el nivel más alto —mesencéfalo y médula— las dos divisiones del ANS y el sistema endocrino se integran entre sí, con información sensorial y con información de los centros superiores del CNS, incluida la corteza cerebral. Estas interacciones son tales que los primeros investigadores llamaron al sistema parasimpático **trofotrópico** uno (es decir, que conduce al crecimiento) utilizado para "descansar y digerir" y al sistema simpático como **ergotrópico** uno (es decir, que conduce al gasto de energía), que se activa para "pelear o huir". Aunque estos términos ofrecen poca información sobre los mecanismos involucrados, proporcionan descripciones simples aplicables a muchas de las acciones de los sistemas (cuadro 6-3). Por ejemplo, la ralentización del corazón y la estimulación de la actividad digestiva son acciones típicas de conservación de energía y almacenamiento de energía del sistema parasimpático. Por el contrario, la estimulación cardiaca, el aumento del azúcar en la sangre y la vasoconstricción cutánea son respuestas producidas por las descargas simpáticas que son adecuadas para combatir o sobrevivir al ataque.

En un nivel más sutil de interacciones en el tronco encefálico, la médula y la médula espinal, existen importantes interacciones cooperativas entre los sistemas simpático y parasimpático. Para algunos órganos, las fibras sensoriales asociadas con el sistema parasimpático ejercen un control reflejo sobre la salida motora en el sistema simpático. Por tanto, las fibras sensoriales barorreceptoras del seno carotídeo en el nervio glosofaríngeo tienen una gran influencia en el flujo simpático del centro vasomotor. Este ejemplo se describe con mayor detalle en el siguiente texto. De manera similar, las fibras sensoriales parasimpáticas en la pared de la vejiga urinaria influyen significativamente en el flujo inhibitorio simpático hacia ese órgano. Dentro de la ENS, las fibras sensoriales de la pared del intestino hacen sinapsis en las neuronas motoras preganglionares y posganglionares que controlan el músculo liso intestinal y las células secretoras (figura 6-2).

A. Integración de la función cardiovascular

Los reflejos autonómicos son en particular importantes para comprender las respuestas cardiovasculares a los medicamentos autonómicos. Como se indica en la figura 6-7, la variable controlada de forma primaria, en la función cardiovascular, es la PAM. Los cambios en cualquier variable que contribuya a la **presión arterial media** (p. ej., un aumento inducido por el fármaco en la resistencia vascular periférica) propician poderosas respuestas secundarias **homeostáticas** que tienden a compensar el cambio promovido directamente. La respuesta homeostática puede ser suficiente para reducir el cambio en la presión arterial media y para revertir los efectos del fármaco sobre la frecuencia cardiaca. Una infusión lenta de norepinefrina proporciona un ejemplo útil. Este agente produce efectos directos en el músculo vascular y cardiaco. Es un vasoconstrictor potente y, al aumentar la resistencia vascular periférica, aumenta la presión arterial media. En ausencia del control reflejo —en un paciente que ha tenido un trasplante de corazón, por ejemplo— el efecto del medicamento sobre el corazón también es estimulante; es decir, aumenta la frecuencia cardiaca y la fuerza contráctil. Sin embargo, en un sujeto con reflejos intactos, la respuesta de retroalimentación negativa al aumento de la presión arterial media causa una disminución del flujo simpático hacia el corazón y un aumento poderoso de la descarga parasimpática (nervio vago) en el marcapasos cardiaco. Esta respuesta está mediada por un mayor disparo de los nervios barorreceptores del seno carotídeo y el arco aórtico. El aumento de la actividad barorreceptora causa la disminución del flujo simpático central y el aumento de la salida vagal. Como resultado, el efecto *neto* de las dosis presoras ordinarias de la norepinefrina en un sujeto normal es producir un marcado aumento en la resistencia vascular periférica, un aumento en la presión arterial media y, a menudo, una *disminución* de la frecuencia cardia-

CUADRO 6-3 **Efectos directos de la actividad *nerviosa* autonómica en algunos sistemas de órganos. Los efectos de los *fármacos* autonómicos son similares, pero no idénticos (véase texto)**

	Efecto de			
	Actividad simpática		Actividad parasimpática	
Órganos	***Acción*[1]**	***Receptor*[2]**	***Acción***	***Receptor*[2]**
Ojo				
Músculo radial del iris	Se contrae	α_1	–	–
Músculo circular del iris	-	–	Se contrae	M_3
Músculo ciliar	[Se relaja]	β	Se contrae	M_3
Corazón				
Nodo sinoauricular	Se acelera	β_1, β_2	Se desacelera	M_2
Marcapasos ectópicos	Se acelera	β_1, β_2	–	–
Contractilidad	Aumenta	β_1, β_2	Disminuye (aurículas)	M_2
Vasos sanguíneos				
Piel, vasos esplácnicos	Se contrae	α	–	–
Vasos del músculo esquelético	Se relaja	β_2	–	–
	[Se contrae]	α	–	–
	Se relaja[3]	M_3	–	–
Endotelio de los vasos en el corazón, el cerebro, las vísceras	–	–	Síntesis y liberación de EDRF[4]	M_3, M_5[5]
Músculo liso bronquiolar	Se relaja	β_2	Se contrae	M_3
Tracto gastrointestinal				
Músculo liso				
Paredes	Se relaja	α_2,[6] β_2	Se contrae[7]	M_3
Esfínteres	Se contrae	α_1	Se relaja	M_3
Secreción	[Decrece]	α_2	Aumenta	M_3
Músculo liso genitourinario				
Pared de la vejiga	Se relaja	β_2	Se contrae[7]	M_3
Esfínter	Se contrae	α_1	Se relaja	M_3
Útero, embarazada	Se relaja	β_2	–	...
	Se contrae	α	Se contrae	M_3
Pene y vesículas seminales	Eyaculación	α	Erección	M
Piel				
Músculo liso pilomotor	Se contrae	α	–	–
Glándulas sudoríparas			–	–
Ecrinas	Aumenta	M	–	–
Apocrina (estrés)	Aumenta	α	–	–
Funciones metabólicas				
Hígado	Gluconeogénesis	β_2, α	–	–
Hígado	Glicogenólisis	β_2, α	–	–
Células grasas	Lipolisis	β_3	–	–
Riñón	Liberación renina	β_1	–	–

[1] Las acciones importantes se muestran entre corchetes.

[2] Tipo de receptor específico: α: alfa; β: beta; M: muscarínico.

[3] El músculo liso vascular en el músculo esquelético tiene fibras dilatorias colinérgicas simpáticas.

[4] El endotelio de la mayoría de los vasos sanguíneos libera EDRF (factor relajante derivado del endotelio), que causa vasodilatación marcada, en respuesta a estímulos muscarínicos. Las fibras parasimpáticas inervan los receptores muscarínicos en los vasos, en las vísceras y el cerebro, y las fibras colinérgicas simpáticas inervan los vasos sanguíneos del músculo esquelético. Los receptores muscarínicos en los otros vasos de la circulación periférica no están inervados y responden sólo a los agonistas muscarínicos circulantes.

[5] Los vasos sanguíneos cerebrales se dilatan en respuesta a la activación del receptor M_5.

[6] Probablemente a través de la inhibición presináptica de la actividad parasimpática.

[7] La inervación colinérgica del recto y los órganos genitourinarios puede ser anatómicamente simpática; véase recuadro: “Flujo de salida simpático sacra”.

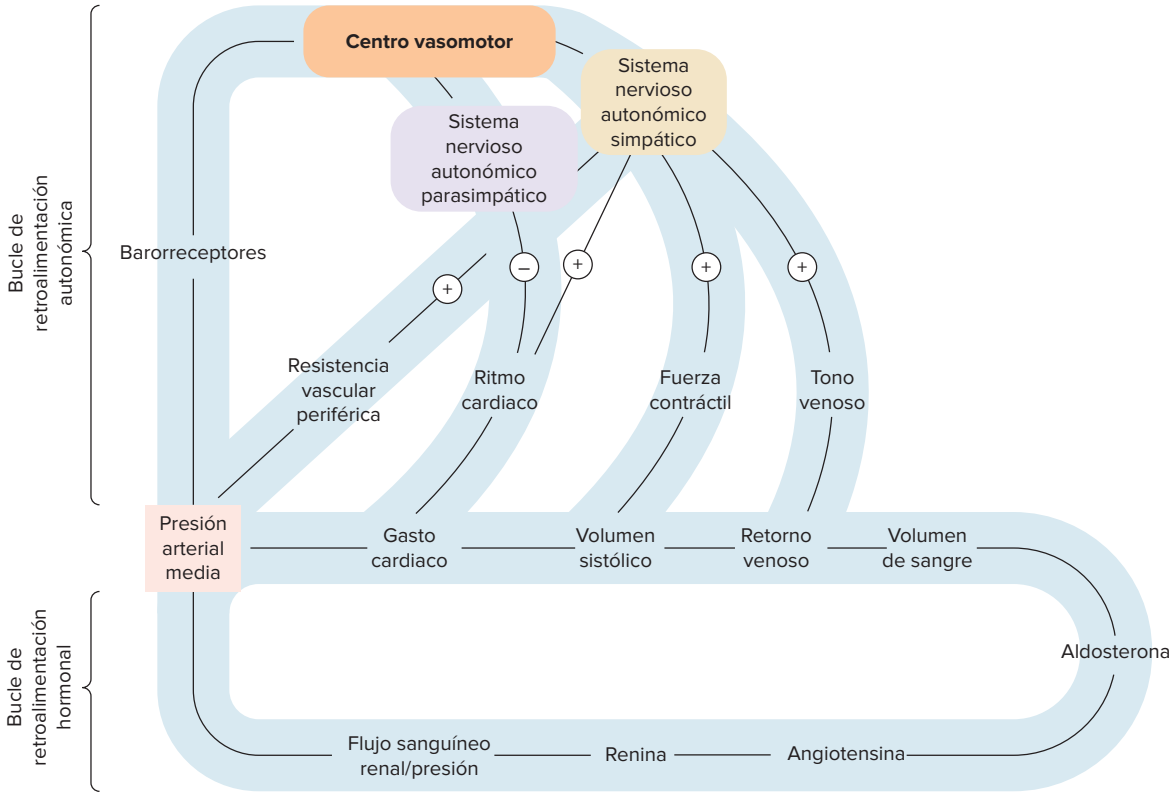


FIGURA 6-7 Control autonómico y hormonal de la función cardiovascular. Téngase en cuenta que están presentes dos circuitos de retroalimentación: el circuito del sistema nervioso autonómico y el ciclo hormonal. El sistema nervioso simpático influye de manera directa en cuatro variables principales: resistencia vascular periférica, frecuencia cardiaca, fuerza y tono venoso. También modula continuamente la producción de renina (no se muestra). El sistema nervioso parasimpático influye con claridad en la frecuencia cardiaca. Además de su papel en la estimulación de la secreción de aldosterona, la angiotensina II aumenta de forma visible la resistencia vascular periférica y facilita los efectos simpáticos (no se muestra). El efecto de la retroalimentación neta de cada ciclo es para compensar los cambios en la presión arterial. Por tanto, la disminución de la presión sanguínea debido a la pérdida de sangre provocaría un aumento del flujo simpático y la liberación de renina. Por el contrario, la presión elevada debido a la administración de un fármaco vasoconstrictor provocaría una reducción del flujo simpático, una reducción de la liberación de renina y un aumento del flujo parasimpático (vagal).

CUADRO 6-4 Autorreceptor, heterorreceptor y efectos moduladores de las sinapsis periféricas en los terminales nerviosos[1]

Transmisor/modulador	Tipo de receptor	Terminales de las neuronas donde se encuentran
Efectos inhibitorios		
Acetilcolina	M_2, M_1	Adrenérgico, sistema nervioso entérico
Norepinefrina	$Alfa_2$	Adrenérgico
Dopamina	D_2; menos evidencia para D_1	Adrenérgico
Serotonina (5-HT)	5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3	Preganglionico colinérgico
ATP, ADP	P2Y	Neuronas colinérgicas adrenérgicas autonómicas y ENS
Adenosina	A_1	Neuronas colinérgicas adrenérgicas autonómicas y ENS
Histamina	H_3, posiblemente H_2	Tipo H_3 identificado en neuronas adrenérgicas y serotoninérgicas del CNS
Encefalina	Delta (también mu, kappa)	Adrenérgico, ENS colinérgico
Neuropéptido Y	Y_1, Y_2 (NPY)	Adrenérgico, algo colinérgico
Prostaglandina E_1, E_2	EP_3	Adrenérgico
Efectos excitatorios		
Epinefrina	$Beta_2$	Adrenérgico, somático motor colinérgico
Acetilcolina	N	Somático motor colinérgico
Angiotensina II	AT_1	Adrenérgico

[1] Lista provisional. La cantidad de transmisores y las ubicaciones aumentarán indudablemente con investigaciones adicionales.

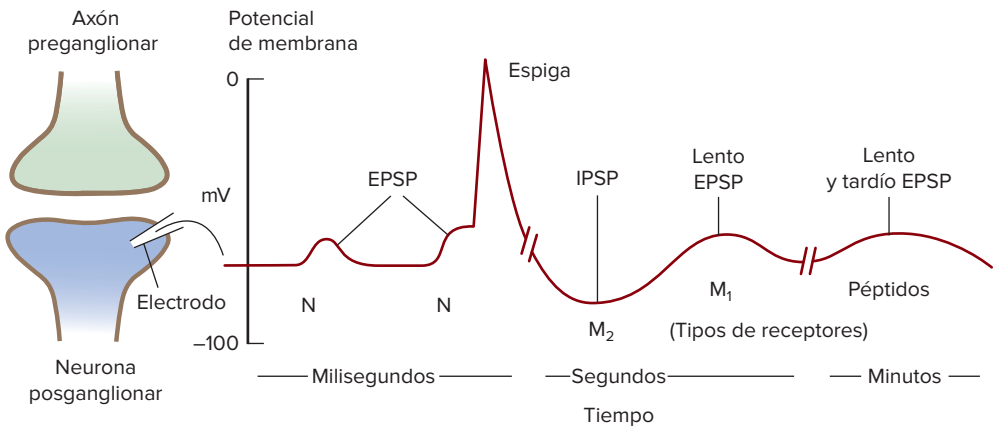


FIGURA 6-8 Potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios (EPSP e IPSP) en una célula ganglionar autonómica. La neurona posganglionar que se muestra a la izquierda con un electrodo de registro podría sufrir los cambios de potencial de membrana la cual se expone de manera esquemática en la figura. La indicación comienza con dos respuestas del EPSP a la activación del receptor nicotínico (N), la primera que no alcanza el umbral. La segunda, supraumbral, el EPSP evoca un potencial de acción, que es seguido por un IPSP, quizá provocado por la activación del receptor M_2 (con posible participación de la activación del receptor de la dopamina). El IPSP es, a su vez, seguido por un EPSP más lento, dependiente de M_1, y esto a veces es seguido por un potencial postsináptico excitatorio aún más lento inducido por un péptido.

ca. La bradicardia, la respuesta compensadora refleja provocada por este agente, es *exactamente lo opuesto* a la acción directa del fármaco; sin embargo, es por completo predecible si se entiende la integración de la función cardiovascular por parte del ANS.

B. Regulación presináptica

El principio del control de la retroalimentación negativa también se encuentra en el nivel presináptico de la función autonómica. En la mayoría de las terminaciones nerviosas se ha demostrado que existen mecanismos importantes del control inhibidor de la retroalimentación presináptica. Un mecanismo bien documentado implica al receptor α_2 localizado en las terminales nerviosas noradrenérgicas. Este receptor se activa con la norepinefrina y las moléculas similares; la activación disminuye la liberación adicional de norepinefrina desde estas terminaciones nerviosas (cuadro 6-4). El mecanismo de este efecto, mediado por la proteína G, implica la inhibición de la corriente de calcio hacia el interior que causa la fusión vesicular y la liberación del transmisor. Por el contrario, un β-receptor presináptico parece facilitar la liberación de la norepinefrina desde algunas neuronas adrenérgicas. Los receptores presinápticos que responden a la sustancia transmisora primaria liberada por la terminación nerviosa se llaman **autorreceptores**. Los autorreceptores son usualmente inhibidores, pero además de los β-receptores excitatorios en las fibras noradrenérgicas, muchas fibras colinérgicas, en especial fibras motoras somáticas, tienen autorreceptores nicotínicos excitatorios.

El control de la liberación del transmisor no está limitado a la modulación por parte del transmisor. Las terminales nerviosas también tienen receptores reguladores que responden a muchas otras sustancias. Tales **heterorreceptores** pueden ser activados por sustancias liberadas desde otros terminales nerviosos que hacen sinapsis con la terminación nerviosa. Por ejemplo, algunas fibras vagales en el miocardio hacen sinapsis en los terminales nerviosos simpáticos noradrenérgicos e inhiben la liberación de la norepinefrina. Alternativamente, los ligandos para estos receptores pueden difundirse a los receptores de la sangre o de los tejidos cercanos. Algunos de los transmisores y receptores identificados se enumeran en el cuadro 6-4. La regulación presináptica por una variedad de químicos endógenos, tal vez ocurre en todas las sinapsis.

C. Regulación postsináptica

La regulación postsináptica puede considerarse desde dos perspectivas: la modulación por la actividad previa en el receptor primario (la cual puede regular positiva o negativamente el número de receptores o desensibilizarlos, véase capítulo 2) y la modulación mediante otros eventos simultáneos.

El primer mecanismo ha sido bien documentado en varios sistemas receptores-efectores. Se sabe que la regulación positiva y la regulación negativa ocurre en respuesta a una activación disminuida o incrementada, respectivamente, de los receptores. Se produce una forma extrema de regulación positiva después de la denervación de algunos tejidos, lo que conduce a una **hipersensibilidad por denervación** del tejido a los activadores de ese tipo de receptor. En el músculo esquelético, por ejemplo, los receptores nicotínicos con normalidad se restringen a las regiones de la placa terminal subyacente a las terminales nerviosas motoras somáticas. La denervación quirúrgica o traumática produce una marcada proliferación de los colinorreceptores nicotínicos en todas las partes de la fibra, incluidas áreas que no se asociaron previamente con ninguna unión nerviosa motora. Una hipersensibilidad farmacológica relacionada con la hipersensibilidad a la denervación se produce en los tejidos efectores autonómicos después de la administración de fármacos que deprimen las reservas del transmisor y evitan la activación de los receptores postsinápticos durante un tiempo suficiente. Por ejemplo, la administración prolongada de grandes dosis de reserpina, un reductor de la norepinefrina, puede causar una mayor sensibilidad del músculo liso y de las células efectoras del músculo cardiaco motivado por la reducción de las fibras simpáticas.

El segundo mecanismo implica la modulación del evento transmisor-receptor primario por eventos provocados por el mismo u otros transmisores que actúan sobre diferentes receptores postsinápticos. La transmisión ganglionar es un buen ejemplo de este fenómeno (figura 6-8). Las células posganglionares se activan (despolarizan) como resultado de la unión de un ligando apropiado a

CUADRO 6-5 Pasos en la transmisión autonómica: efectos de algunos fármacos

Proceso afectado	Ejemplo del fármaco	Sitio	Acción
Propagación del potencial de acción	Anestesia local, tetrodotoxina,[1] saxitoxina[2]	Axones nerviosos	Bloquear canales de sodio regulados por voltaje; conducción de bloque
Síntesis del transmisor	Hemicolinios	Terminales nerviosas colinérgicas: membrana	Bloquear la absorción de colina y la lenta síntesis de ACh
	α-metiltirosina (metirosina)	Terminaciones nerviosas adrenérgicas y médula suprarrenal: citoplasma	Inhibe la tirosina hidroxilasa y bloquea la síntesis de catecolaminas
Almacenamiento del transmisor	Vesamicol	Terminales colinérgicos: VAT en vesículas	Evita el almacenamiento, reduce
	Reserpina, tetrabenazina	Terminales adrenérgicos: VMAT en vesículas	Evita el almacenamiento, reduce
Liberación del transmisor	Algunas[3]	Receptores de membrana de los terminales nerviosos	Liberación modulada
	ω-Conotoxina GVIA[4]	Canales de calcio de los terminales nerviosos	Reduce la liberación del transmisor
	Ácido domoico	Receptores de kainato de los terminales nerviosos (principalmente CNS, véase capítulo 21)	Modula la liberación del transmisor al alterar la afluencia/liberación de calcio
	Toxina botulínica	Vesículas colinérgicas	Evita la liberación Ach
	α-Latrotoxina[5]	Vesículas colinérgicas y adrenérgicas	Causa liberación explosiva del transmisor
	Tiramina, anfetamina	Terminales nerviosos adrenérgicos	Promueve la liberación del transmisor
Recaptación del transmisor después de la liberación	Cocaína, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos[6] SNRI	Terminales nerviosos adrenérgicos, NET	Inhibe la captación, aumenta el efecto del transmisor en el receptor postsináptico
Activación o bloqueo del receptor	Norepinefrina	Receptores en uniones adrenérgicas	Se une y activa los receptores α; causa contracción
	Fentolamina	Receptores en uniones adrenérgicas	Se une a los receptores α impide la activación
	Isoproterenol	Receptores en uniones adrenérgicas	Se une a los β-receptores; activa la adenilil ciclasa
	Propranolol	Receptores en uniones adrenérgicas	Se une a los β-receptores; impide la activación
	Nicotina	Receptores en las uniones colinérgicas nicotínicas (ganglios autonómicos, placas terminales neuromusculares)	Vincula receptores nicotínicos; abre el canal de iones en la membrana postsináptica
	Tubocurarina	Placas terminales neuromusculares	Previene la activación de receptores nicotínicos
	Betanecol	Receptores, células efectoras parasimpáticas (músculo liso, glándulas)	Se une y activa los receptores muscarínicos
	Atropina	Receptores, células efectoras parasimpáticas	Se une a los receptores muscarínicos; impide la activación
Inactivación enzimática del transmisor	Neostigmina	Sinapsis colinérgicas (acetilcolinesterasa)	Inhibe la enzima; prolonga e intensifica la acción del transmisor después de la liberación
	Tranilcipromina	Terminaciones nerviosas adrenérgicas (monoamino oxidasa)	Inhibe la enzima; aumenta el grupo de transmisores almacenados

[1] Toxina de pez globo, tritón de California.

[2] Toxina de *Gonyaulax* (organismo de marea roja).

[3] Norepinefrina, dopamina, acetilcolina, angiotensina II, diversas prostaglandinas, etcétera.

[4] Toxina de caracoles marinos del género *Conus*.

[5] Veneno de araña viuda negra.

[6] Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

NET: transportador de norepinefrina; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*); IVA: transportador asociado a vesícula (*vesicle-associated transporter*); VMAT: transportador de monoamina vesicular.

Farmacología del ojo

El ojo es un buen ejemplo de un órgano con múltiples funciones autonómicas, controladas por varios receptores autonómicos. Como se muestra en la figura 6-9, la cámara anterior es el sitio de varios tejidos efectores autonómicos. Estos tejidos incluyen tres músculos (el dilatador pupilar, los músculos constrictores en el iris y el músculo ciliar) y el epitelio secretor del cuerpo ciliar.

La actividad nerviosa parasimpática y colinomimética muscarínica median la contracción del músculo constrictor pupilar circular y del músculo ciliar. La contracción del músculo constrictor pupilar causa miosis, una reducción en el tamaño de la pupila. La miosis por lo general está presente en pacientes expuestos a grandes dosis sistémicas o pequeñas dosis tópicas de colinomiméticos, en especial los inhibidores organofosforados de la colinesterasa. La contracción del músculo ciliar provoca la acomodación del foco para la visión de cerca. La contracción marcada del músculo ciliar, que a menudo ocurre por la intoxicación con el inhibidor de la colinesterasa, se llama *cicloespasmo*. La contracción del músculo ciliar también ejerce tensión sobre la red trabecular, abriendo sus poros y facilitando la salida del humor acuoso al canal de Schlemm. El aumento del flujo de salida reduce la presión intraocular, un resultado muy útil en pacientes con glaucoma. Todos estos efectos son evitados o revertidos por fármacos bloqueadores muscarínicos como la atropina.

Los adrenorreceptores alfa median la contracción de las fibras del músculo dilatador pupilar orientadas radialmente en el iris y dan lugar a la midriasis. Esto ocurre durante la descarga simpática y cuando los fármacos agonistas α, como la fenilefrina, se colocan en el saco conjuntival. Los β adrenorreceptores en el epitelio ciliar facilitan la secreción de humor acuoso. El bloqueo de estos receptores (con fármacos β-bloqueadores) reduce la actividad secretora y reduce la presión intraocular, proporcionando otro tratamiento para el glaucoma.

un receptor de acetilcolina nicotínico (N_N) neuronal. El rápido **potencial postsináptico excitatorio** (**EPSP**, *excitatory postsynaptic potencial*) resultante motiva un potencial de acción propagado, si se alcanza el umbral. Este evento a menudo va seguido de un potencial posoperatorio hiperpolarizante de lento desarrollo, pero de mayor duración: un lento **potencial postsináptico inhibidor** (**IPSP,** *inhibitory postsynaptic potencial*). Esta hiperpolarización implica la apertura de los canales de potasio por los colinorreceptores M_2. El IPSP es seguido por un potencial postsináptico excitatorio pequeño y lento causado por el cierre de los canales de potasio ligados

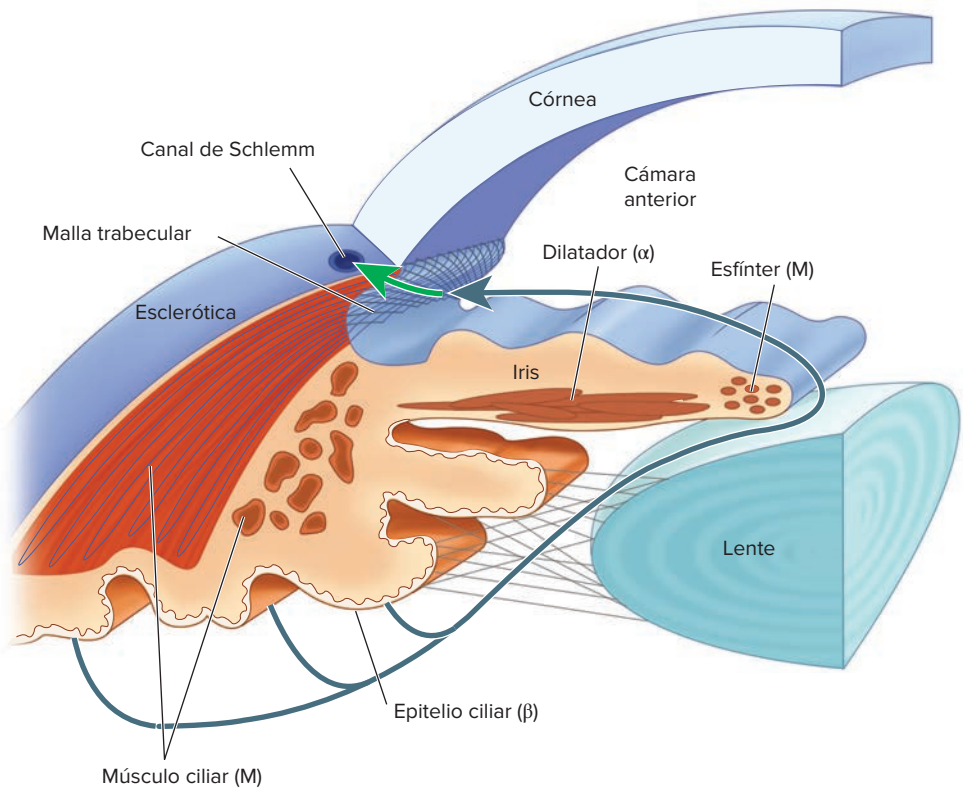


FIGURA 6-9 Estructuras de la cámara anterior del ojo. Los tejidos con funciones autonómicas significativas y los receptores ANS asociados (α, β, M) se muestran en este diagrama esquemático. El humor acuoso es secretado por el epitelio del cuerpo ciliar, fluye hacia el espacio frente al iris, fluye a través de la red trabecular y sale por el canal de Schlemm (*flecha*). El bloqueo de los β-adrenorreceptores asociados con el epitelio ciliar provoca una disminución de la secreción de agua. Los vasos sanguíneos (no mostrados) en la esclerótica también están bajo control autonómico e influyen en el drenaje acuoso.

a los colinorreceptores M_1. Al final, un EPSP tardío muy lento, puede ser motivado por péptidos liberados de otras fibras. Estos potenciales lentos sirven para modular la capacidad de respuesta de la célula postsináptica a la posterior actividad nerviosa presináptica primaria excitatoria (véase capítulo 21 para ejemplos adicionales).

MODIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA FUNCIÓN AUTONÓMICA

Debido a que la transmisión involucra mecanismos comunes (p. ej., ganglionares) y diferentes (p. ej., receptores de células efectoras) en diferentes segmentos del ANS, algunos fármacos producen efectos menos selectivos, mientras que otros son altamente específicos en sus acciones. En el cuadro 6-5 se presenta un resumen de los pasos en la transmisión de impulsos, desde el CNS hasta las células efectoras autonómicas. Los fármacos que bloquean la propagación del potencial de acción (anestésicos locales y algunas toxinas naturales) no son muy selectivos en su acción, ya que actúan en un proceso que es común a todas las neuronas. Por otro lado, los fármacos que actúan sobre los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y el almacenamiento del transmisor son más selectivos, ya que la bioquímica de cada transmisor difiere, por ejemplo, la síntesis de norepinefrina es muy diferente de la síntesis de acetilcolina. La activación o bloqueo de receptores de células efectoras ofrece la máxima flexibilidad y selectividad del efecto alcanzable con los medicamentos disponibles en la actualidad: los adrenorreceptores se distinguen con facilidad de los colinorreceptores. Además, los subgrupos de receptores individuales a menudo pueden ser selectivamente activados o bloqueados dentro de cada tipo principal. Algunos ejemplos se dan en el recuadro: Farmacología del ojo. Incluso una mayor selectividad puede alcanzarse en el futuro usando fármacos dirigidos a procesos posteriores al receptor, por ejemplo, receptores de los segundos mensajeros.

Los siguientes cuatro capítulos brindan muchos más ejemplos de esta útil diversidad de procesos de control autonómico.

REFERENCIAS

Andersson K-E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev* 2011;63:811.

Barrenschee M, *et al*. SNAP-25 is abundantly expressed in enteric neuronal networks and upregulated by the neurotrophic factor GDNF. *Histochem Cell Biol* 2015;143:611.

Birdsall NJM. Class A GPCR heterodimers: Evidence from binding studies. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:499.

Broten TP, *et al*. Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation. *Am J Physiol* 1992;262:H1579.

Burnstock G. Non-synaptic transmission at autonomic neuroeffector junctions. *Neurochem Int* 2008;52:14.

Burnstock G. Purinergic signalling in the gut. *Adv Exp Med Biol* 2016;891:91.

Centers for Disease Control and Prevention. Paralytic shellfish poisoning—Southeast Alaska, May-June 2011. MMWR *Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1554.

Dulcis D, *et al*. Neurotransmitter switching in the adult brain regulates behaviour. *Science* 2013;340:449.

Espinoza-Medina I, *et al*. The sacral autonomic outflow is sympathetic. *Science* 2016;354:893.

Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesthesia* 2009;103:108.

Fisher J. The neurotoxin domoate causes long-lasting inhibition of the kainate receptor GluK5 subunit. *Neuropharmacology* 2014;85:9.

Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:175.

Galligan JJ. Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:611.

Goldstein DS, *et al*. Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002;137:753.

Hills JM, Jessen KR. Transmission γ-aminobutyric acid (GABA), 5-hydroxytrypt- amine (5-HT) and dopamine. En: Burnstock G, Hoyle CHV (eds.). *Autonomic Neuroeffector Mechanisms*. Harwood Academic; 1992.

Holzer P, Reichmann F, Farzi A, *et al*. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012;46:261.

Johnston GR, Webster NR. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *Br J Anaesthesiol* 2009;102:453.

Langer SZ. Presynaptic receptors regulating transmitter release. *Neurochem Int* 2008;52:26.

Luther JA, Birren SJ. Neurotrophins and target interactions in the development and regulation of sympathetic neuron electrical and synaptic properties. *Auton Neurosci* 2009;151:46.

Magnon C. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013;341:1236361.

Mikoshiba K. IP3 receptor/Ca^{2+} channel: From discovery to new signaling concepts. *J Neurochem* 2007;102:1426.

Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55:425.

Rizo J. Staging membrane fusion. *Science* 2012;337:1300.

Shibasaki M, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011;2:685.

Symposium. Gastrointestinal reviews. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:555.

Tobin G, Giglio D, Lundgren O, *et al*. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:3.

Vanderlaan RD, *et al*. Enhanced exercise performance and survival associated with evidence of autonomic reinnervation in pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:2157.

Vernino S, Hopkins S, Wang Z, *et al*. Autonomic ganglia, acetylcholine antibodies, and autoimmune gangliopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:3.

Verrier RL, Tan A. Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm* 2009;6(Suppl 11):S68.

Watanabe S, *et al*. Clathrin regenerates synaptic vesicles from endosomes. *Nature* 2014;515:228.

Westfall DP, Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST, *et al*. ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:439.

Whittaker VP. Some currently neglected aspects of cholinergic function. *J Mol Neurosci* 2010;40:7.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El blefaroespasmo y otras manifestaciones de espasmo muscular involuntario pueden ser incapacitantes y, en el caso de los músculos grandes, dolorosos. La contracción del músculo esquelético se desencadena por la liberación exocitótica de la acetilcolina (ACh) de los nervios motores, en respuesta a la afluencia de calcio en la terminación del nervio. La liberación de la ACh puede ser reducida o bloqueada por la toxina botulínica, que interfiere en la fusión de las vesículas ACh de los terminales nerviosos con la membrana terminal nerviosa (véase texto). Dependiendo de la dosis, el bloqueo botulínico tiene una duración promedio de uno a tres meses.

CAPÍTULO 7

Medicamentos inhibidores de la colinesterasa y activadores colinorreceptores

Achilles J. Pappano, PhD

CASO DE ESTUDIO

A última hora de la mañana, un compañero de trabajo lleva a JM, de 43 años, al departamento de emergencias porque está agitado y no puede seguir recogiendo vegetales. Su forma de caminar es inestable, y camina con el apoyo de su colega. JM tiene dificultad para hablar y tragar, su visión es borrosa y sus ojos se llenan de lágrimas. Su compañero de trabajo dice que JM estaba trabajando en un campo que había sido rociado temprano en la mañana con un material que tenía el olor a azufre. Dentro de las tres horas posteriores del comienzo de su jornada de trabajo, JM se queja de rigidez en el pecho, la cual le dificultaba la respiración. Por eso pidió ayuda antes de desorientarse.

¿Cómo procedería a evaluar y tratar a JM? ¿Qué debería hacerse por su compañero de trabajo?

Los estimulantes del receptor de la acetilcolina y los inhibidores de la colinesterasa constituyen un gran grupo de medicamentos que imitan a la acetilcolina (colinomiméticos) (figura 7-1). Los estimulantes de los colinorreceptores se clasifican farmacológicamente por su espectro de acción, dependiendo del tipo de receptor —muscarínico o nicotínico— que se activa. Los colinomiméticos también se clasifican por su mecanismo de acción porque algunos se unen directamente a (y activan) los colinorreceptores, mientras que otros actúan indirectamente al inhibir la hidrólisis de la acetilcolina endógena.

ESPECTRO DE ACCIÓN DE MEDICAMENTOS COLINOMIMÉTICOS

Los primeros estudios del sistema nervioso parasimpático demostraron que el alcaloide **muscarina** imitaba los efectos de la descarga nerviosa parasimpática; es decir, los efectos fueron **pratosimpatomiméticos**. La aplicación de muscarina a los ganglios y a los tejidos efectores autónomos (músculo liso, corazón, glándulas exocrinas) mostró que la acción pratosimpatomimética del alcaloide se producía a través de una acción en los receptores de las células efectoras (músculo liso, glándulas), no en los ganglios. Los efectos de la acetilcolina en sí y de otros fármacos colinomiméticos en las uniones neuroefectoras autonómicas se denominan *efectos pratosimpatomiméticos* y están mediados por **receptores muscarínicos**. Por el contrario, las concentraciones bajas del alcaloide **nicotina** estimularon los ganglios autónomos y las uniones neuromusculares del músculo esquelético, pero no las células efectoras autónomas. El ganglio y los receptores del músculo esquelético se etiquetaron como nicotínicos. Cuando la acetilcolina se identificó más tarde como el transmisor fisiológico de los receptores tanto muscarínicos como **nicotínicos**, ambos receptores se reconocieron como subtipos de colinorreceptores.

Los colinorreceptores son miembros de familias ligadas a proteína G (muscarínico) o de canales iónicos (nicotínicos) con base en su estructura y mecanismos de señalización transmembrana. Los receptores muscarínicos contienen siete dominios transmembrana cuya tercera asa citoplásmica está acoplada a proteínas G que funcionan como transductores (véase figura 2-11). Estos receptores regulan la producción de segundos mensajeros intracelulares y modulan ciertos canales iónicos a través de sus proteínas G. La selectividad agonista está determinada por los subtipos de receptores muscarínicos y proteínas G que están presentes en una célula determinada (cuadro 7-1). En las células nativas y en los sistemas de expresión celular, los receptores muscarínicos forman dímeros u oligómeros que se cree que funcionan en el movimiento del receptor entre el retículo endoplásmico y la membrana plasmática y en la señalización. Posiblemente, los ligandos agonistas o antagonistas podrían señalizar cambiando la estructura cuaternaria del receptor, es decir, la relación de receptores monoméricos a oligoméricos. Los receptores muscarínicos se encuentran en las membranas plasmáticas de las células del sistema nervioso central y en los ganglios autónomos (véase figura 6-8), en órganos inervados por nervios parasimpáticos y en algunos tejidos que no están inervados por estos nervios, por ejemplo, células endoteliales (cuadro 7-1), y en aquellos tejidos inervados por nervios colinérgicos simpáticos posganglionares.

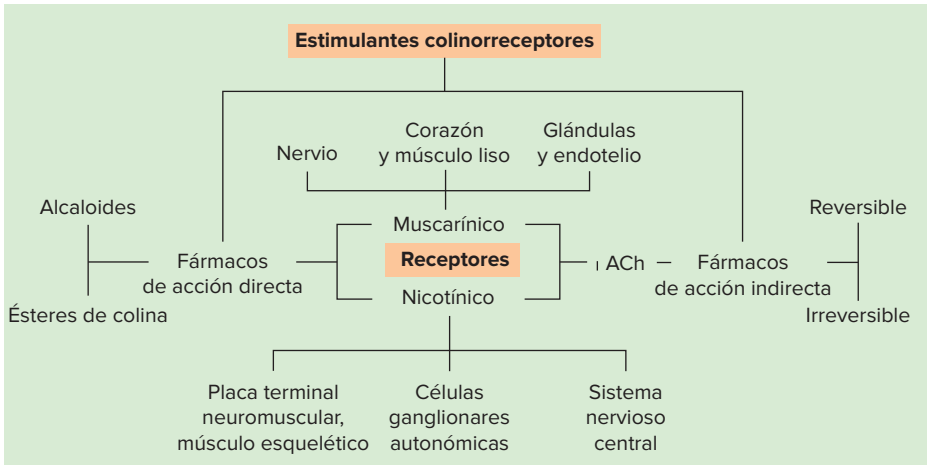


FIGURA 7-1 Los principales grupos de fármacos activadores de los colinorreceptores, receptores y tejidos blancos. ACh (*acetylcholine*): acetilcolina.

Los receptores nicotínicos son parte de un polipéptido transmembrana cuyas subunidades forman canales iónicos selectivos de cationes (véase figura 2-9). Estos receptores se encuentran en las membranas plasmáticas de las células posganglionares en todos los ganglios autónomos, en los músculos inervados por las fibras motoras somáticas y en algunas neuronas del sistema nervioso central (figura 6-1).

Los estimulantes de los colinorreceptores no selectivos en dosis suficientes pueden producir alteraciones muy difusas y marcadas en la función del sistema orgánico porque la acetilcolina tiene múltiples sitios de acción donde inicia tanto los efectos excitadores como los inhibidores. Afortunadamente, hay medicamentos disponibles que tienen un grado de selectividad, por lo que a menudo se pueden lograr los efectos deseados mientras se evitan o minimizan los efectos adversos.

La selectividad de la acción se basa en varios factores. Algunos medicamentos estimulan receptores muscarínicos o receptores nicotínicos selectivamente. Algunos agentes estimulan los receptores nicotínicos en las uniones neuromusculares de forma preferencial y tienen menos efecto sobre los receptores nicotínicos en los ganglios. La selectividad del órgano también puede lograrse mediante el uso de vías de administración apropiadas ("selectividad farmacocinética"). Por ejemplo, los estimulantes muscarínicos se pueden administrar tópicamente a la superficie del ojo para modificar la función ocular mientras se minimizan los efectos sistémicos.

CUADRO 7-1 Subtipos y características de los colinorreceptores

Tipo de receptor	Otros nombres	Ubicación	Características estructurales	Mecanismo de posreceptor
M_1		Nervios	Siete segmentos transmembrana, $G_{q/11}$ unidos a proteínas	IP_3, DAG cascada
M_2	Cardiaco M_2	Corazón, nervios, músculo liso	Siete segmentos transmembrana, $G_{i/o}$ unidos a proteínas	Inhibición de la producción de cAMP, activación de canales de K^+
M_3		Glándulas, músculo liso, endotelio	Siete segmentos transmembrana, $G_{q/11}$ unidos a proteínas	IP_3, DAG cascada
M_4		CNS	Siete segmentos transmembrana, $G_{i/o}$ unidos a proteínas	Inhibición de la producción de cAMP
M_5		CNS	Siete segmentos transmembrana, $G_{q/11}$ unidos a proteínas	IP_3, DAG cascada
N_M	Tipo muscular, receptor de placa terminal	Unión neuromuscular, músculo esquelético	Pentámero[1] $[(\alpha1)_2\beta1\delta\gamma)]$	Canal de ion despolarizante Na^+, K^+
N_N	Tipo neuronal, receptor ganglionar	CNS, cuerpo celular posganglionar, dendritas	Pentámero[1] con subunidades α y β solamente, por ejemplo, $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ (CNS) o $\alpha3\alpha5(\beta2)_3$ (ganglios)	Canal de ion despolarizante Na^+, K^+

[1] Estructura pentamérica en el órgano eléctrico de *Torpedo* y el músculo mamífero fetal tiene dos subunidades α1 y una de cada una de las subunidades β1, δ y γ. La estequiometría está indicada por subíndices, por ejemplo, $[(\alpha1)_2\ \beta1\ \delta\ \gamma]$. En el músculo adulto, la subunidad γ se reemplaza por una subunidad ε. Hay 12 receptores nicotínicos neuronales con nueve subunidades α (α2-α10) y tres subunidades (β2-β4). La composición de la subunidad varía entre los diferentes tejidos de mamíferos.

DAG (*diacylglycerol*): diacilglicerol; IP_3 (*inositol 1,4,5-triphosphaste*): trisfosfato de inositol.

Datos de Millar NS, Gotti C. Diversidad de receptores nicotínicos de vertebrados. *Neuropharmacology* 2009;56:237.

MODO DE ACCIÓN DE MEDICAMENTOS COLINOMIMÉTICOS

Los agentes colinomiméticos de acción directa se unen y activan los receptores muscarínicos o nicotínicos (figura 7-1). Los agentes de acción indirecta producen sus efectos primarios al inhibir la acetilcolinesterasa, que hidroliza la acetilcolina en colina y ácido acético (consulte figura 6-3). Al inhibir la acetilcolinesterasa, los fármacos de acción indirecta aumentan la concentración endógena de acetilcolina en las hendiduras sinápticas y las uniones neuroefectoras. El exceso de acetilcolina, a su vez, estimula los colinorreceptores para provocar respuestas aumentadas. Estos medicamentos actúan principalmente donde la acetilcolina se libera fisiológicamente y, por tanto, son *amplificadores* de la acetilcolina endógena.

Algunos inhibidores de la colinesterasa también inhiben la butirilcolinesterasa (pseudocolinesterasa). Sin embargo, la inhibición de la butirilcolinesterasa desempeña un papel pequeño en la acción de los fármacos colinomiméticos de acción indirecta porque esta enzima no es importante en la terminación fisiológica de la acción sináptica de la acetilcolina. Sin embargo, la butirilcolinesterasa sirve como un eliminador biológico para prevenir o reducir el grado de inhibición de la colinesterasa por los agentes organofosforados (véase capítulo 8). Algunos inhibidores de la colinesterasa cuaternarios también tienen una acción directa modesta, por ejemplo, la neostigmina, que activa los colinorreceptores nicotínicos neuromusculares directamente además de bloquear la colinesterasa.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS ESTIMULANTES DE COLINORRECEPTORES DE ACCIÓN DIRECTA

Los fármacos colinomiméticos de acción directa se pueden dividir en función de la estructura química en ésteres de colina (incluida la acetilcolina) y alcaloides (como la muscarina y la nicotina). Muchos de estos fármacos tienen efectos en ambos receptores; la acetilcolina es típica. Algunos de ellos son altamente selectivos para el receptor muscarínico o nicotínico. Sin embargo, ninguno de los fármacos clínicamente útiles es selectivo para los subtipos de receptores dentro de cualquier clase. El desarrollo de moduladores alostéricos selectivos de subtipos podría ser clínicamente útil.

Química y farmacocinética

A. Estructura

Cuatro importantes ésteres de colina que se han estudiado extensamente se muestran en la figura 7-2. Su grupo de amonio cuaternario con carga permanente los hace relativamente insolubles en lípidos. Se han identificado muchos fármacos colinomiméticos naturales y sintéticos que no son ésteres de colina; algunos de estos se muestran en la figura 7-3. El receptor muscarínico es fuertemente estereoselectivo: (S) betanecol es casi 1 000 veces más potente que (R) betanecol.

B. Absorción, distribución y metabolismo

Los ésteres de colina son poco absorbidos y mal distribuidos en el sistema nervioso central porque son hidrófilos. Aunque todos se hidrolizan en el tracto gastrointestinal (y son menos activos por vía oral), difieren notablemente en su susceptibilidad a la hidrólisis por la colinesterasa. La acetilcolina se hidroliza muy rápidamente (véase capítulo 6); se deben infundir grandes cantidades por vía intravenosa para lograr concentraciones suficientes para producir efectos detectables. Una inyección intravenosa grande en bolo tiene un efecto breve, típicamente en 5-20 segundos, mientras que las inyecciones intramusculares y subcutáneas producen sólo efectos locales. La metacolina es más resistente a la hidrólisis, y los ésteres de ácido carbámico, el carbacol y el betanecol son aún más resistentes a la hidrólisis por la colinesterasa y tienen una duración de acción correspondientemente más larga. El grupo betametilo (metacolina, betanecol) reduce la potencia de estos fármacos en los receptores nicotínicos (cuadro 7-2).

Los alcaloides colinomiméticos naturales terciarios (pilocarpina, nicotina, lobelina) se absorben bien en la mayoría de los sitios de administración. La nicotina, un líquido, es lo suficientemente soluble en lípidos para ser absorbida por la piel. La muscarina, una amina cuaternaria, se absorbe menos completamente del tracto gastrointestinal que las aminas terciarias, no obstante es tóxica cuando se ingiere, por ejemplo, en ciertos hongos, e incluso ingresa en el cerebro. La lobelina es un derivado de planta similar a la nicotina. Estas aminas se excretan principalmente por los riñones. La acidificación de la orina acelera la eliminación de las aminas terciarias (véase capítulo 1).

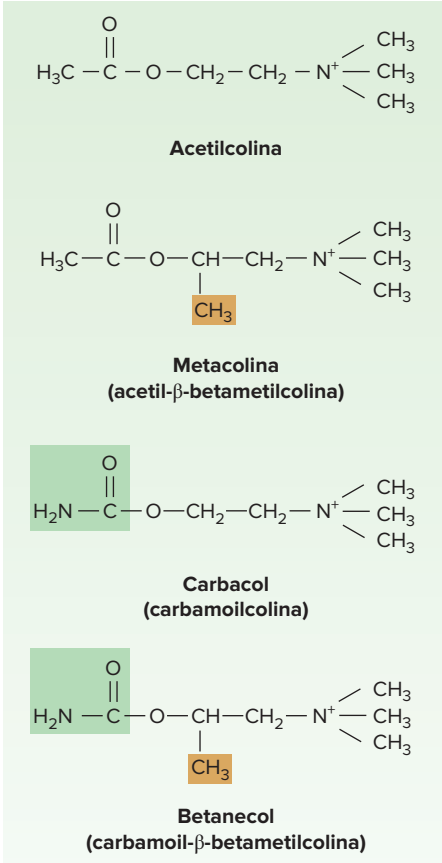


FIGURA 7-2 Estructuras moleculares de cuatro ésteres de colina. La acetilcolina y la metacolina son ésteres de ácido acético de colina y betametilcolina, respectivamente. El carbacol y el betanecol son ésteres de ácido carbámico de los mismos alcoholes.

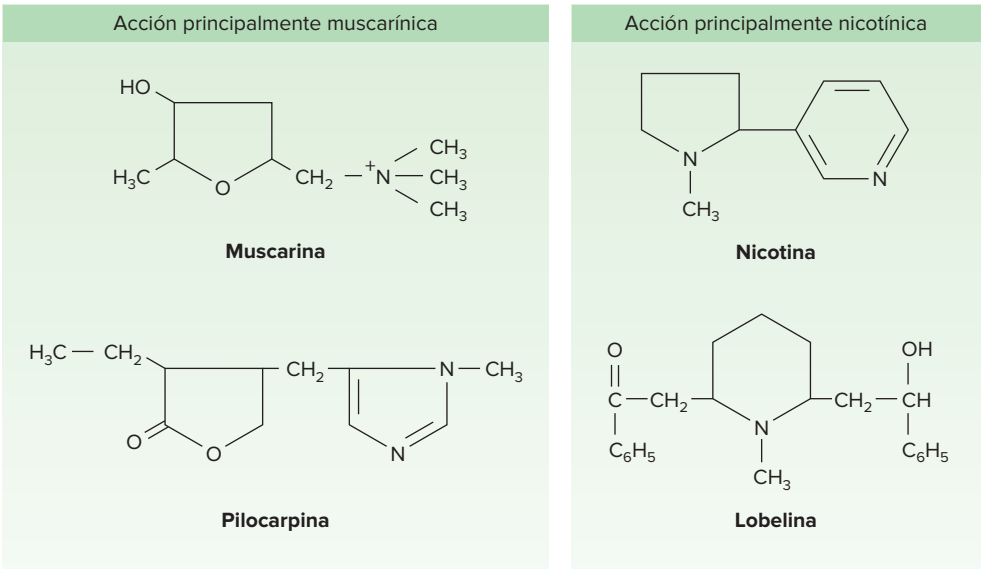


FIGURA 7-3 Estructuras de algunos alcaloides colinomiméticos.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

La activación del sistema nervioso parasimpático modifica la función del órgano por dos mecanismos principales. Primero, la acetilcolina liberada de los nervios parasimpáticos activa los receptores muscarínicos en las células efectoras para alterar la función del órgano directamente. En segundo lugar, la acetilcolina liberada por los nervios parasimpáticos interactúa con los receptores muscarínicos en los terminales nerviosos para inhibir la liberación de su neurotransmisor. Mediante este mecanismo, la liberación de acetilcolina y los agonistas muscarínicos circulantes alteran indirectamente la función del órgano al modular los efectos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático y quizá los sistemas no adrenérgicos y no colinérgicos (NANC, *non adrenergic non colinergic*).

Como se indicó en el capítulo 6, los subtipos de receptores muscarínicos se han caracterizado por estudios de unión y clonado. Varios eventos celulares ocurren cuando los receptores muscarínicos se activan, uno o más de los cuales pueden servir como segundos mensajeros para la activación muscarínica. Todos los receptores muscarínicos parecen ser del tipo acoplado a proteína G (véanse capítulo 2 y cuadro 7-1). La unión agonista muscarínica a receptores M_1, M_3 y M_5 activa la cascada de trisfosfato de inositol (IP_3), diacilglicerol (DAG). Alguna evidencia implica al DAG en la apertura de los canales de calcio del músculo liso; el IP_3 libera calcio del retículo endoplásmico y sarcoplásmico. Los agonistas muscarínicos también aumentan las concentraciones celulares de cGMP (monofosfato de guanosina cíclico). La activación de los receptores muscarínicos también aumenta el flujo de potasio a través de las membranas de las células cardiacas (figura 7-4A) y lo disminuye en las células del ganglio y del músculo liso. Este efecto está mediado por la unión de una subunidad βγ de la proteína G activada directamente al canal. Finalmente, la activación de los receptores muscarínicos M_2 y M_4 inhibe la actividad de adenilil ciclasa en los tejidos (p. ej., corazón, intestino). Además, los agonistas muscarínicos atenúan la activación de la adenilil ciclasa y modulan el aumento de los niveles de cAMP inducidos por hormonas como las catecolaminas. Estos efectos muscarínicos en la generación de cAMP reducen la respuesta fisiológica del órgano a las hormonas estimulantes.

El mecanismo de activación del receptor nicotínico se ha estudiado en gran detalle, aprovechando tres factores: 1) el receptor está presente en concentraciones extremadamente altas en las membranas de los órganos eléctricos del pez eléctrico; 2) la alfa-bungarotoxina, un componente de ciertos venenos de serpiente, se une fuertemente a los receptores y se etiqueta fácilmente como un marcador para los procedimientos de aislamiento, y 3) la activación del receptor da como resultado cambios eléctricos e iónicos fácilmente medibles en las células involucradas. El receptor nicotínico en los tejidos musculares (figura 7-4B) es un pentámero de cuatro tipos de subunidades glucoproteicas (un monómero aparece dos veces) con un peso molecular total de aproximadamente 250 000. El receptor nicotínico neuronal consiste sólo en subunidades α y β (cuadro 7-1). Cada subunidad tiene cuatro segmentos transmembrana. El receptor nicotínico tiene dos sitios de unión agonista en las interfaces formadas por las dos subunidades α y dos subunidades adyacentes (β, γ, ε). La unión del agonista a los sitios receptores provoca un cambio conformacional en la proteína (apertura del canal) que permite que los iones de sodio y potasio se difundan rápidamente por sus gradientes de concentración (los iones de calcio

CUADRO 7-2 Propiedades de los ésteres de colina

Éster de colina	Susceptibilidad a la colinesterasa	Acción muscarínica	Acción nicotínica
Cloruro de acetilcolina	++++	+++	+++
Cloruro de metacolina	+	++++	Ninguna
Cloruro de carbacol	Despreciable	++	+++
Cloruro de betanecol	Despreciable	++	Ninguna

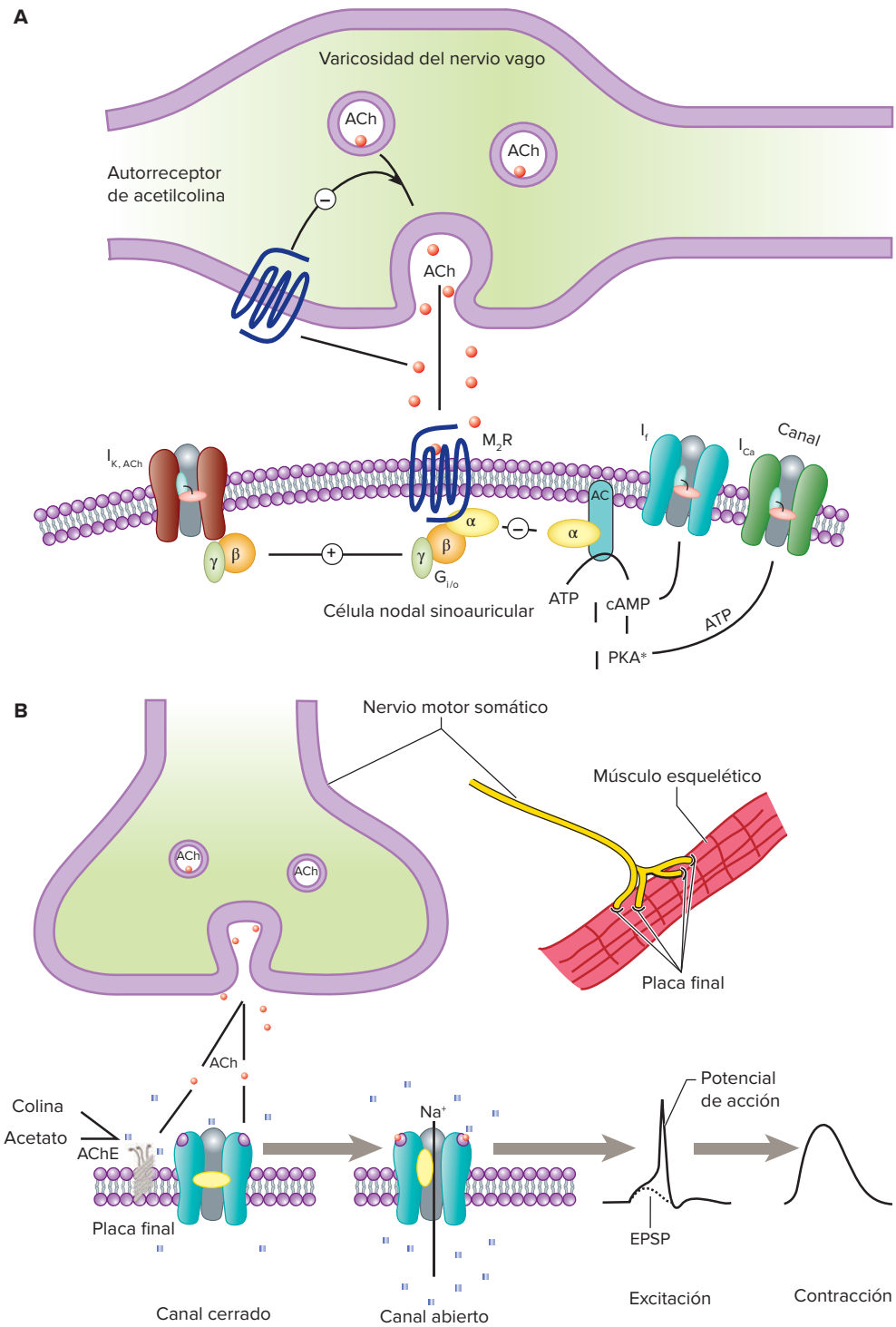


FIGURA 7-4 Señalización muscarínica y nicotínica. **A:** transmisión muscarínica al nodo sinoauricular en el corazón. La acetilcolina (ACh) liberada de una varicosidad de un axón colinérgico posganglionar interactúa con un receptor muscarínico de células del nódulo sinoauricular (M_2R) vinculado vía $G_{i/o}$ a la apertura del canal K^+, que causa la hiperpolarización, y a la inhibición de la síntesis de cAMP. El cAMP reducido desplaza la apertura dependiente del voltaje de los canales del marcapasos (I_f) hacia potenciales más negativos, y reduce la fosforilación y la disponibilidad de los canales de Ca^{2+} de tipo L (I_{Ca}). La ACh liberada también actúa sobre un receptor muscarínico axonal (autorreceptor, véase figura 6-3) para provocar la inhibición de la liberación de ACh (autoinhibición). **B:** transmisión nicotínica en la unión neuromuscular esquelética. La ACh liberada de la terminal nerviosa motora interactúa con las subunidades del receptor nicotínico pentamérico para abrirla, lo que permite que la afluencia de Na^+ para producir un potencial postsináptico excitador (EPSP, *exciting postsynaptic potential*). El EPSP despolariza la membrana muscular, generando un potencial de acción y desencadenando la contracción. La acetilcolinesterasa (AChE, *acetylcholine esterase*) en la matriz extracelular hidroliza ACh.

también pueden cargarse a través del canal iónico del receptor nicotínico). La unión de una molécula agonista por uno de los dos sitios receptores sólo aumenta modestamente la probabilidad de apertura del canal; la unión simultánea de un agonista por parte de ambos sitios receptores aumenta en gran medida la probabilidad de apertura. La activación del receptor nicotínico provoca la despolarización de la célula nerviosa o la membrana de la placa terminal neuromuscular. En el músculo esquelético, la despolarización inicia un potencial de acción que se propaga a través de la membrana muscular y causa contracción (figura 7-4B).

La ocupación agonista prolongada del receptor nicotínico anula la respuesta efectora; es decir, la neurona posganglionar deja de disparar (efecto ganglionar) y la célula del músculo esquelético se relaja (efecto de placa terminal neuromuscular). Además, la presencia continuada del agonista nicotínico evita la recuperación eléctrica de la membrana posjuncional. Por tanto, un estado de "bloqueo despolarizante" ocurre inicialmente durante la ocupación agonista persistente del receptor. La ocupación agonista continua está asociada con el retorno del voltaje de la membrana al nivel de reposo. El receptor se desensibiliza a agonista, y este estado es refractario a la reversión por otros agonistas. Como se describe en el capítulo 27, este efecto puede aprovecharse para producir parálisis muscular.

B. Efectos del sistema de órganos

La mayoría de los efectos directos del sistema orgánico de los estimulantes de los colinorreceptores muscarínicos se predice fácilmente a partir del conocimiento de los efectos de la estimulación nerviosa parasimpática (véase cuadro 6-3) y la distribución de los receptores muscarínicos. Los efectos de un agente típico como la acetilcolina se enumeran en el cuadro 7-3. Los efectos de los agonistas nicotínicos son igualmente predecibles a partir del conocimiento de la fisiología de los ganglios autónomos y la placa motora final del músculo esquelético.

1. *Ojo:* Los agonistas muscarínicos instilados en el saco conjuntival causan la contracción del músculo liso del esfínter del iris (lo que provoca miosis) y del músculo ciliar (lo que da como resultado la acomodación). Como resultado, el iris se separa del ángulo de la cámara anterior y se abre la red trabecular en la base del músculo ciliar. Ambos efectos facilitan el flujo de humor acuoso en el canal de Schlemm, que drena la cámara anterior.

2. *Sistema cardiovascular:* Los principales efectos cardiovasculares de los agonistas muscarínicos son la reducción de la resistencia vascular periférica y los cambios en la frecuencia cardiaca. Los efectos directos enumerados en el cuadro 7-3 se modifican por reflejos homeostáticos importantes, como se describe en el capítulo 6 y se representa en la figura 6-7. Las infusiones intravenosas de dosis mínimamente efectivas de acetilcolina en humanos (p. ej., 20-50 mcg/min) causan vasodilatación, lo que resulta en una reducción de la presión arterial, a menudo acompañada de un aumento reflejo en la frecuencia cardiaca. Las dosis más grandes de acetilcolina producen bradicardia y disminuyen la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular, además de causar hipotensión.

Las acciones cardiacas directas de los estimulantes muscarínicos incluyen lo siguiente: 1) un aumento de la corriente de potasio ($I_{K(ACh)}$) en las células de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, en las células de Purkinje, y también en las células musculares auriculares y ventriculares; 2) una disminución en la corriente de calcio lenta hacia el interior (I_{Ca}) en las células del corazón, y 3) una reducción en la corriente activada por hiperpolarización (I_f) que subyace a la despolarización diastólica (figura 7-4A). Todas estas acciones están mediadas por los receptores M_2 y contribuyen a desacelerar la velocidad del marcapasos. Los efectos 1) y 2) causan hiperpolarización, reducen la duración del potencial de acción y disminuyen la contractilidad de las células auriculares y ventriculares. Como era de esperar, la eliminación de los receptores M_2 elimina el efecto bradicárdico de la estimulación vagal y el efecto cronotrópico negativo del carbacol en la frecuencia sinoauricular.

CUADRO 7-3 Efectos de los estimulantes de los colinorreceptores de acción directa[1]

Órgano	Respuesta
Ojo	
Músculo esfinteriano del iris	Contracción (miosis)
Músculo ciliar	Contracción para la visión de cerca (acomodación)
Corazón	
Nodo sinoatrial	Disminución de la velocidad (cronotropía negativa)
Aurícula	Disminución de la fuerza contráctil (inotropía negativa). Disminución del periodo refractario
Nodo auriculoventricular	Disminución de la velocidad de conducción (dromotropía negativa). Aumento en el periodo refractario
Ventrículos	Pequeña disminución en la fuerza contráctil
Vasos sanguíneos	
Arterias, venas	Dilatación (vía EDRF). Constricción (efecto directo de dosis altas)
Pulmón	
Músculo bronquial	Contracción (broncoconstricción)
Glándulas bronquiales	Secreción
Tracto gastrointestinal	
Motilidad	Incremento
Esfínteres	Relajación
Secreción	Estimulación
Vejiga urinaria	
Detrusor	Contracción
Trígono y esfínter	Relajación
Glándulas	
Sudor, salival, lagrimal, nasofaríngea	Secreción

[1] Sólo los efectos directos están indicados; las respuestas homeostáticas a estas acciones directas pueden ser importantes (véase texto).

EDRF (*endothelium derived relaxing factor*): factor relajante derivado del endotelio.

El enlentecimiento directo de la velocidad sinoauricular y la conducción auriculoventricular que es producida por los agonistas muscarínicos a menudo se opone a la descarga simpática refleja, provocada por la disminución de la presión arterial (véase figura 6-7). La interacción simpático-parasimpática resultante es compleja porque la modulación muscarínica de las influencias simpáticas se produce por la inhibición de la liberación de noradrenalina y por los efectos celulares posjuncionales. Los receptores muscarínicos que están presentes en los terminales nerviosos parasimpáticos posganglionares permiten que la acetilcolina liberada neuralmente inhiba su propia secreción. Los receptores muscarínicos neuronales no necesitan ser del mismo subtipo que los encontrados en las células efectoras. Por tanto, el efecto neto sobre la frecuencia cardiaca depende de las concentraciones locales del agonista en el corazón, en los vasos y en el nivel de respuesta refleja.

La inervación parasimpática de los ventrículos es mucho menos extensa que la de las aurículas; la activación de los receptores muscarínicos ventriculares causa un efecto fisiológico mucho menos directo que el observado en las aurículas. Sin embargo, los efectos indirectos de los agonistas muscarínicos en la función ventricular son claramente evidentes durante la estimulación simpática del nervio debido a la modulación muscarínica de los efectos simpáticos ("antagonismo acentuado"). En el organismo intacto, la inyección intravascular de agonistas muscarínicos produce una marcada vasodilatación. Sin embargo, estudios anteriores de vasos sanguíneos aislados a menudo mostraban una respuesta contráctil a estos agentes. Ahora se sabe que la vasodilatación inducida por acetilcolina surge de la activación de los receptores M_3 y requiere la presencia de endotelio intacto (figura 7-5). Los agonistas muscarínicos liberan el factor relajante derivado del endotelio (EDRF), identificado como óxido nítrico (NO, *nitric oxide*), a partir de las células endoteliales. El NO se difunde al músculo liso vascular adyacente, donde activa la guanilil ciclasa y aumenta el cGMP, lo que produce relajación (véase figura 12-2). Los vasos aislados preparados con el endotelio preservado reproducen la vasodilatación que se observa en el organismo intacto. El efecto relajante de la acetilcolina fue máximo a 3×10^{-7} M (figura 7-5). Este efecto se eliminó en ausencia de endotelio, y la acetilcolina, a concentraciones superiores a 10^{-7} M, provocó la contracción. Esto resulta de un efecto directo de la acetilcolina en el músculo liso vascular en el que la activación de los receptores M_3 estimula la producción de IP_3 y libera calcio intracelular.

Los nervios parasimpáticos pueden regular el tono arteriolar en los lechos vasculares de los órganos viscerales torácicos y abdominales. La acetilcolina liberada de los nervios parasimpáticos posganglionares relaja el músculo liso arteriolar coronario a través de la vía NO/cGMP en humanos, como se describió anteriormente. El daño al endotelio, como ocurre con la aterosclerosis, elimina esta acción, y la acetilcolina puede contraer el músculo liso arterial y producir vasoconstricción. La estimulación nerviosa parasimpática también causa vasodilatación en los vasos sanguíneos cerebrales; sin embargo, el efecto a menudo aparece como resultado del NO liberado de las neuronas NANC o como un cotransmisor de los nervios colinérgicos. Las contribuciones relativas de las neuronas colinérgicas y NANC a los efectos vasculares de la estimulación nerviosa parasimpática no se conocen para la mayoría de las vísceras. El músculo esquelético recibe nervios vasodilatadores colinérgicos simpáticos, pero la opinión de que la acetilcolina causa vasodilatación en este lecho vascular no se ha verificado experimentalmente. El óxido nítrico, en lugar de la acetilcolina, puede liberarse de estas neuronas. Sin embargo, este lecho vascular responde a ésteres de colina exógenos debido a la presencia de receptores M_3 en las células endoteliales y de músculo liso.

Los efectos cardiovasculares de todos los ésteres de colina son similares a los de la acetilcolina, la principal diferencia radica en su potencia y duración de acción. Debido a la resistencia de la metacolina, el carbacol y el betanecol a la acetilcolinesterasa, las dosis más bajas administradas por vía intravenosa son suficientes para producir efectos similares a los de la acetilcolina, y la duración de la acción de estos ésteres de colina sintéticos es más prolongada. Los efectos cardiovasculares de la mayoría de los alcaloides naturales colinomiméticos y los análogos sintéticos también son generalmente similares a los de la acetilcolina.

La pilocarpina es una excepción interesante a la declaración anterior. Si se administra por vía intravenosa (un ejercicio experimental), puede producir hipertensión después de una breve respuesta hipotensora inicial. El efecto hipertensivo de mayor duración se puede remontar a la descarga ganglionar simpática causada por la activación de los receptores M_1 de la membrana celular posganglionar, que cierran los canales de K^+ y provocan potenciales postsinápticos excitadores lentos (despolarización) (figura 6-8). Este efecto, como el efecto hipotensor, puede ser bloqueado por la atropina, un fármaco antimuscarínico.

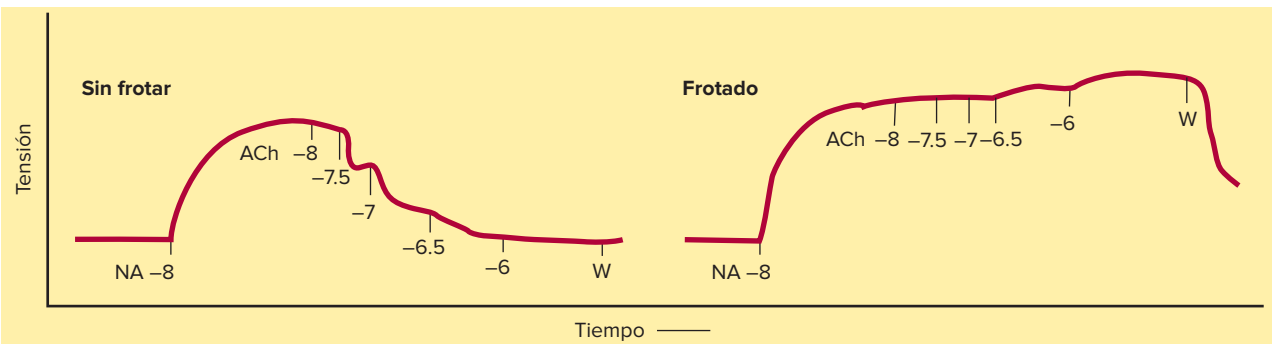


FIGURA 7-5 La activación de los receptores muscarínicos de las células endoteliales por la acetilcolina (ACh) libera el factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico), que causa la relajación del músculo liso vascular precontraído con noradrenalina, 10^{-8} M. La pérdida del endotelio mediante la fricción elimina el efecto relajante y revela la contracción causada por la acción directa de la ACh en el músculo liso vascular. [NA (*noradrenaline*): noradrenalina; W (*wash*): lavado. Los números indican la concentración molar logarítmica aplicada en el momento indicado]. (Adaptada, con permiso, de Furchgott RF, Zawadzki JV. El papel obligatorio de las células endoteliales en la relajación del músculo liso arterial por acetilcolina. *Nature* 1980;288:373.Copyright 1980 Macmillan Publishers Ltd.)

3. *Sistema respiratorio:* Los estimulantes muscarínicos contraen el músculo liso del árbol bronquial. Además, las glándulas de la mucosa traqueobronquial son estimuladas para secretar. Esta combinación de efectos ocasionalmente puede causar síntomas, especialmente en individuos con asma. La broncoconstricción causada por agonistas muscarínicos se elimina en animales *knockout* en los que el receptor M_3 ha sido mutado.

4. *Tracto gastrointestinal:* La administración de agonistas muscarínicos, como en la estimulación del sistema nervioso parasimpático, aumenta la actividad secretora y motora del intestino. Las glándulas salivales y gástricas son fuertemente estimuladas; el páncreas y las glándulas del intestino delgado se estimulan menos. La actividad peristáltica aumenta en todo el intestino y la mayoría de los esfínteres están relajados. La estimulación de la contracción en este sistema de órganos implica la despolarización de la membrana celular de la musculatura lisa y el aumento de la afluencia de calcio. Los agonistas muscarínicos no causan la contracción del íleon en ratones mutantes que carecen de los receptores M_2 y M_3. El receptor M_3 es necesario para la activación directa de la contracción del músculo liso, mientras que el receptor M_2 reduce la formación de cAMP y la relajación causada por los fármacos simpaticomiméticos.

5. *Tracto genitourinario:* Los agonistas muscarínicos estimulan el músculo detrusor y relajan el trígono y los músculos del esfínter de la vejiga, promoviendo así la micción. La función de los receptores M_2 y M_3 en la vejiga urinaria parece ser la misma que en el músculo liso intestinal. El útero humano no es notablemente sensible a los agonistas muscarínicos.

6. *Glándulas secretoras misceláneas:* Los agonistas muscarínicos estimulan la secreción por sudor termorregulador, glándulas lagrimales y nasofaríngeas.

7. *Sistema nervioso central:* El sistema nervioso central contiene receptores muscarínicos y nicotínicos, el cerebro es relativamente más rico en sitios muscarínicos y la médula espinal contiene una preponderancia de sitios nicotínicos. Las funciones fisiológicas de estos receptores se analizan en el capítulo 21.

Los cinco subtipos de receptores muscarínicos se han detectado en el sistema nervioso central. Los roles de M_1 a M_3 han sido analizados por medio de experimentos en ratones *knockout.* El subtipo M_1 se expresa de forma rica en las áreas del cerebro involucradas en la cognición. El bloqueo de los receptores M_1 se asoció con una plasticidad neuronal alterada en el cerebro anterior, y la pilocarpina no indujo convulsiones en ratones mutantes M_1. Los efectos del sistema nervioso central del agonista muscarínico sintético oxotremorina (temblor, hipotermia y antinocicepción) faltaban en ratones con receptores M_2 homocigóticamente mutados. Los animales que carecen de receptores M_3, especialmente aquellos en el hipotálamo, tenían un apetito reducido y una masa grasa disminuida.

A pesar de la menor proporción de receptores nicotínicos a muscarínicos, la nicotina y la lobelina (figura 7-3) tienen efectos importantes sobre el tronco cerebral y la corteza. La activación de los receptores nicotínicos se produce en los *loci* presinápticos y postsinápticos. Los receptores nicotínicos presinápticos permiten que la acetilcolina y la nicotina regulen la liberación de varios neurotransmisores (glutamato, serotonina, GABA, dopamina y noradrenalina). La acetilcolina regula la liberación de noradrenalina a través de receptores nicotínicos $\alpha3\beta4$ en el hipocampo e inhibe la liberación de acetilcolina de las neuronas en el hipocampo y la corteza. El oligómero $\alpha4\beta2$ es el receptor nicotínico más abundante en el cerebro. La exposición crónica a la nicotina tiene un doble efecto en los receptores nicotínicos: activación (despolarización) seguida de desensibilización. El primer efecto se asocia con una mayor liberación de dopamina en el sistema mesolímbico de los humanos. Se cree que este efecto contribuye a la acción de alerta leve y a la propiedad adictiva de la nicotina que se absorbe del tabaco. Cuando las subunidades $\beta2$ se eliminan en experimentos de reconstitución, se reduce la unión de acetilcolina, como lo es la liberación de dopamina. La posterior desensibilización del receptor nicotínico se acompaña de una unión agonista de alta afinidad incrementada y una regulación positiva de los sitios de unión nicotínicos, especialmente los del oligómero $\alpha4\beta2$. La desensibilización sostenida puede contribuir a los beneficios de la terapia de reemplazo de nicotina en los regímenes para dejar de fumar. En altas concentraciones, la nicotina induce temblores, vómitos y estimulación del centro respiratorio. En niveles aún más altos, la nicotina causa convulsiones, que pueden terminar en coma fatal. Los efectos letales sobre el sistema nervioso central y el hecho de que la nicotina se absorbe fácilmente forman la base para el uso de nicotina y derivados (neonicotinoides) como insecticidas.

El subtipo $\alpha7$ de receptores nicotínicos ($\alpha7$ nAChR) se detecta en los sistemas nerviosos central y periférico donde puede funcionar en la cognición y la percepción del dolor. Este subtipo de receptor nicotínico es un pentámero homomérico $(\alpha7)_5$ que tiene cinco sitios de unión al agonista en las interfaces de las subunidades. Los moduladores alostéricos positivos (véase capítulo 1) del receptor $\alpha7$ se están desarrollando con miras a mejorar la función cognitiva en el tratamiento de la esquizofrenia.

Se ha sugerido la presencia de $\alpha7$ nAChR en células no neuronales del sistema inmune como base de acciones antiinflamatorias. La acetilcolina o la nicotina reducen la liberación de citocinas inflamatorias a través de $\alpha7$ nAChR en macrófagos y otras células productoras de citocinas. En voluntarios humanos, la nicotina transdérmica redujo los marcadores de inflamación causados por lipopolisacáridos. El papel antiinflamatorio de $\alpha7$ nAChR ha ganado el apoyo de tales datos.

8. *Sistema nervioso periférico:* Los ganglios autónomos son sitios importantes de acción sináptica nicotínica. El subtipo $\alpha3$ se encuentra en los ganglios autónomos y es responsable de la transmisión excitatoria rápida. Las subunidades $\beta2$ y $\beta4$ generalmente están presentes con la subunidad $\alpha3$ para formar subtipos heteroméricos en los ganglios simpáticos y parasimpáticos y en la médula suprarrenal. Los agentes nicotínicos causan una marcada activación de estos receptores nicotínicos e inician potenciales de acción en las neuronas posganglionares (véase figura 6-8). La nicotina en sí misma tiene una afinidad algo mayor por los receptores nicotínicos neuronales que por los músculos esqueléticos.

La acción de la nicotina es la misma tanto en los ganglios simpáticos como en los parasimpáticos. Por tanto, la respuesta inicial a menudo se asemeja a la descarga simultánea de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. En el caso del sistema cardiovascular, los efectos de la nicotina son principalmente simpaticomiméticos. La hipertensión dramática se produce por inyección parenteral de nicotina. La taquicardia simpática puede alternarse con una bradicardia mediada por secreción vagal. En los tractos gastrointestinal y urinario, los efectos son en gran parte parasimpatomiméticos: se observan con frecuencia náuseas vómitos diarrea y ausencia

de orina. La exposición prolongada puede provocar un bloqueo despolarizante de los ganglios.

La falla autonómica autoinmune primaria proporciona un ejemplo fisiopatológico de los efectos de la **supresión** de la función del receptor nicotínico en los ganglios autónomos. En algunos pacientes, ni la neuropatía diabética ni la amiloidosis pueden explicar la falla autonómica. En esos individuos, los autoanticuerpos circulantes selectivos para el subtipo de receptor nicotínico α3β4 están presentes y causan hipotensión ortostática, sudoración reducida, sequedad de boca y ojos, función barorrefleja reducida, retención urinaria, estreñimiento y disfunción eréctil. Estos signos de insuficiencia autónoma pueden mejorarse mediante plasmaféresis, que también reduce la concentración de autoanticuerpos frente al receptor nicotínico α3β4.

La eliminación de cualquiera de las subunidades α3 o β2 y β4 causa una disfunción autonómica generalizada y bloquea la acción de la nicotina en animales de experimentación. Los humanos deficientes en subunidades α3 están afectados con microcistis (desarrollo inadecuado de la vejiga urinaria), microcolon, síndrome de hipoperistalsis intestinal; también se presentan incontinencia urinaria, distensión de la vejiga urinaria y midriasis.

Los receptores nicotínicos neuronales están presentes en las terminaciones nerviosas sensoriales, especialmente los nervios aferentes en las arterias coronarias y los cuerpos carotídeo y aórtico, así como en las células glómicas de este último. La activación de estos receptores, por estimulantes nicotínicos y de receptores muscarínicos en las células glómicas por estimulantes muscarínicos, provoca respuestas medulares complejas, que incluyen alteraciones respiratorias y secreciones vagales.

9. *Unión neuromuscular:* Los receptores nicotínicos en el aparato de placa terminal neuromuscular son similares pero no idénticos a los receptores en los ganglios autónomos (cuadro 7-1). Ambos tipos responden a la acetilcolina y la nicotina. (Sin embargo, como se señaló en el capítulo 8, los receptores difieren en sus requisitos estructurales para los fármacos bloqueantes nicotínicos.) Cuando se aplica un agonista nicotínico directamente (por iontoforesis o por inyección intraarterial), se produce una despolarización inmediata de la placa terminal, causada por un aumento de la permeabilidad a los iones de sodio y potasio (figura 7-4B). La respuesta contráctil varía desde fasciculaciones desorganizadas de unidades motoras independientes hasta una fuerte contracción de todo el músculo, dependiendo de la sincronización de la despolarización de las placas terminales a lo largo del músculo. Los agentes nicotínicos despolarizantes que no se hidrolizan rápidamente (como la nicotina en sí misma) provocan un rápido desarrollo del bloqueo de la despolarización; el bloqueo de la transmisión persiste incluso cuando la membrana se ha repolarizado (más detalles en capítulos 8 y 27). Esta última fase de bloqueo se manifiesta como una parálisis flácida en el caso del músculo esquelético.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS COLINOMIMÉTICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Las acciones de la acetilcolina liberada de los nervios motores somáticos y autónomos terminan por hidrólisis enzimática de la molécula. La hidrólisis se lleva a cabo mediante la acción de la acetilcolinesterasa, que está presente en altas concentraciones en las sinapsis colinérgicas. Los colinomiméticos de acción indirecta tienen su efecto primario en el sitio activo de esta enzima, aunque algunos también tienen acciones directas en los receptores nicotínicos. Las principales diferencias entre los miembros del grupo son químicas y farmacocinéticas: sus propiedades farmacodinámicas son casi idénticas.

Química y farmacocinética

A. Estructura

Hay tres grupos químicos de inhibidores de colinesterasa: 1) alcoholes simples que llevan un grupo de amonio cuaternario, por ejemplo, edrofonio; 2) ésteres de ácido carbámico de alcoholes que tienen grupos de amonio cuaternario o terciario (carbamatos, p. ej., neostigmina), y 3) derivados orgánicos de ácido fosfórico (organofosfatos, p. ej., ecotiofato). Los ejemplos de los primeros dos grupos se muestran en la figura 7-6. El edrofonio, la neostigmina y la piridostigmina son agentes sintéticos de amonio cuaternario utilizados en medicina. La fisostigmina (eserina) es una amina terciaria natural de mayor solubilidad en lípidos que también se usa en terapéutica. El carbaryl (carbaril) es típico de un gran grupo de insecticidas carbamatos diseñados para una solubilidad en lípidos muy alta, de modo que la absorción en el insecto y la distribución a su sistema nervioso central son muy rápidas.

Algunos de los 50 000 organofosforados estimados se muestran en la figura 7-7. Muchos de los organofosforados (el ecotiofato es una excepción) son líquidos altamente solubles en lípidos. El ecotiofato, un derivado de la tiocolina, es de valor clínico porque conserva la acción de muy larga duración de otros organofosforados pero es más estable en solución acuosa. El sarín es un "gas nervioso" extremadamente potente. El paratión y el malatión son profármacos de tiofosfato (fosfato que contiene azufre) que son inactivos como tales; se convierten en derivados de fosfato en animales y plantas y se usan como insecticidas.

B. Absorción, distribución y metabolismo

La absorción de los carbamatos cuaternarios de la conjuntiva, la piel, el intestino y los pulmones es previsiblemente pobre, ya que su carga permanente los hace relativamente insolubles en lípidos. Por tanto, se requieren dosis muchos mayores para la administración oral que para la inyección parenteral. La distribución al sistema nervioso central es insignificante. La fisostigmina, por el contrario, se absorbe bien en todos los sitios y se puede usar por vía tópica en el ojo (cuadro 7-4). Se distribuye en el sistema nervioso central y es más tóxico que los carbamatos cuaternarios más polares. Los carbamatos son relativamente estables en solución acuosa, pero pueden ser metabolizados por esterasas inespecíficas en el cuerpo y por colinesterasa. Sin embargo, la duración de su efecto se determina principalmente por la estabilidad del complejo inhibidor-enzima (véase más adelante la sección de mecanismo de acción), no por el metabolismo o la excreción.

Los inhibidores de la colinesterasa organofosforados (excepto el ecotiofato) se absorben bien en la piel, el pulmón, el intestino y la conjuntiva, lo que los hace peligrosos para los humanos y altamente efectivos como insecticidas. Son relativamente menos estables que los carbamatos cuando se disuelven en agua y, por tanto, tienen una semivida limitada en el medio ambiente (en comparación con otra clase importante de insecticidas, los hidrocarburos halogenados, p. ej., el DDT). El ecotiofato es altamente polar y más estable que la mayoría de otros organofosfatos. Cuando se prepara en solución acuosa para uso oftálmico, retiene la actividad durante semanas.

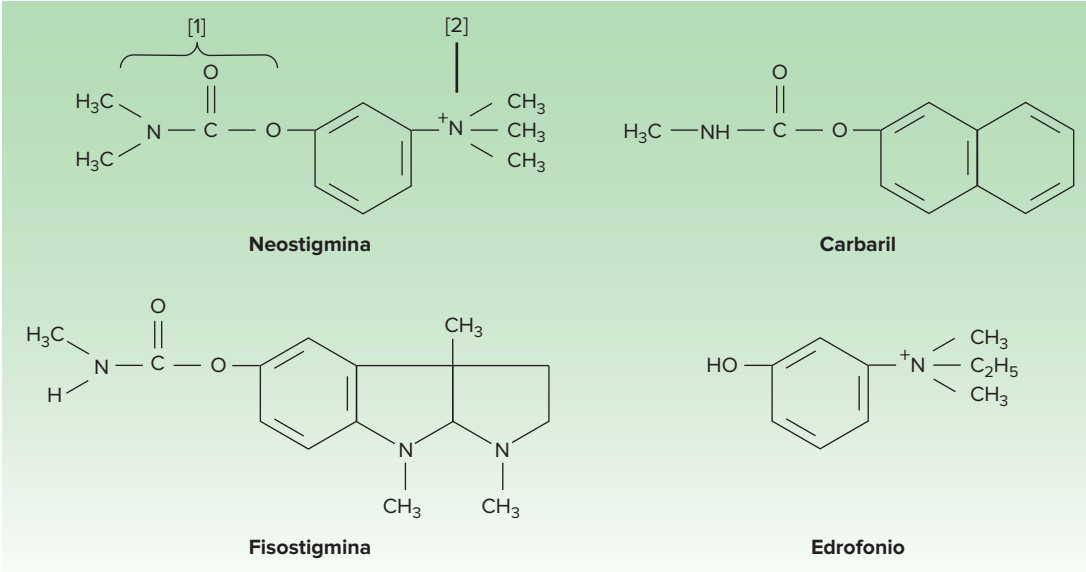


FIGURA 7-6 Los inhibidores de la colinesterasa. La neostigmina ejemplifica el éster típico compuesto de ácido carbámico ([1]) y un fenol que lleva un grupo de amonio cuaternario ([2]). La fisostigmina, un carbamato natural, es una amina terciaria. El edrofonio no es un éster sino que se une al sitio activo de la enzima. El carbaril se usa como insecticida.

Los insecticidas de tiofosfato (paratión, malatión y compuestos relacionados) son bastante solubles en lípidos y se absorben rápidamente por todas las vías. Deben ser activados en el cuerpo por conversión a los análogos de oxígeno (figura 7-7), un proceso que ocurre rápidamente tanto en insectos como en los vertebrados. El malatión y algunos otros insecticidas organofosforados también se metabolizan rápidamente por otras vías hacia productos inactivos en aves y mamíferos, pero no en los insectos; por tanto, estos agentes se consideran lo suficientemente seguros como para venderlos al público en general. Desafortunadamente, los peces no pueden desintoxicar el malatión, y un número significativo de ellos ha muerto por el uso intensivo de este agente en y cerca de las vías

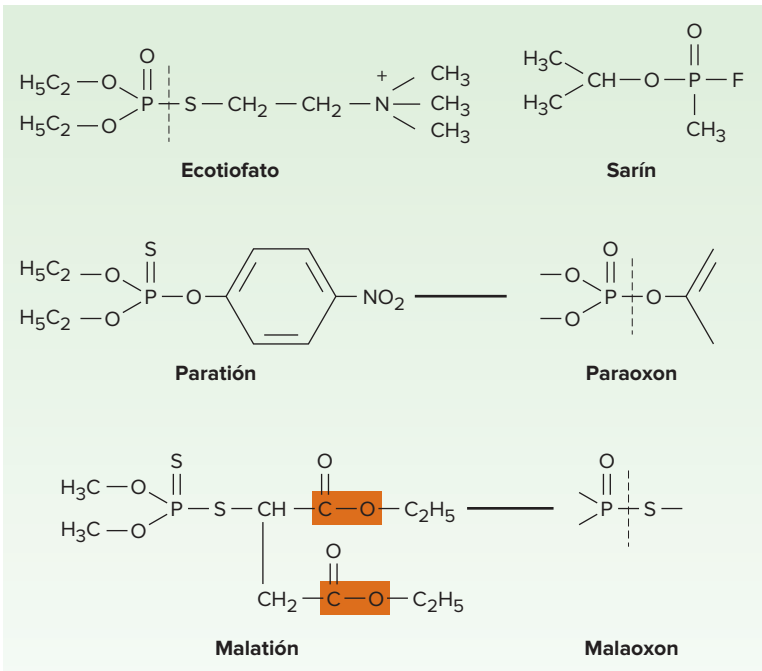


FIGURA 7-7 Estructuras de algunos inhibidores de la colinesterasa organofosforados. Las líneas punteadas indican el enlace que se hidroliza al unirse a la enzima. Los enlaces de ésteres sombreados en el malatión representan los puntos de desintoxicación de la molécula en mamíferos y aves.

CUADRO 7-4 Usos terapéuticos y duración de acción de los inhibidores de la colinesterasa

Grupo, medicamento	Usos	Duración aproximada de la acción
Alcoholes		
Edrofonio	Miastenia gravis, íleo, arritmias	5-15 minutos
Carbamatos y agentes relacionados		
Neostigmina	Miastenia gravis, íleo	0.5-4 horas
Piridostigmina	Miastenia gravis	4-6 horas
Fisostigmina	Para el envenenamiento anticolinérgico	0.5-2 horas
Organofosforados		
Ecotiofato	Glaucoma	100 horas

fluviales. El paratión no se desintoxica eficazmente en vertebrados; por tanto, es considerablemente más peligroso que el malatión para humanos y ganado y no está disponible para uso público general en Estados Unidos.

Todos los organofosforados excepto el ecotiofato se distribuyen a todas las partes del cuerpo, incluido el sistema nervioso central. Por tanto, la toxicidad del sistema nervioso central es un componente importante del envenenamiento con estos agentes.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

La acetilcolinesterasa es el objetivo principal de estos medicamentos, pero la butirilcolinesterasa también está inhibida. La acetilcolinesterasa es una enzima extremadamente activa. En el paso catalítico inicial, la acetilcolina se une al sitio activo de la enzima y se hidroliza, produciendo colina libre y la enzima acetilada. En el segundo paso, el enlace covalente de acetil-enzima se divide, con la adición de agua (hidratación). Todo el proceso ocurre en aproximadamente 150 microsegundos.

Todos los inhibidores de la colinesterasa aumentan la concentración de acetilcolina endógena en los colinorreceptores al inhibir la acetilcolinesterasa. Sin embargo, los detalles moleculares de su interacción con la enzima varían según los tres subgrupos químicos mencionados anteriormente.

El primer grupo, de los cuales el edrofonio es el ejemplo, consiste en alcoholes cuaternarios. Estos agentes se unen de forma reversible electrostáticamente y mediante enlaces de hidrógeno al sitio activo, lo que impide el acceso de la acetilcolina. El complejo enzima-inhibidor no implica un enlace covalente y es correspondientemente de corta duración (del orden de dos a 10 minutos). El segundo grupo consiste en ésteres de carbamato, por ejemplo, neostigmina y fisostigmina. Estos agentes experimentan una secuencia de hidrólisis en dos etapas análogas a la descrita para la acetilcolina. Sin embargo, el enlace covalente de la enzima *carbamoilada* es considerablemente más resistente al segundo proceso (de hidratación), y este paso se prolonga de forma correspondiente (del orden de 30 minutos a seis horas). El tercer grupo consiste en los organofosfatos. Estos agentes también se unen y se hidrolizan inicialmente por la enzima, dando como resultado un sitio activo *fosforilado*. El enlace covalente fósforo-enzima es extremadamente estable y se hidroliza en agua a un ritmo muy lento (cientos de horas). Después del paso de unión de hidrólisis inicial, el complejo enzimático fosforilado puede someterse a un proceso llamado **envejecimiento**. Aparentemente, este proceso implica la ruptura de uno de los enlaces oxígeno-fósforo del inhibidor y refuerza aún más el enlace fósforo-enzima. La tasa de envejecimiento varía con el compuesto de organofosfato en particular. Por ejemplo, el envejecimiento ocurre dentro de los 10 minutos con el agente de guerra química soman, pero hasta 48 horas después con el medicamento VX. Si se administra antes de que ocurra el envejecimiento, los nucleófilos fuertes como la pralidoxima pueden romper el enlace fósforo-enzima y pueden usarse como medicamentos "regeneradores de la colinesterasa" para el envenenamiento con insecticidas organofosforados (véase capítulo 8). Una vez que ha ocurrido el envejecimiento, el complejo enzima-inhibidor es aún más estable y es más difícil de romper, incluso con compuestos regeneradores oxima.

Los inhibidores de organofosforados a veces se denominan inhibidores de la colinesterasa "irreversibles", y el edrofonio y los carbamatos se consideran inhibidores "reversibles" debido a las marcadas diferencias en la duración de la acción. Sin embargo, los mecanismos moleculares de acción de los tres grupos no respaldan esta descripción simplista.

B. Efectos del sistema de órganos

Los efectos farmacológicos más destacados de los inhibidores de la colinesterasa son en los sistemas cardiovascular y gastrointestinal, el ojo y la unión neuromuscular del músculo esquelético (como se describe en el caso de estudio). Debido a que la acción principal es amplificar las acciones de la acetilcolina endógena, los efectos son similares (pero no siempre idénticos) a los efectos de los agonistas colinomiméticos de acción directa.

1. *Sistema nervioso central:* En bajas concentraciones, los inhibidores liposolubles de la colinesterasa provocan una activación difusa en el electroencefalograma y una respuesta de alerta subjetiva. En concentraciones más altas causan convulsiones generalizadas, que pueden ser seguidas por coma y paro respiratorio.

2. *Ojo, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, tracto urinario:* Los efectos de los inhibidores de la colinesterasa en estos sistemas orgánicos, todos los cuales están bien inervados por el sistema nervioso parasimpático, son cualitativamente bastante similares a los efectos de los colinomiméticos de acción directa (cuadro 7-3).

3. *Sistema cardiovascular:* Los inhibidores de la colinesterasa pueden aumentar la actividad tanto en los ganglios simpáticos como parasimpáticos que irrigan el corazón y en los receptores de acetilcolina en las células neuroefectoras (músculos lisos cardiacos y vasculares) que reciben inervación colinérgica.

En el corazón, los efectos sobre el miembro parasimpático predominan. Por tanto, los inhibidores de la colinesterasa como el edrofonio, la fisostigmina o la neostigmina imitan los efectos de la activación del nervio vago en el corazón. Se producen efectos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos negativos, y disminución del gasto cardiaco. La caída en el gasto cardiaco es atribuible a la bradicardia, la disminución de la contractilidad auricular y cierta reducción de la contractilidad ventricular. El último efecto se pro-

duce como resultado de la inhibición presináptica de la liberación de noradrenalina, así como de la inhibición de los efectos simpáticos celulares posjuncionales.

Los inhibidores de colinesterasa tienen efectos mínimos por acción directa sobre el músculo liso vascular porque la mayoría de los lechos vasculares carecen de inervación colinérgica (la vasculatura coronaria es una excepción). A dosis moderadas, los inhibidores de la colinesterasa causan un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea que se inicia en los ganglios simpáticos en el caso de los compuestos de nitrógeno cuaternario y también en los centros simpáticos centrales en el caso de los agentes solubles en lípidos. La atropina, que actúa en los sistemas nerviosos central y periférico, puede prevenir el aumento de la presión sanguínea y el aumento de la noradrenalina plasmática.

Los efectos cardiovasculares *netos* de dosis moderadas de inhibidores de la colinesterasa consisten, por tanto, en una bradicardia moderada, una caída en el gasto cardiaco y un aumento de la resistencia vascular que produce un aumento en la presión arterial. (Por tanto, en pacientes con enfermedad de Alzheimer que tienen hipertensión, el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa requiere que se monitoree la presión arterial para ajustar el tratamiento antihipertensivo.) A dosis altas (tóxicas) de inhibidores de la colinesterasa, se produce una marcada bradicardia, el gasto cardiaco disminuye significativamente y sobreviene la hipotensión.

4. *Unión neuromuscular:* Los inhibidores de la colinesterasa tienen importantes efectos terapéuticos y tóxicos en la unión neuromuscular del músculo esquelético. Las bajas concentraciones (terapéuticas) prolongan e intensifican moderadamente las acciones de la acetilcolina liberada fisiológicamente. Esto aumenta la fuerza de la contracción, especialmente en los músculos debilitados por agentes bloqueantes neuromusculares tipo *curare* o por la miastenia gravis. A concentraciones más altas, la acumulación de acetilcolina puede provocar la fibrilación de las fibras musculares. También puede ocurrir la activación antidrómica de la neurona motora, dando como resultado fasciculaciones que involucran una unidad motora completa. Con marcada inhibición de la acetilcolinesterasa, se produce un bloqueo neuromuscular despolarizante y puede seguir una fase de bloqueo no despolarizante como se observa con la succinilcolina (véanse cuadro 27-2 y figura 27-7).

Algunos inhibidores de la colinesterasa de carbamato cuaternario, por ejemplo, neostigmina y piridostigmina, tienen un efecto agonista nicotínico *directo* adicional en la unión neuromuscular. Esto puede contribuir a la efectividad de estos agentes como terapia para la miastenia.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS COLINOMIMÉTICOS

Los principales usos terapéuticos de los colinomiméticos son para tratar enfermedades del ojo (glaucoma, esotropía acomodativa), el tracto gastrointestinal y urinario (atonía posoperatoria, vejiga neurogénica) y la unión neuromuscular (miastenia gravis, parálisis neuromuscular inducida por *curare*), y para tratar pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de la colinesterasa se usan ocasionalmente en el tratamiento de la sobredosis de atropina y, muy raramente, en el tratamiento de ciertas arritmias auriculares.

Usos clínicos

A. El ojo

El glaucoma es una enfermedad caracterizada por un aumento de la presión intraocular. Los estimulantes muscarínicos y los inhibidores de la colinesterasa reducen la presión intraocular al causar la contracción del cuerpo ciliar a fin de facilitar la salida del humor acuoso y quizá también al disminuir la velocidad de su secreción (véase figura 6-9). En el pasado, el glaucoma se trataba con agonistas directos (pilocarpina, metacolina, carbacol) o inhibidores de la colinesterasa (fisostigmina, demecario, ecotiofato, isoflurofato). Para el glaucoma crónico, estos fármacos han sido reemplazados en gran medida por derivados de prostaglandinas y antagonistas de receptores adrenérgicos betatópicos.

El glaucoma de ángulo cerrado agudo es una emergencia médica que con frecuencia se trata inicialmente con medicamentos, pero generalmente requiere cirugía para la corrección permanente. La terapia inicial a menudo consiste en una combinación de un agonista muscarínico directo (p. ej., pilocarpina) y otros medicamentos. Una vez que se controla la presión intraocular y disminuye el peligro de pérdida de la visión, el paciente puede prepararse para una cirugía correctiva (iridotomía con láser). El glaucoma de ángulo abierto y algunos casos de glaucoma secundario son enfermedades crónicas que no son susceptibles de corrección quirúrgica tradicional, aunque las nuevas técnicas de láser parecen ser útiles. Otros tratamientos para el glaucoma se describen en la caja: El tratamiento del glaucoma en el capítulo 10.

La esotropía acomodativa (estrabismo causado por error acomodativo hipermetrópico) en niños pequeños a veces se diagnostica y se trata con agonistas colinomiméticos. La dosis es similar o mayor que la utilizada para el glaucoma.

B. Tractos gastrointestinales y urinarios

En los trastornos clínicos que involucran la depresión de la actividad del músculo liso sin obstrucción, los fármacos colinomiméticos con efectos muscarínicos directos o indirectos pueden ser útiles. Estos trastornos incluyen íleo posoperatorio (atonía o parálisis del estómago o del intestino después de la manipulación quirúrgica) y megacolon congénito. La retención urinaria puede ocurrir posoperatoria o posparto, o puede ser secundaria a una lesión o enfermedad de la médula espinal (vejiga neurogénica). Los colinomiméticos también se usaron a veces para aumentar el tono del esfínter esofágico inferior en pacientes con esofagitis por reflujo, pero generalmente están indicados inhibidores de la bomba de protones (capítulo 62). De los ésteres de colina, el betanecol es el más utilizado para estos trastornos. Para problemas gastrointestinales, generalmente se administra por vía oral en una dosis de 10-25 mg tres o cuatro veces al día. En pacientes con retención urinaria, el betanecol puede administrarse por vía subcutánea en una dosis de 5 mg y repetirse en 30 minutos si es necesario. De los inhibidores de la colinesterasa, la neostigmina es la más ampliamente utilizada para estas aplicaciones. Para el íleo paralítico o la atonía de la vejiga urinaria, la neostigmina puede administrarse por vía subcutánea en una dosis de 0.5-1 mg. Si los pacientes pueden tomar el medicamento por vía oral, la neostigmina puede administrarse por vía oral en una dosis de 15 mg. En todas estas situaciones, el clínico debe estar seguro de que no hay obstrucción mecánica a la salida antes de usar el colinomimético. De lo contrario, el fármaco puede exacerbar el problema e incluso puede causar una perforación como resultado de un aumento de la presión.

La pilocarpina se ha usado durante mucho tiempo para aumentar la secreción salival. La cevimelina, un derivado de la quinuclidina de la acetilcolina, es un agonista muscarínico de acción directa más nuevo que se utiliza para el tratamiento de la sequedad de boca asociado con el síndrome de Sjögren o causado por daño de radiación de las glándulas salivales.

C. Unión neuromuscular

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que afecta las uniones neuromusculares del músculo esquelético. En esta enfermedad, los anticuerpos se producen contra la región inmunogénica principal que se encuentra en las subunidades α1 del complejo del canal receptor nicotínico. Los anticuerpos se detectan en 85% de los pacientes miasténicos. Los anticuerpos reducen la función del receptor nicotínico mediante 1) receptores de entrecruzamiento, un proceso que estimula su internalización y degradación; 2) causando la lisis de la membrana postsináptica, y 3) unión al receptor nicotínico e inhibición de la función. Los hallazgos frecuentes son ptosis, diplopía, dificultad para hablar y tragar, y debilidad de las extremidades. La enfermedad grave puede afectar todos los músculos, incluidos los necesarios para la respiración. La enfermedad se parece a la parálisis neuromuscular producida por la *d*-tubocurarina y fármacos bloqueadores neuromusculares no despolarizantes similares (véase capítulo 27). Los pacientes con miastenia son exquisitamente sensibles a la acción de los fármacos curariformes y otros fármacos que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, los antibióticos aminoglucósidos.

Los inhibidores de la colinesterasa, pero no los agonistas del receptor de acetilcolina de acción directa, son extremadamente valiosos como terapia para la miastenia. Los pacientes con miastenia ocular pueden tratarse con inhibidores de la colinesterasa solos (figura 7-4B). Los pacientes que tienen debilidad muscular más generalizada también se tratan con medicamentos inmunosupresores (esteroides, ciclosporina y azatioprina). En algunos pacientes, se elimina la glándula del timo; los pacientes muy gravemente afectados pueden beneficiarse con la administración de inmunoglobulinas y la plasmaféresis.

El edrofonio se usa a veces como una prueba de diagnóstico para la miastenia. Se inyecta una dosis de 2 mg por vía intravenosa después de medir la fuerza muscular basal. Si no ocurre ninguna reacción después de 45 segundos, se pueden inyectar 8 mg adicionales. Si el paciente tiene miastenia gravis, generalmente se puede observar una mejora en la fuerza muscular que dura aproximadamente 5 minutos.

Las situaciones clínicas en las cuales la miastenia severa (crisis miasténica) debe distinguirse del tratamiento farmacológico excesivo (crisis colinérgica) generalmente ocurren en pacientes miasténicos muy enfermos y deben manejarse en el hospital con los sistemas de apoyo de emergencia adecuados (p. ej., ventiladores mecánicos) disponibles. El edrofonio se puede usar para evaluar la adecuación del tratamiento con los inhibidores de la colinesterasa de acción más prolongada, generalmente prescritos en pacientes con miastenia gravis. Si se han usado cantidades excesivas de inhibidor de la colinesterasa, los pacientes pueden volverse paradójicamente débiles debido al bloqueo despolarizante nicotínico de la placa terminal motora. Estos pacientes también pueden presentar síntomas de estimulación excesiva de los receptores muscarínicos (calambres abdominales, diarrea, aumento de la salivación, secreciones bronquiales excesivas, miosis, bradicardia). Pequeñas dosis de edrofonio (1-2 mg por vía intravenosa) no producirán alivio o incluso empeorarán la debilidad si el paciente está recibiendo una terapia inhibidora de la colinesterasa excesiva. Por otro lado, si el paciente mejora con edrofonio, puede estar indicado un aumento en la dosificación del inhibidor de la colinesterasa.

El tratamiento a largo plazo para la miastenia gravis se logra generalmente con piridostigmina; la neostigmina es una alternativa. Las dosis se ajustan a niveles óptimos en función de los cambios en la fuerza muscular. Estos medicamentos son de acción relativamente corta y, por tanto, requieren una dosificación frecuente (cada seis horas para la piridostigmina y cada cuatro horas para la neostigmina; cuadro 7-4). Las preparaciones de liberación sostenida están disponibles pero deben usarse sólo por la noche y si es necesario. Los inhibidores de la colinesterasa de acción más prolongada, como los agentes organofosforados, no se usan porque el requerimiento de dosis en esta enfermedad cambia demasiado rápido como para permitir un control suave de los síntomas con medicamentos de acción prolongada.

Si los efectos muscarínicos de dicha terapia son prominentes, pueden controlarse mediante la administración de fármacos antimuscarínicos como la atropina. A menudo se desarrolla tolerancia a los efectos muscarínicos de los inhibidores de la colinesterasa, por lo que no se requiere tratamiento con atropina.

El bloqueo neuromuscular se produce con frecuencia como un complemento de la anestesia quirúrgica, utilizando relajantes neuromusculares no despolarizantes como el pancuronio y agentes más nuevos (véase capítulo 27). Después de la cirugía, generalmente es deseable revertir esta parálisis farmacológica con prontitud. Esto puede lograrse fácilmente con inhibidores de la colinesterasa; neostigmina y edrofonio son los medicamentos de elección. Se administran por vía intravenosa o intramuscular para un efecto inmediato. Algunos venenos de serpiente tienen efectos tipo *curare* y se está estudiando el uso de neostigmina como aerosol nasal para prevenir el paro respiratorio.

D. Corazón

El inhibidor de la colinesterasa de acción corta edrofonio se usó para tratar las taquiarritmias supraventriculares, particularmente la taquicardia supraventricular paroxística. En esta aplicación, el edrofonio ha sido reemplazado por medicamentos más nuevos con diferentes mecanismos (adenosina y los bloqueantes de los canales de calcio, verapamilo y diltiazem, véase capítulo 14).

E. Intoxicación con fármacos antimuscarínicos

La intoxicación por atropina es potencialmente letal en los niños (véase capítulo 8) y puede causar alteraciones graves de la conducta y arritmias prolongadas en los adultos. Los antidepresivos tricíclicos, cuando se toman en sobredosis (a menudo con intención suicida), también causan bloqueo muscarínico severo (véase capítulo 30). El bloqueo del receptor muscarínico producido por todos estos agentes es de naturaleza competitiva y puede superarse aumentando la cantidad de acetilcolina endógena en las uniones neuroefectoras. Teóricamente, un inhibidor de la colinesterasa podría usarse para revertir estos efectos. La fisostigmina se ha utilizado para esta aplicación porque ingresa al sistema nervioso central y revierte los signos centrales y periféricos del bloqueo muscarínico. Sin embargo, como se describe a continuación, la fisostigmina en sí misma puede producir efectos peligrosos en el sistema nervioso central, por lo que dicha terapia sólo se usa en pacientes con elevación peligrosa de la temperatura corporal o taquicardia supraventricular muy rápida (véase también capítulo 58).

F. Sistema nervioso central

La tacrina fue el primer fármaco con anticolinesterasa y otras acciones colinomiméticas utilizadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. La eficacia de la tacrina es leve y la toxicidad hepática es significativa. El donepezilo, la galantamina y la rivastigmina son inhibidores de la acetilcolinesterasa más nuevos y selectivos que parecen tener el mismo beneficio clínico marginal que la tacrina, pero con menos toxicidad en el tratamiento de la disfunción cognitiva en pacientes con Alzheimer. El donepezilo puede administrarse una vez al día debido a su larga vida media, y carece del efecto hepatotóxico de la tacrina. Sin embargo, no se han informado ensayos que comparen estos medicamentos más nuevos con la tacrina. Estos medicamentos se discuten en el capítulo 60.

Toxicidad

El potencial tóxico de los estimulantes de los colinorreceptores varía notablemente en función de su absorción, acceso al sistema nervioso central y metabolismo.

A. Estimulantes muscarínicos de acción directa

Los medicamentos como la pilocarpina y los ésteres de colina causan signos predecibles de exceso muscarínico cuando se administran en sobredosis. Estos efectos incluyen náusea, vómito, diarrea, urgencia urinaria, salivación, sudoración, vasodilatación cutánea y constricción bronquial. Los efectos están bloqueados competitivamente por la atropina y sus congéneres.

Ciertos hongos, especialmente los del género *Inocybe*, contienen alcaloides muscarínicos. La ingestión de estos hongos causa signos típicos de exceso muscarínico en 15-30 minutos. Estos efectos pueden ser muy incómodos pero rara vez son fatales. El tratamiento es con atropina, 1-2 mg por vía parenteral (*Amanita muscaria*, la primera fuente de muscarina, contiene concentraciones muy bajas del alcaloide).

B. Estimulantes nicotínicos de acción directa

La nicotina en sí misma es la única causa común de este tipo de intoxicación. (La toxicidad de la vareniclina se analiza en otra parte de este capítulo.) La toxicidad aguda del alcaloide está bien definida pero es mucho menos importante que los efectos crónicos asociados con el tabaquismo. La nicotina también se usó en insecticidas, pero ha sido reemplazada por **neonicotinoides**, compuestos sintéticos que se asemejan a la nicotina sólo parcialmente en la estructura. Como agonistas del receptor nicotínico, los neonicotinoides son más tóxicos para los insectos que para los vertebrados. Esta ventaja llevó a su uso agrícola generalizado para proteger los cultivos. Sin embargo, existe preocupación sobre el papel de los neonicotinoides en el colapso de las colonias de abejas. La Comisión Europea impuso una prohibición de dos años sobre ciertos neonicotinoides (clotianidina, imidacloprid, tiametoxam) en 2013. Su uso sigue siendo restringido en la Unión Europea hasta que se complete una revisión de los efectos de esta política en enero de 2017. A partir de enero de 2016, el Servicio de Pesca y Vida Silvestre de Estados Unidos (*US Fish and Wildlife Service*) prohibió el uso de neonicotinoides en refugios de vida silvestre. Se sospecha que los neonicotinoides contribuyen al desorden del colapso de colonias porque suprimen la inmunidad contra los patógenos de las abejas, incluido el ácaro (*Varroa destructor*) que también sirve como vector de virus y las especies de hongos *Nosema* que parasitan el intestino de las abejas. La investigación para determinar el efecto de los neonicotinoides en los polinizadores, como las abejas y las mariposas, requiere condiciones cuidadosamente controladas. Los residuos de neonicotinoides tienen una semivida larga (cinco meses a tres años) en el suelo, y debido a que son sistémicos e ingresan en el tallo, las hojas y las flores de la planta, pueden presentar un peligro de larga duración para los polinizadores. El informe del gobierno australiano sobre los neonicotinoides y las abejas melíferas relata que Australia es uno de los pocos países que carecen de *Varroa*, por lo que brinda la oportunidad de probar los neonicotinoides en ausencia de compuestos utilizados para tratar este ácaro que contribuye a la patología de las abejas.

1. *Toxicidad aguda:* La dosis mortal de nicotina es de aproximadamente 40 mg, o una gota del líquido puro. Ésta es la cantidad de nicotina en dos cigarrillos regulares. Afortunadamente, la mayor parte de la nicotina de los cigarrillos se destruye al quemarse o se escapa por el humo de "corriente secundaria". La ingestión de insecticidas de nicotina o de tabaco por parte de bebés y niños suele ir seguida de vómitos, lo que limita la cantidad de alcaloides absorbidos.

Los efectos tóxicos de una gran dosis de nicotina son simples extensiones de los efectos descritos anteriormente. Las más peligrosas son 1) acciones estimulantes centrales, que causan convulsiones y pueden progresar a coma y paro respiratorio; 2) despolarización de la placa terminal del músculo esquelético, que puede conducir a bloqueo de la despolarización y parálisis respiratoria, y 3) hipertensión y arritmias cardiacas.

El tratamiento del envenenamiento agudo con nicotina está dirigido en gran medida a los síntomas. El exceso muscarínico resultante de la estimulación del ganglio parasimpático se puede controlar con atropina. La estimulación central generalmente se trata con anticonvulsivos parenterales como el diazepam. El bloqueo neuromuscular no responde al tratamiento farmacológico y puede requerir ventilación mecánica.

Afortunadamente, la nicotina se metaboliza y se excreta con relativa rapidez. Los pacientes que sobreviven las primeras cuatro horas por lo general se recuperan por completo si la hipoxia y el daño cerebral no se han producido.

2. *Toxicidad crónica por nicotina:* Los costos de salud del tabaquismo para el fumador y sus costos socioeconómicos para el público en general aún no se conocen por completo. Sin embargo, el *Informe del Cirujano General sobre la Promoción de la Salud y la Prevención de Enfermedades,* de 1979 (*Surgeon General's Report on Health Promotion and Disease Prevention*) afirmó que "fumar cigarrillos es claramente la mayor causa prevenible de enfermedad y muerte prematura en Estados Unidos". Esta afirmación ha sido respaldada por numerosos estudios posteriores. Desafortunadamente, el hecho de que la más importante de las enfermedades asociadas al tabaco se retrase en el inicio reduce el incentivo de salud para dejar de fumar.

Claramente, el poder adictivo de los cigarrillos está directamente relacionado con su contenido de nicotina. No se sabe hasta qué punto la nicotina *per se* contribuye a los otros efectos adversos bien documentados del consumo crónico de tabaco. Es muy probable que la nicotina contribuya al aumento del riesgo de enfermedad vascular y muerte coronaria repentina asociada con el tabaquismo. Además, la nicotina probablemente contribuye a la alta incidencia de recurrencias de úlceras en fumadores con úlcera péptica. Estos efectos de fumar no se evitan mediante el uso de cigarrillos electrónicos ("vaping") ya que sólo se eliminan los componentes no nicotínicos ("alquitranes") del tabaco.

Existen varios enfoques para ayudar a los pacientes a dejar de fumar. Un enfoque es la terapia de reemplazo con nicotina en forma de goma, parche transdérmico, aerosol nasal o inhalador. Todas estas formas tienen un bajo potencial de abuso y son efectivas en pacientes motivados para dejar de fumar. Su acción se deriva de la lenta absorción de la nicotina que ocupa los receptores α4β2 en el sistema nervioso central y reduce el deseo de fumar y las sensaciones placenteras de fumar.

Otro agente bastante eficaz para dejar de fumar es la **vareniclina**, un fármaco sintético con acción agonista parcial en los receptores nicotínicos α4β2. La vareniclina también tiene propiedades antagonistas que persisten debido a su larga semivida y alta afinidad por el receptor; esto previene el efecto estimulante de la nicotina en los receptores presinápticos α4β2 que causa la liberación de dopamina. Sin embargo, su uso está limitado por náusea e insomnio y también por la exacerbación de enfermedades psiquiátricas, incluida la ansiedad y la depresión. La incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos y cardiovasculares es, según informes, baja, pero la vigilancia posterior a la comercialización continúa. La eficacia de la vareniclina es superior a la del bupropión, un antidepresivo (véase capítulo 30). Parte de la eficacia del bupropión en la terapia para dejar de fumar se debe a su antagonismo no competitivo (véase capítulo 2) de los receptores nicotínicos, donde muestra cierta selectividad entre los subtipos neuronales.

C. Inhibidores de la colinesterasa

Los efectos tóxicos agudos de los inhibidores de la colinesterasa, como los de los agentes de acción directa, son extensiones directas de sus acciones farmacológicas. La fuente principal de tales intoxicaciones es el uso de pesticidas en la agricultura y en el hogar. Aproximadamente 100 inhibidores de organofosforados y 20 carbamatos de colinesterasa están disponibles en pesticidas y vermífugos veterinarios utilizados en Estados Unidos. Los inhibidores de la colinesterasa utilizados en la agricultura pueden causar síntomas de desarrollo lento o rápido, como se describe en el caso de estudio, que persiste durante días. Los inhibidores de la colinesterasa utilizados como agentes de guerra química (soman, sarín, VX) inducen efectos rápidamente debido a las grandes concentraciones presentes.

La intoxicación aguda debe ser reconocida y tratada con prontitud en pacientes con exposición intensa. Los signos iniciales dominantes son los de exceso muscarínico: miosis, salivación, sudoración, constricción bronquial, vómito y diarrea. La afectación del sistema nervioso central (alteraciones cognitivas, convulsiones y coma) generalmente se produce rápidamente, acompañada de efectos nicotínicos periféricos, especialmente del bloqueo neuromuscular despolarizante. La terapia siempre incluye 1) el mantenimiento de los signos vitales, la respiración en particular puede verse afectada; 2) descontaminación para evitar una mayor absorción; esto puede requerir la eliminación de toda la ropa y el lavado de la piel en caso de exposición a polvos y aerosoles, y 3) atropina por vía parenteral en grandes dosis, administrada con la frecuencia necesaria para controlar los signos de exceso muscarínico. La terapia a menudo también incluye el tratamiento con pralidoxima, como se describe en el capítulo 8, y la administración de benzodiacepinas para las convulsiones.

La terapia preventiva para los inhibidores de la colinesterasa utilizados como agentes de guerra química se ha desarrollado para proteger a soldados y civiles. El personal recibe jeringas de autoinyección que contienen carbamato, piridostigmina y atropina. La protección es proporcionada por la piridostigmina, que, mediante la unión previa a la enzima, impide la unión de los agentes organofosforados y por tanto evita la inhibición prolongada de la colinesterasa. La protección se limita al sistema nervioso periférico porque la piridostigmina no ingresa fácilmente al sistema nervioso central. La inhibición enzimática por piridostigmina se disipa en pocas horas (cuadro 7-4), un periodo que permite la eliminación del agente organofosforado del cuerpo.

La exposición crónica a ciertos compuestos organofosforados, incluidos algunos inhibidores de la colinesterasa organofosforados, causa una neuropatía retrasada asociada con la desmielinización de los axones. El **triortocresil fosfato**, un aditivo en aceites lubricantes, es el agente prototipo de esta clase. Los efectos no son causados por la inhibición de la colinesterasa, sino más bien por la inhibición de la esterasa blanco de la neuropatía (NTE, *neuropathy target esterase*) cuyos síntomas (debilidad de las extremidades superiores e inferiores, marcha inestable) aparecen de una a dos semanas después de la exposición. Otra toxicidad nerviosa llamada síndrome intermedio ocurre de uno a cuatro días después de la exposición a los insecticidas organofosforados. Este síndrome también se caracteriza por debilidad muscular; se desconoce su origen, pero parece estar relacionado con la inhibición de la colinesterasa.

RESUMEN Fármacos utilizados para los efectos colinomiméticos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ÉSTERES DE COLINA DE ACCIÓN DIRECTA				
• Betanecol	Agonista muscarínico • Efecto insignificante en los receptores nicotínicos	Activa los receptores M_1, M_2 y M_3 en todos los tejidos periféricos • Causa un aumento de la secreción, contracción del músculo liso (excepto que se relaja el músculo liso vascular) y cambios en la frecuencia cardiaca	Íleo y retención urinaria posoperatoria y neurogénica	Oral y parenteral, duración ~30 min • No ingresa al sistema nervioso central (CNS) • *Toxicidad:* efectos paratosimpatomiméticos excesivos, especialmente broncoespasmo en los asmáticos • *Interacciones:* aditivo con otros paratosimpatomiméticos
• *Carbacol: agonista muscarínico y nicotínico no selectivo; de lo contrario similar a betanecol; usado tópicamente casi exclusivamente para el glaucoma*				
ALCALOIDES MUSCARÍNICOS DE ACCIÓN DIRECTA O SINTÉTICA				
• Pilocarpina	Como betanecol, agonista parcial	Como el betanecol	Glaucoma; síndrome de Sjögren	Pastillas orales y tópicas • *Toxicidad e interacciones:* como betanecol
• *Cevimelina: sintética M_3-selectivo; similar a pilocarpina*				
AGONISTAS NICOTÍNICOS DE ACCIÓN DIRECTA				
• Nicotina	Agonista en los receptores N_N y N_M	Activa las neuronas posganglionares autónomas (tanto simpáticas como parasimpáticas) y las placas terminales neuromusculares del músculo esquelético • Ingresa al CNS y activa los receptores N_N	Uso médico en el abandono del hábito de fumar • Uso no médico en el hábito de fumar y en insecticidas	Goma oral, parche para dejar de fumar • *Toxicidad*: actividad gastrointestinal (GI, *gastrointestinal*) aumentada de manera aguda, náusea, vómito, diarrea • Aumento de la presión arterial • Altas dosis causan convulsiones • GI a largo plazo y factor de riesgo cardiovascular • *Interacciones*: aditivo con estimulantes del CNS
• *Vareniclina: agonista parcial selectivo en receptores nicotínicos $\alpha4\beta2$; usado exclusivamente para dejar de fumar*				
INHIBIDOR DE LA COLINESTERASA DE ACCIÓN CORTA (ALCOHOL)				
• Edrofonio	Alcohol, se une brevemente al sitio activo de la acetilcolinesterasa (AChE) y previene el acceso de la acetilcolina (ACh)	Amplifica todas las acciones de ACh • Aumenta la actividad parasimpática y la transmisión neuromuscular somática	Diagnóstico y tratamiento agudo de la miastenia gravis	Parenteral • amina cuaternaria • no ingresa al CNS • *Toxicidad:* exceso parasimpatomimético • *Interacciones:* aditivo con parasimpatomiméticos
INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA DE ACCIÓN INTERMEDIA (CARBAMATOS)				
• Neostigmina	Forma un enlace covalente con AChE, pero hidrolizado y liberado	Como el edrofonio, pero de acción más prolongada	Miastenia gravis • íleo posoperatorio y neurogénico y retención urinaria	Oral y parenteral; amina cuaternaria, no ingresa al CNS. Duración 2-4 h • *Toxicidad e interacciones:* como el edrofonio
• *Piridostigmina: como la neostigmina, pero de acción más prolongada (4-6 h); usado en miastenia*				
• *Fisostigmina: como la neostigmina, pero la amina terciaria alcaloide natural; entra en CNS*				
INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA DE LARGA DURACIÓN (ORGANOFOSFATOS)				
• Ecotiofato	Como la neostigmina, pero liberada más lentamente	Como la neostigmina, pero de acción más prolongada	Obsoleto • Se usó en el glaucoma	Sólo tópico • Toxicidad: dolor de cejas, uveítis, visión borrosa
• *Malatión: insecticida, relativamente seguro para mamíferos y aves porque es metabolizado por otras enzimas a productos inactivos; algunos usos médicos como ectoparasiticida*				
• *Paratión, otros: insecticida, peligroso para todos los animales; toxicidad importante debido al uso agrícola y la exposición de los trabajadores agrícolas (véase texto)*				
• *Sarín, otros: "Gas nervioso", utilizado exclusivamente en la guerra y el terrorismo*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
COLINOMIMÉTICOS DE ACCIÓN DIRECTA	
Acetilcolina	Miocol-E
Betanecol	Genérico, urecolina
Carbacol	
Oftálmico (tópico)	Isopto carbacol, carboptic
Oftalmológico (intraocular)	Miostat, carbastat
Cevimelina	Genérico, evoxac
Nicotina	
Transdérmico	Genérico, nicoderm CQ, nicotrol
Inhalación	Nicotrol inhaler, nicotrol NS
Goma	Genérico, commit, nicorette
Pilocarpina	
Oftálmico (gotas) 1, 2, 4, 6	Genérico, isopto carpine
Inserciones oftálmicas de liberación sostenida	Ocusert Pilo-20, ocusert Pilo-40
Oral	Salagen
Vareniclina	Chantix
INHIBICIÓN DE LA COLINESTERASA	
Donepezil	Genérico, aricept
Ecotiofato	Fosfolina
Edrofonio	Genérico, tensilon
Galantamina	Genérico, reminyl, razadyne
Neostigmina	Genérico, prostigmina
Fisostigmina	Genérico, eserine
Piridostigmina	Genérico, mestinon, regonol
Rivastigmina	Exelon

REFERENCIAS

Aaron CK. Organophosphates and carbamates. En: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ (eds.). *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1171.

Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Overview report. Neonicotinoids and the health of honey bees in Australia. 2014. https://archive.apvma.gov.au/news_media/chemicals/bee_and_neonicotinoids.php.

Benowitz N. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295.

Brito-Zerón P, *et al*. Primary Sjögren syndrome: An update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:279.

Cahill K, *et al*. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5.

Chen L. In pursuit of the high-resolution structure of nicotinic acetylcholine receptors. *J Physiol* 2010;588:557.

Corradi J, Bourzat C. Understanding the bases of function and modulation of α7 nicotinic receptors: Implications for drug discovery. *Mol Pharmacol* 2016;90:288.

Dineley KT, *et al*. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:96.

Ehlert FJ. Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal, airway and urinary bladder smooth muscle. *Life Sci* 2003;74:355.

Ferré S, *et al*. G protein-coupled receptor oligomerization revisited: Functional and pharmacological perspectives. *Pharmacol Rev* 2014;66:413.

Giacobini E (ed.). *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz; 2000.

Gilhus NE. Myasthenia *gravis*. *N Engl J Med* 2016;375:2570.

Harvey RD, Belevych AE. Muscarinic regulation of cardiac ion channels. *Br J Pharmacol* 2003;139:1074.

Lamping KG, *et al*. Muscarinic (M) receptors in coronary circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1253.

Lazartigues E, *et al*. Spontaneously hypertensive rats cholinergic hyperresponsiveness: Central and peripheral pharmacological mechanisms. *Br J Pharmacol* 1999;127:1657.

Picciotto MR, *et al*. It is not "either/or": Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol* 2008;84:329.

Richardson CE, *et al*. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome and the absence of the α3 nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Gastroenterology* 2001;121:350.

Sánchez-Bayo F, *et al*. Are bee diseases linked to pesticides?—A brief review. *Environ Int* 2016;89-90:7.

Schroeder C, *et al*. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med* 2005;353:1585.

The Surgeon General. *Smoking and Health*. US Department of Health and Human Services; 1979.

Tomizawa M, Casida JE. Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:247.

Wess J, *et al*. Muscarinic acetylcholine receptors: Mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:721.

Wing VC, *et al*. Measuring cigarette smoking-induced cortical dopamine release: A [11C]FLB-457 PET study. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:1417.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La presentación del paciente es característica del envenenamiento por inhibidores de la colinesterasa organofosforados (véase capítulo 58). Pregúntele al compañero de trabajo si puede identificar el agente utilizado. Descontamine al paciente quitándole la ropa y lavando las áreas afectadas. Asegure una vía aérea abierta y ventile con oxígeno. Para los efectos muscarínicos, administre atropina (0.5-5 mg) por vía intravenosa hasta que desaparezcan los signos de exceso muscarínico (disnea, lagrimeo, confusión). Para tratar el exceso de nicotina, infunda 2-PAM (inicialmente una solución al 1-2% en 15-30 minutos) seguido de una infusión de solución al 1% (200-500 mg/h) hasta que las fasciculaciones musculares cesen. Se requiere soporte respiratorio porque 2-PAM no ingresa al sistema nervioso central y no puede reactivar el complejo "envejecido" organofosforado-colinesterasa. Si es necesario, descontamine al compañero de trabajo y aísle toda la ropa contaminada.

CAPÍTULO

8 Fármacos bloqueadores de los receptores colinérgicos

Achilles J. Pappano, PhD

CASO DE ESTUDIO

JH, un arquitecto de 63 años, se queja de síntomas urinarios a su médico de familia. Él tiene hipertensión, y durante los últimos 8 años, ha sido adecuadamente tratado con un diurético tiazídico y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Durante el mismo periodo, JH desarrolló los signos de una hiperplasia prostática benigna, que finalmente requirió prostatectomía para aliviar los síntomas. Ahora se queja de que siente una urgencia de orinar, así como mayor frecuencia urinaria, y esto ha interrumpido su estilo de vida cotidiano. ¿Qué causa usted supone que pueda ser el origen del problema de JH? ¿Qué información usted reuniría para confirmar su diagnóstico? ¿Qué pasos iniciaría para el tratamiento?

Los antagonistas de los receptores colinérgicos, como los agonistas, se dividen en subgrupos muscarínicos y nicotínicos sobre la base de las afinidades de sus receptores. Los bloqueadores de ganglio y los bloqueadores de la unión neuromuscular componen los fármacos antinicotínicos. Los fármacos bloqueadores ganglionares tienen poco uso clínico y se analizan al final de este capítulo. Los bloqueadores neuromusculares son muy utilizados y se explican en el capítulo 27. Este capítulo hace énfasis en los fármacos que bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos.

Se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos, principalmente sobre la base de datos de unión a ligando y experimentos de clonación de cDNA (véanse capítulos 6 y 7). Una terminología estándar (M_1 a M_5) para estos subtipos es ahora de uso común, y evidencia —basada principalmente en los agonistas y antagonistas selectivos— que existen diferencias funcionales entre varios de estos subtipos. Bajo rayos X han sido informadas las estructuras cristalográficas de los subtipos $M_{1\text{-}4}$ de los receptores muscarínicos. Las estructuras de los receptores $M_{1\text{-}4}$ son muy similares en el estado inactivo con el agonista o antagonista inverso unido al receptor. El bolsillo de unión para los ligandos ortostéricos se encuentra bien adentro del plano de la membrana plasmática, y los aminoácidos que componen el sitio se conservan entre los subtipos de receptores muscarínicos. Esta observación subraya la dificultad para identificar ligandos selectivos de subtipo. Una estructura formando una "tapa" separa el sitio de unión ortostérico de una cavidad superior denominada "vestíbulo" (véase figura 8-1). El sitio de unión de los ligandos alostéricos es el vestíbulo extracelular. Entre los subtipos de receptores, el vestíbulo extracelular está compuesto por diferentes aminoácidos que proporcionan sitios distintivos para la unión por moduladores alostéricos selectivos. El subtipo de receptor M_1 está localizado en las neuronas del sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*), cuerpos celulares posganglionares autonómicos y muchos sitios presinápticos. Los receptores M_2 están localizados en el miocardio, órganos de músculos lisos, y algunos sitios neuronales. Los receptores M_3 son más comunes en las membranas celulares efectoras, especialmente células glandulares y de músculos lisos. Los receptores M_4 y M_5 son menos prominentes y parece que desempeñan una función más importante en el SNC que en la periferia.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS BLOQUEADORES DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

Los antagonistas muscarínicos son algunas veces llamados parasimpaticolíticos debido a que bloquean los efectos de la descarga parasimpática autonómica. Sin embargo, el término "antimuscarínico" es más apropiado.

Compuestos de origen natural con efectos antimuscarínicos han sido conocidos y utilizados durante milenios como medicamentos, venenos y productos cosméticos. La **atropina** es el prototipo de estos fármacos. Se conocen muchos alcaloides de plantas similares, y se han preparado cientos de compuestos antimuscarínicos sintéticos.

Química y farmacocinética

A. Origen y química

La atropina y sus congéneres naturalmente correlativos son ésteres alcaloides de aminas terciarias de ácido trópico (véase figura 8-2).

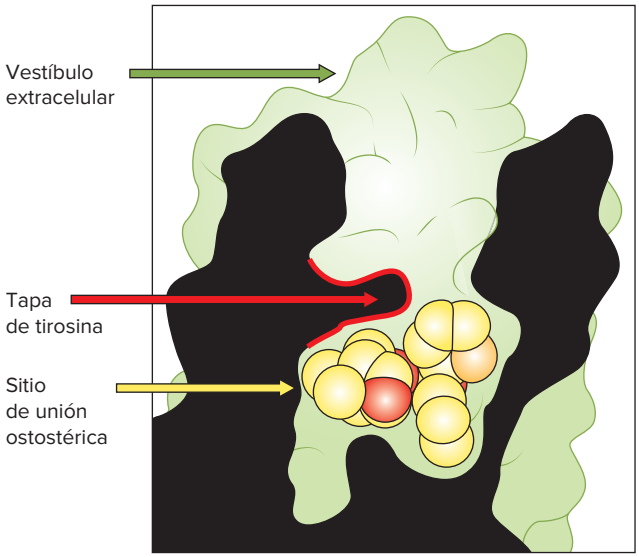


FIGURA 8-1 Porción superior del receptor M_3 con una "tapa" formada por residuos de tirosina (Tyr, *tyrosine*) separando la cavidad en una porción superior llamada vestíbulo de la porción inferior, con el sitio de unión ortostérico representado como ocupado por el tiotropio. El receptor está en negro, el tiotropio está en amarillo y la superficie del receptor está en verde. (Adaptada con permiso de Kruse AC, *et al.* Structure and dynamics of the M_3 muscarinic acetylcholine receptor. *Nature* 2012;482:552. Copyright © 2012 Macmillan Publishers Ltd.)

La atropina (hiosciamina) es extraída de la planta *Atropa belladona* o sombra nocturna y de la *Datura stramonium* también conocida como hierba jimson (hierba de Jamestown), Datura sagrada o manzana espinosa. La **escopolamina** (hioscina) se extrae del *Hyoscyamus niger*, o henbane, como el estereoisómero *l*(−). El compuesto extraído naturalmente de la atropina es *l*(−)-hiosciamina, pero se racemiza con facilidad, por lo que el material comercial es hiosciamina racémica *d,l*. Los isómeros *l*(−) de ambos alcaloides son al menos 100 veces más potentes que los isómeros *d*(+).

Una variedad de moléculas semisintéticas y totalmente sintéticas tiene efectos antimuscarínicos. Los miembros terciarios de estas clases (véase figura 8-3) a menudo se usan por sus efectos sobre el ojo o el SNC. Muchos fármacos antihistamínicos (véase capítulo 16), antipsicóticos (véase capítulo 29) y antidepresivos (véase capítulo 30) tienen estructuras similares y, previsiblemente, efectos antimuscarínicos significativos.

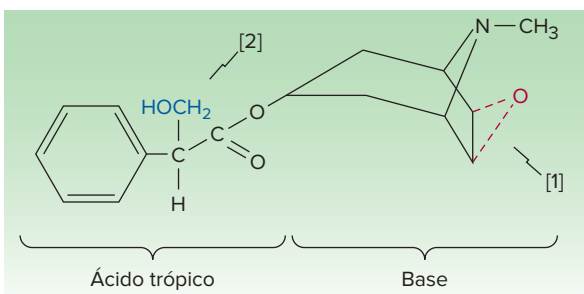


FIGURA 8-2 La estructura de la atropina (oxígeno [rojo] en [*1*] está ausente) o la escopolamina (oxígeno presente). En la homatropina, el hidroximetilo en [*2*] es reemplazado por un grupo hidroxilo y el oxígeno en [*1*] está ausente.

Los agentes antimuscarínicos de amina cuaternaria (véase figura 8-3) se han desarrollado para producir más efectos periféricos y efectos reducidos en el SNC.

B. Absorción

Los alcaloides naturales y la mayoría de los fármacos antimuscarínicos terciarios se absorben bien en el intestino y las membranas conjuntivales. Cuando se aplica en un vehículo adecuado, algunos (p. ej., la escopolamina) incluso son absorbidos a través de la piel (vía transdérmica). Por el contrario, sólo 10-30% de una dosis de un fármaco antimuscarínico cuaternario se absorbe después de la administración oral, lo que refleja la disminución de la solubilidad en lípidos de la molécula cargada.

C. Distribución

La atropina y los otros agentes terciarios están ampliamente distribuidos en el cuerpo. Se alcanzan niveles significativos en el SNC en 30 minutos a una hora, y esto puede limitar la dosis tolerada cuando se toma el fármaco por sus efectos periféricos. La escopolamina se distribuye rápida y completamente en el SNC, donde tiene mayores efectos que la mayoría de los otros fármacos antimuscarínicos. Por el contrario, los derivados cuaternarios son mal captados por el cerebro y, por tanto, son relativamente libres, a dosis bajas, de efectos sobre el SNC.

D. Metabolismo y excreción

Después de la administración, la eliminación de la atropina de la sangre ocurre en dos fases: la semivida ($t_{1/2}$) de la fase rápida es dos horas y la de la fase lenta tiene un aproximado de 13 horas. Cerca de 50% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. La mayoría del resto aparece en la orina como productos de la hidrólisis y la conjugación. El efecto del fármaco sobre la función parasimpática disminuye rápidamente en todos los órganos, excepto en el ojo. Los efectos sobre el iris y el músculo ciliar persisten durante ≥72 horas.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

La atropina causa bloqueo reversible (superable) (véase capítulo 2) de acciones colinomiméticas en receptores muscarínicos; es decir, el bloqueo con una pequeña dosis de la atropina se puede superar con una concentración mayor de la acetilcolina o un agonista muscarínico equivalente. Los experimentos de mutación sugieren que el aspartato en el tercer segmento transmembrana del receptor heptahelicoidal forma un enlace iónico con el átomo de nitrógeno de la acetilcolina; este aminoácido también se requiere para la unión de fármacos antimuscarínicos. Cuando la atropina se une al receptor muscarínico, evita acciones como la liberación de trifosfato de inositol (IP_3, *inositol trisphosphate*) y la inhibición de adenilil ciclasa que son causadas por agonistas muscarínicos (véase capítulo 7). Los antagonistas muscarínicos fueron considerados tradicionalmente como compuestos neutros que ocupaban el receptor e impedían la unión del agonista. La evidencia reciente indica que los receptores muscarínicos son constitutivamente activos, y la mayoría de los fármacos que bloquean las acciones de la acetilcolina son agonistas inversos (véase capítulo 1) que cambian el equilibrio al estado inactivo del receptor. Los fármacos bloqueantes muscarínicos que son agonistas inversos incluyen la atropina, la pirenzepina, el trihexifenidilo, AF-DX 116, 4-DAMP, el ipratropio, el glicopirrolato y un derivado de metilo de la escopolamina (véase cuadro 8-1).

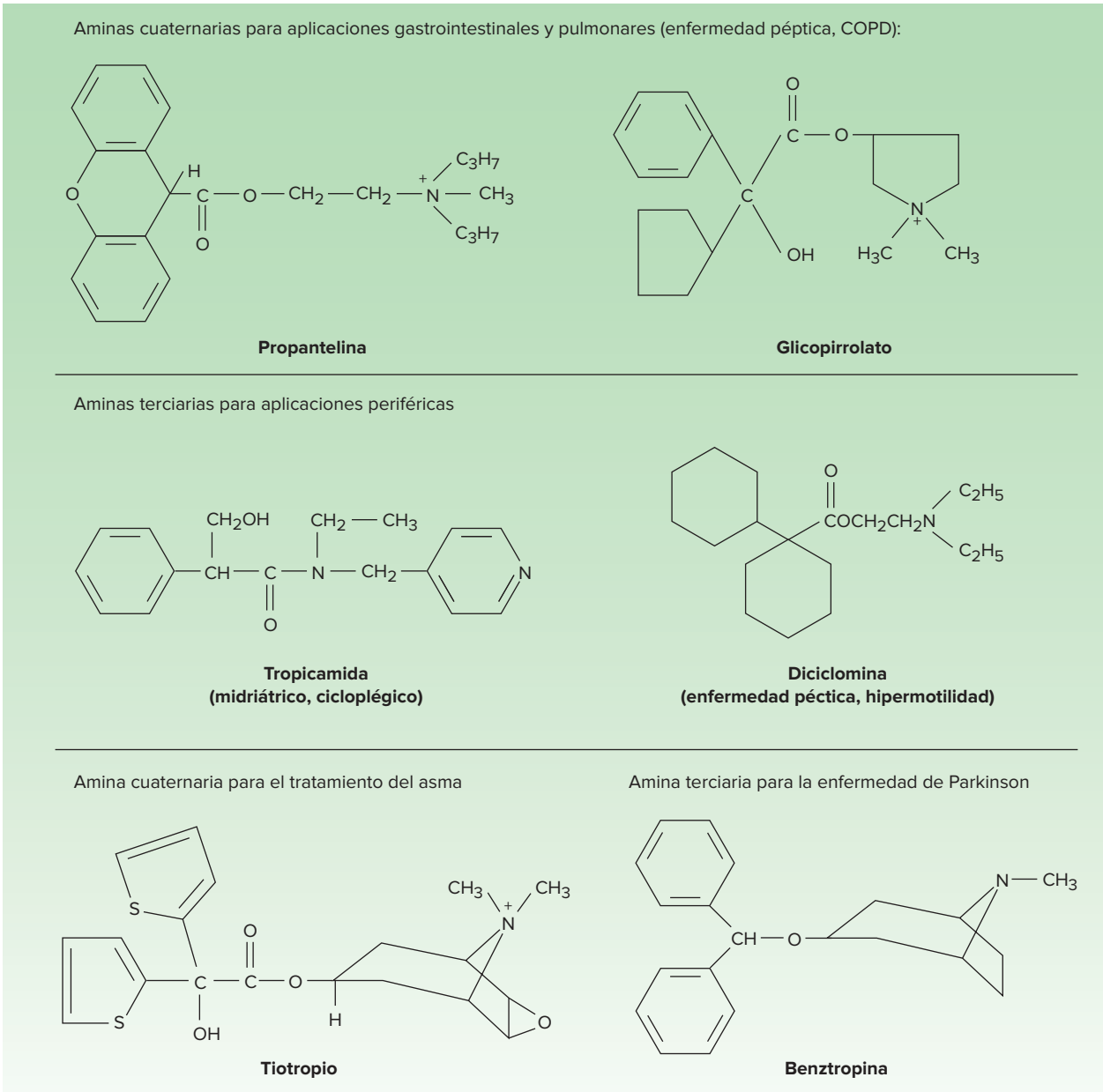


FIGURA 8-3 Estructuras de algunos fármacos antimuscarínicos semisintéticos y sintéticos.

La efectividad de los fármacos antimuscarínicos varía con el tejido y con el origen del agonista. Los tejidos más sensibles a la atropina son las glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas. La secreción de ácido por las células parietales gástricas es la menos sensible. En la mayoría de los tejidos, los agentes antimuscarínicos bloquean los agonistas receptores colinérgicos administrados exógenamente con mayor eficacia que la acetilcolina liberada de manera endógena.

La atropina es altamente selectiva para los receptores muscarínicos. Su potencia en los receptores nicotínicos es mucho menor, y las acciones en receptores no muscarínicos por lo general no son detectables clínicamente.

La atropina no distingue entre los subgrupos M_1, M_2 y M_3 de los receptores muscarínicos. Por el contrario, otros fármacos antimuscarínicos son moderadamente selectivos para uno u otro de estos subgrupos (véase cuadro 8-1). La mayoría de los fármacos antimuscarínicos sintéticos son considerablemente menos selectivos que la atropina en las interacciones con los receptores no muscarínicos. Por ejemplo, algunos agentes antimuscarínicos de amina cuaternaria tienen acciones significativas de bloqueo de ganglios, y otros son potentes bloqueadores de receptores de la histamina. Se han mencionado los efectos antimuscarínicos de otros agentes, por ejemplo, fármacos antipsicóticos y antidepresivos. No se ha definido su selectividad relativa para los subtipos de receptores muscarínicos.

B. Efectos del sistema de órganos

1. *Sistema nervioso central:* En las dosis generalmente utilizadas, la atropina tiene efectos estimulantes mínimos sobre el SNC, en especial los centros medulares parasimpáticos, y un efecto sedante más lento y duradero en el cerebro. La escopola-

CUADRO 8-1 Subgrupos de receptores muscarínicos importantes en tejidos periféricos y sus antagonistas

	Subgrupo		
Propiedad	**M_1**	**M_2**	**M_3**
Localizaciones primarias	Nervios	Corazón, nervios, músculo liso	Glándulas, músculo liso, endotelio
Sistema efector dominante	↑ IP_3, ↑ DAG	↓ cAMP, ↑ del flujo de canales de K^+	↑ IP_3, ↑ DAG
Antagonistas	Pirenzepina, telenzepina, Diciclomina,[1] trihexifenidil[2]	Galamina,[3] metoctramina, AF-DX 116[4]	4-DAMP,[4] darifenacina, solifenacina, oxibutinina, tolterodina
Constante de disociación aproximada[5]			
Atropina	1	1	1
Pirenzepina	25	300	500
AF-DX 116	2 000	65	4 000
Darifenacina	70	55	8

[1] En uso clínico como agente antiespasmódico intestinal.

[2] En uso clínico en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

[3] En uso clínico como agente bloqueante neuromuscular (obsoleto).

[4] Compuesto usado en investigación solamente.

[5] Relativo a la atropina. Los números más pequeños indican una mayor afinidad.

AF-DX 116: 11-({2-[(dietilamino)metil]-1-piperidinil}acetilo)-5,11-dihidro-*6H*-pirido-[2,3-*b*](1,4)benzodiacepina-6-uno; DAG: diacilglicerol; IP3: trisfosfato de inositol; 4-DAMP: 4-difenilacetoxi-*N*-metilpiperidina.

mina tiene efectos centrales más marcados, produciendo somnolencia cuando se administra en las dosis recomendadas y amnesia en personas sensibles. En dosis tóxicas, la escopolamina y, en menor grado, la atropina, pueden causar excitación, agitación, alucinaciones y coma.

El temblor de la enfermedad de Parkinson se reduce con fármacos antimuscarínicos de acción central, y la atropina, en forma de extracto de belladona, fue uno de los primeros fármacos utilizados en la terapia de esta enfermedad. Como se analiza en capítulo 28, el temblor y la rigidez parkinsoniana parecen ser el resultado de un exceso *relativo* de actividad colinérgica debido a una deficiencia de actividad dopaminérgica en el sistema del núcleo basal estriado. La combinación de un agente antimuscarínico con un fármaco precursor de la dopamina (levodopa) a veces puede proporcionar una terapia más efectiva que cualquier otro fármaco solo.

Las alteraciones vestibulares, en especial la cinetosis, parecen implicar una transmisión colinérgica muscarínica. La escopolamina a menudo es eficaz para prevenir o revertir estas alteraciones.

2. *Ojo:* El músculo constrictor de la pupila (véase figura 6-9) depende de la activación del receptor colinérgico muscarínico. Esta activación es bloqueada por atropina tópica y otros fármacos antimuscarínicos terciarios, y da como resultado una actividad dilatadora simpática sin oposición y **midriasis** (véase figura 8-4). Las pupilas dilatadas llegaron a considerarse estéticamente deseables durante el Renacimiento y tomó el nombre de belladona (italiano, "bella dama") aplicado a la planta y su extracto activo debido al uso de este extracto como gotas oculares en este periodo.

El segundo efecto ocular importante de los fármacos antimuscarínicos es debilitar la contracción del músculo ciliar o **cicloplejía**. La cicloplejía produce la pérdida de la capacidad de acomodarse; el ojo completamente atropinizado no se puede enfocar para la visión de cerca (véase figura 8-4).

Tanto la midriasis como la cicloplejía son útiles en oftalmología. También son potencialmente peligrosos, ya que el glaucoma agudo puede inducirse en pacientes con un ángulo estrecho de la cámara anterior.

Un tercer efecto ocular de los fármacos antimuscarínicos es reducir la secreción lagrimal. Los pacientes ocasionalmente se quejan de ojos secos o "arenosos" cuando reciben grandes dosis de fármacos antimuscarínicos.

3. *Sistema cardiovascular:* El nódulo sinoauricular es muy sensible al bloqueo del receptor muscarínico. Las dosis terapéuticas, de moderadas a altas, de la atropina causan taquicardia en el corazón inervado que late espontáneamente mediante el bloqueo de la ralentización vagal. Sin embargo, las dosis más bajas con frecuencia dan lugar a una bradicardia inicial antes de que se manifiesten los efectos del bloqueo vagal periférico (véase figura 8-5). Esta ralentización puede deberse al bloqueo de los receptores M_1 presinápticos (autorreceptores, véanse figuras 6-3 y 7-4A) sobre las fibras posganglionares vagales que normalmente limitan la liberación de acetilcolina en el nodo sinusal y otros tejidos. Los mismos mecanismos operan en el nodo auriculoventricular; en presencia de un alto tono vagal, la atropina puede reducir de forma significativa el intervalo PR del electrocardiograma bloqueando los receptores muscarínicos en el nodo auriculoventricular. Los efectos muscarínicos en el músculo auricular se bloquean de manera similar, pero estos efectos no tienen importancia clínica, excepto en el *flutter* (aleteo) auricular y la fibrilación. Los ventrículos se ven menos afectados por los fármacos antimuscarínicos a niveles terapéuticos debido a un menor grado de control vagal. En concentraciones tóxicas, los fármacos pueden causar bloqueo de conducción intraventricular que se ha atribuido a una acción anestésica local.

La mayor parte de los vasos sanguíneos, excepto aquellos de las vísceras torácicas y abdominales, reciben inervación no directa del sistema parasimpático. Sin embargo, la estimulación de los nervios parasimpáticos dilata las arterias coronarias y los nervios colinérgicos simpáticos causando vasodilatación en el lecho vascular del músculo esquelético (véase capítulo 6). La atropina puede bloquear

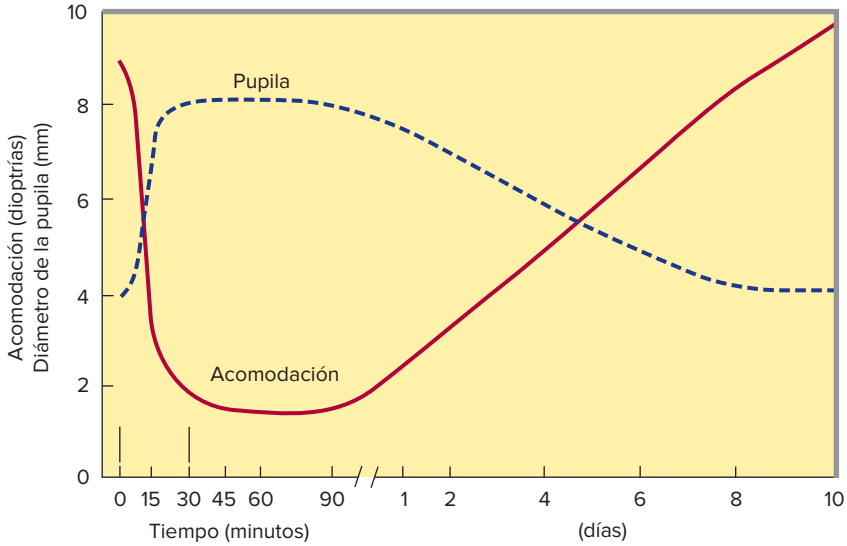


FIGURA 8-4 Efectos de las gotas de escopolamina tópica sobre el diámetro de la pupila (mm) y acomodación (dioptrías) en el ojo humano normal. Se aplicó una gota de solución de fármaco a 0.5% en tiempo cero y se administró una segunda gota a los 30 minutos (*flechas*). Las respuestas de 42 ojos se promediaron. Téngase en cuenta la recuperación extremadamente lenta. (Reproducida con autorización de Marron J. Cycloplegia and mydriasis by use of atropine, scopolamine, and homatropine-paredrine. *Arch Ophthalmol* 1940;23:340. Copyright © 1940 American Medical Association. Todos los derechos reservados.)

esta vasodilatación. Además, casi todos los vasos sanguíneos contienen receptores muscarínicos endoteliales que intervienen en la vasodilatación (véase capítulo 7). Estos receptores son rápidamente bloqueados por los fármacos antimuscarínicos. En dosis tóxicas, y en algunos individuos en dosis normales, los agentes antimuscarínicos causan vasodilatación cutánea, en especial en la parte superior del cuerpo. Este mecanismo es desconocido.

Los efectos cardiovasculares netos de la atropina en pacientes con hemodinámica normal no son dramáticos: puede ocurrir taquicardia, pero hay poco efecto sobre la presión arterial. Sin embargo, los efectos cardiovasculares de los agonistas muscarínicos de acción directa administrados se previenen fácilmente.

4. *Sistema respiratorio:* Tanto el músculo liso como las glándulas secretoras de las vías respiratorias reciben inervación vagal y contienen receptores muscarínicos. Incluso en individuos normales, la administración de la atropina puede causar algo de broncodilatación y reducir la secreción. El efecto es más significativo en pacientes con enfermedad de las vías respiratorias, aunque los fármacos antimuscarínicos no son tan útiles como los

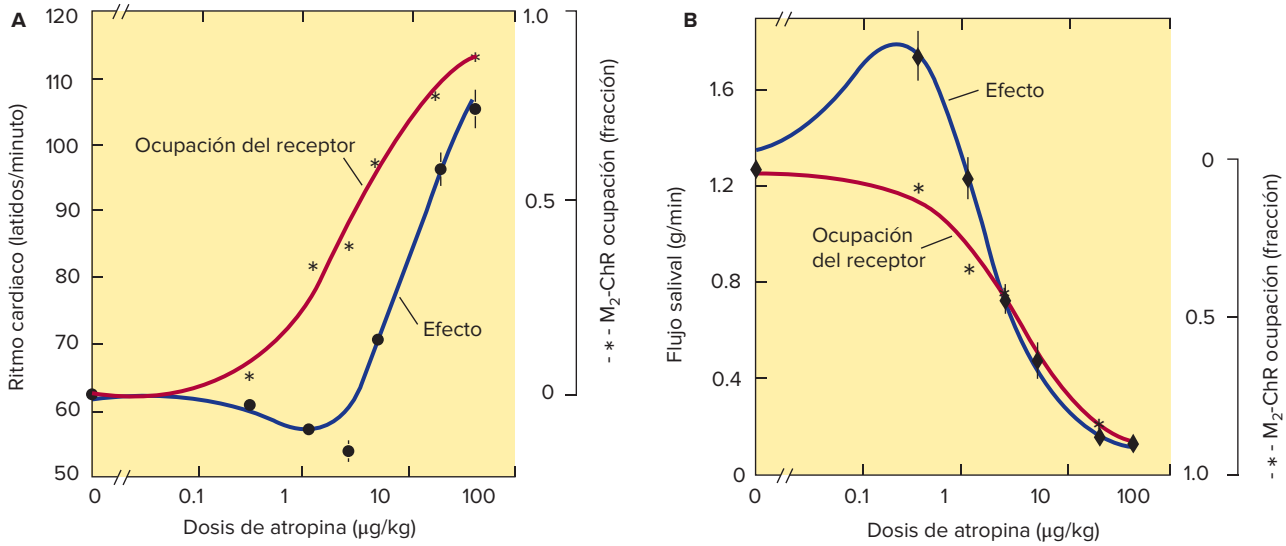


FIGURA 8-5 Efectos de dosis incrementada de la atropina en el ritmo cardiaco **(A)** y en el flujo salival **(B)** comparado con la ocupación del receptor muscarínico en humanos. El efecto parasimpaticomimético de la atropina en dosis bajas es atribuído al bloqueo de los receptores muscarínicos preunión, que suprime la liberación de la acetilcolina. (Adaptada con permiso de Wellstein A, Pitschner HF. Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M_1 and M_2 cholinoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1988;338:19. Copyright © 1988 Springer-Verlag.)

estimulantes del receptor β-adrenérgico en el tratamiento del asma (véase capítulo 20). La efectividad de los fármacos antimuscarínicos no selectivos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) es limitada porque el bloqueo de los receptores M_2 autoinhibidores en los nervios parasimpáticos posganglionares puede oponerse a la broncodilatación causada por el bloqueo de los receptores M_3 en el músculo liso de las vías respiratorias. Sin embargo, los agentes antimuscarínicos selectivos para los receptores M_3 son valiosos en algunos pacientes con asma y en muchos pacientes con COPD.

Los fármacos antimuscarínicos se usan con frecuencia antes de la administración de anestésicos inhalantes para reducir la acumulación de secreciones en la tráquea y la posibilidad de laringoespasmo.

5. *Tracto gastrointestinal:* El bloqueo de los receptores muscarínicos tiene efectos dramáticos sobre la motilidad y algunas de las funciones secretoras del intestino. Sin embargo, incluso el bloqueo muscarínico completo no puede anular la actividad en este sistema de órganos, ya que las hormonas locales y las neuronas no colinérgicas en el sistema nervioso entérico (véanse capítulos 6 y 62) también modulan la función gastrointestinal. Como en otros tejidos, los estimulantes muscarínicos administrados exógenamente se bloquean de manera más eficaz que los efectos de la actividad nerviosa parasimpática (vagal). La eliminación de la autoinhibición, un mecanismo de retroalimentación negativa por el cual la acetilcolina neuronal suprime su propia liberación, podría explicar la menor eficacia de los fármacos antimuscarínicos frente a los efectos de la acetilcolina endógena.

Los fármacos antimuscarínicos tienen efectos marcados sobre la secreción salival; la boca reseca es una consecuencia común en pacientes que toman fármacos antimuscarínicos para la enfermedad de Parkinson o las afecciones urinarias (véase figura 8-6). La secreción gástrica se bloquea de manera menos efectiva: el volumen y la cantidad de ácido, pepsina y mucina se reducen, pero pueden requerirse grandes dosis de la atropina. La secreción basal se bloquea de forma más efectiva que la estimulada por los alimentos, la nicotina o el alcohol. La pirenzepina y un análogo más potente, la telenzepina, reducen la secreción de ácido gástrico con menos efectos adversos que la atropina y otros agentes menos selectivos. Se pensó que esto era resultado de un bloqueo selectivo de los receptores muscarínicos excitadores M_1 en las células ganglionares basales inervando el estómago, como es sugerido por su afinidad de alta proporción de M_1 a M_3(cuadro 8-1). Sin embargo, se encontró que el carbacol estimuló la secreción gástrica en animales con receptores M_1 inactivos, la pirenzepina se opuso al efecto del carbacol con receptores M_3 implicados, lo que indica que la pirenzepina es selectiva pero no específica de receptores M_1. El mecanismo de regulación vagal de la secreción de ácido gástrico probablemente implica múltiples vías dependientes del receptor muscarínico. La pirenzepina y la telenzepina están en investigación en Estados Unidos. La atropina afecta poco la secreción pancreática e intestinal; estos procesos están primariamente bajo el control hormonal en lugar de control vagal.

La motilidad del músculo liso gastrointestinal se ve afectada desde el estómago hasta el colon. En general, los fármacos antimuscarínicos disminuyen el tono y los movimientos de propulsión; las paredes de las vísceras están relajadas. Por tanto, el tiempo de vaciado gástrico es prolongado y el tiempo de tránsito intestinal se alarga. La diarrea debida a la sobredosis con agentes parasimpaticomiméticos se detiene fácilmente, e incluso la diarrea causada por

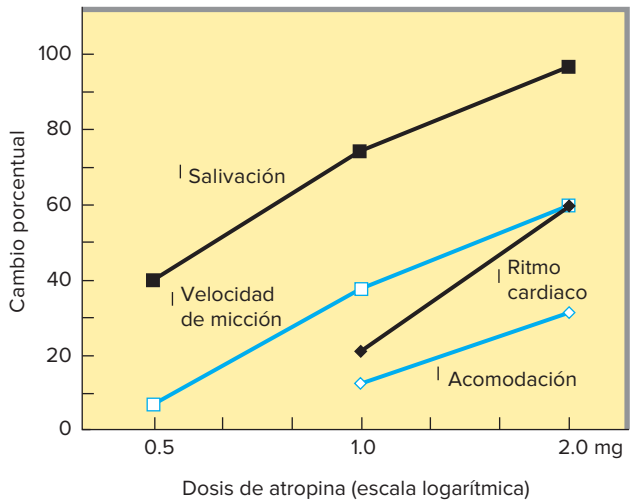


FIGURA 8-6 Efectos de inyección subcutánea de atropina en la salivación, velocidad de micción (vaciamiento), ritmo cardiaco y acomodación en adultos normales. Téngase en cuenta que la salivación es la más sensible de estas variables, la acomodación como mínimo. (Información tomada de Herxheimer A. *Br J Pharmacol* 1958;13:184).

agentes no automáticos por lo general puede controlarse temporalmente. Sin embargo, la "parálisis" intestinal inducida por fármacos antimuscarínicos es temporal; los mecanismos locales dentro del sistema nervioso entérico generalmente restablecen al menos algo de peristalsis después de 1-3 días de terapia con fármacos antimuscarínicos.

6. *Tracto genitourinario:* La acción antimuscarínica de la atropina y sus análogos relaja el músculo liso de los uréteres y la pared de la vejiga y ralentiza la micción (véase figura 8-6). Esta acción es útil en el tratamiento del espasmo inducido por inflamación leve, cirugía y ciertas afecciones neurológicas, pero puede precipitar la retención urinaria en hombres con hiperplasia prostática (véase la sección siguiente: "Farmacología clínica de los fármacos bloqueadores del receptor muscarínico"). Los medicamentos antimuscarínicos no tienen un efecto significativo en el útero.

7. Glándulas sudoríparas: La atropina suprime la sudoración termorreguladora. Las fibras colinérgicas simpáticas inervan las glándulas sudoríparas ecrinas, y sus receptores muscarínicos son fácilmente accesibles para los fármacos antimuscarínicos. En los adultos, la temperatura corporal se eleva por este efecto sólo si se administran dosis grandes, pero en bebés y niños, incluso dosis ordinarias pueden causar "fiebre por la atropina".

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

Aplicaciones terapéuticas

Los fármacos antimuscarínicos tienen aplicaciones en varios de los principales sistemas de órganos y en el tratamiento del envenenamiento por agonistas muscarínicos.

A. Trastornos del sistema nervioso central

1. *Enfermedad de Parkinson:* El tratamiento de la enfermedad de Parkinson (véase capítulo 28) es a menudo un ejercicio de polifarmacia, ya que ningún agente individual es completamente efectivo en el curso de la enfermedad. La mayoría de los fármacos antimuscarínicos promovidos para esta aplicación (véase cuadro 28-1) se desarrollaron antes de que la levodopa estuviera disponible. Su uso se acompaña de todos los efectos adversos descritos a continuación, pero los fármacos siguen siendo útiles como terapia adyuvante en algunos pacientes.

2. *Enfermedad del movimiento (cinetosis):* Ciertos trastornos vestibulares responden a fármacos antimuscarínicos (y a agentes antihistamínicos con efectos antimuscarínicos). La escopolamina es uno de los remedios más antiguos para el mareo y es tan eficaz como cualquier agente introducido más recientemente. Se puede administrar por inyección, por vía oral o como parche transdérmico. La formulación del parche produce niveles significativos de sangre durante 48-72 horas. Las dosis útiles por cualquier vía por lo general causan sedación significativa y boca seca.

B. Trastornos oftalmológicos

La medición precisa del error de refracción en pacientes que no cooperan, por ejemplo, niños pequeños, requiere parálisis ciliar. Además, la midriasis facilita mucho el examen oftalmoscópico de la retina. Por tanto, los agentes antimuscarínicos, administrados tópicamente como gotas para los ojos o ungüentos, son muy útiles para realizar un examen completo. Para adultos y niños mayores, se prefieren los fármacos de acción más breve (véase cuadro 8-2). Para los niños más pequeños, a veces es necesaria la mayor eficacia de la atropina, pero la posibilidad de intoxicación por antimuscarínicos aumenta de forma correspondiente. La pérdida de fármaco desde el saco conjuntival a través del conducto nasolagrimal hacia la nasofaringe puede disminuirse mediante el uso de la forma de ungüento en lugar de gotas. Anteriormente, los fármacos antimuscarínicos oftálmicos se seleccionaban del subgrupo de amina terciaria para asegurar una buena penetración después de la aplicación conjuntival. Sin embargo, el glicopirrolato, un agente cuaternario, es tan rápido en el inicio y tan duradero como la atropina.

Los fármacos antimuscarínicos nunca deben usarse para midriasis a menos que se requiera cicloplejía o acción prolongada. Los fármacos estimulantes del adrenorreceptor alfa, por ejemplo, la fenilefrina, producen una midriasis de corta duración que suele ser suficiente para el examen funduscópico (véase capítulo 9).

CUADRO 8-2 Fármacos antimuscarínicos utilizados en oftalmología

Fármaco	Duración del efecto	Concentración usual (%)
Atropina	5-6 días	0.5-1
Escopolamina	3-7 días	0.25
Homatropina	12-24 horas	2-5
Ciclopentolato	3-6 horas	0.5-2
Tropicamida	15-60 minutos	0.5-1

Un segundo uso oftalmológico es prevenir la formación de sinequia (adhesión) en la uveítis y la iritis. Las preparaciones más duraderas, en especial la homatropina, son valiosas para esta indicación.

C. Trastornos respiratorios

El uso de la atropina se convirtió en parte de la medicación preoperatoria de rutina cuando se han usado anestésicos, como el éter, debido a que estos anestésicos irritantes aumentaban notablemente las secreciones de las vías respiratorias y se asociaban con episodios frecuentes de laringoespasmos. La inyección preanestésica de la atropina o la escopolamina podía prevenir estos efectos peligrosos. La escopolamina también produce amnesia significativa para los eventos asociados con la cirugía y el parto obstétrico, un efecto adverso que se consideró deseable. Por otro lado, la retención urinaria y la hipomotilidad intestinal después de la cirugía a menudo fueron exacerbadas por los fármacos antimuscarínicos. Los anestésicos inhalatorios más recientes son mucho menos irritantes para las vías respiratorias.

Los pacientes con **COPD**, una afección que ocurre con mayor frecuencia en pacientes mayores, en particular los fumadores crónicos, se benefician de los broncodilatadores, en especial los agentes antimuscarínicos. El **ipratropio**, el **tiotropio** (véase figura 8-3), el **aclidinio** y el **umeclidinio**, análogos sintéticos de la atropina, se usan como fármacos inhalatorios en la COPD, ya sea solos o en combinación con un agonista del receptor β-adrenérgico de acción prolongada. La vía de administración de aerosol tiene la ventaja de una concentración máxima en el tejido blanco bronquial con efectos sistémicos reducidos. Esta aplicación se analiza con más detalle en el capítulo 20. El tiotropio ($t_{1/2}$ 25 horas) y el umeclidinio ($t_{1/2}$ 11 horas) tienen una acción broncodilatadora más prolongada que el ipratropio ($t_{1/2}$ 2 horas) y se pueden administrar una vez al día porque ellos se disocian lentamente de los receptores M_3. El aclidinio ($t_{1/2}$ 6 horas) se administra dos veces al día. El glicopirrolato ahora está disponible en forma inhalable para el tratamiento de la COPD dos veces al día. El tiotropio reduce la incidencia de exacerbaciones de la COPD y es un complemento útil en la rehabilitación pulmonar para aumentar la tolerancia al ejercicio. El reflejo neural hiperactivo broncoconstrictor presente en la mayoría de los individuos con **asma** está mediado por el vago, que actúa sobre los receptores muscarínicos en las células del músculo liso bronquial. El ipratropio y el tiotropio también se usan como fármacos inhalables en el asma.

D. Trastornos cardiovasculares

El flujo vagal reflejo marcado a veces acompaña al dolor del infarto de miocardio (p. ej., ataque vasovagal) y puede deprimir la función del nodo sinoauricular o atrioventricular de manera suficiente como para afectar el gasto cardiaco. La atropina parenteral o un fármaco antimuscarínico similar es la terapia apropiada en esta situación. Son raros los casos de individuos sin otra enfermedad cardiaca detectable que tienen reflejos hiperactivos del seno carotídeo y pueden experimentar desmayos o incluso síncope como resultado de una descarga vagal en respuesta a la presión en el cuello, por ejemplo, por un collar apretado. Tales individuos pueden beneficiarse del uso juicioso de la atropina o de un agente antimuscarínico relacionado.

La fisiopatología también puede influir en la actividad muscarínica de otras maneras. En algunos pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática y en aquellos afectados por la enfermedad de Chagas causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* se han detecta-

do autoanticuerpos circulantes contra la segunda asa extracelular de los receptores muscarínicos M_2 cardiacos. Los pacientes con enfermedad de Graves (hipertiroidismo) también tienen autoanticuerpos que pueden facilitar el desarrollo de la fibrilación auricular. Estos anticuerpos ejercen acciones parasimpaticomiméticas en el corazón que son prevenidas por la atropina. En animales inmunizados con un péptido de la segunda asa extracelular del receptor M_2, el anticuerpo es un modulador alostérico del receptor. Aunque su función en la patología de las enfermedades cardiacas es desconocida, estos anticuerpos han proporcionado pistas sobre la base molecular de la activación del receptor porque su sitio de acción difiere del sitio ortostérico donde se une la acetilcolina (véase capítulo 2) y favorecen la formación de dímeros del receptor.

E. Trastornos gastrointestinales

Los agentes antimuscarínicos se usaron para la enfermedad de la úlcera péptica en Estados Unidos, pero ahora están obsoletos para esta indicación (véase capítulo 62). Los agentes antimuscarínicos pueden proporcionar cierto alivio en el tratamiento de la diarrea común del viajero y otras condiciones de hipermotilidad leves o autolimitadas. A menudo se combinan con un fármaco antidiarreico opiáceo, una terapia extremadamente efectiva. En estas combinaciones, sin embargo, las dosis muy bajas de los fármacos antimuscarínicos funcionan principalmente para detener el abuso del agente opiáceo. La combinación clásica de la atropina con el difenoxilato, un congénere no analgésico de la meperidina, está disponible bajo muchos nombres (p. ej., el lomotil) tanto en tabletas como en forma líquida (véase capítulo 62).

F. Trastornos urinarios

La atropina y otros fármacos antimuscarínicos se han utilizado para proporcionar alivio sintomático en el tratamiento de la urgencia urinaria causada por trastornos inflamatorios menores de la vejiga (véase cuadro 8-3). Sin embargo, la terapia antimicrobiana específica es esencial en la cistitis bacteriana. En la vejiga urinaria humana, los receptores M_2 y M_3 se expresan predominantemente con el subtipo M_3 que media la activación directa de la contracción. Al igual que en el músculo liso intestinal, el subtipo M_2 parece actuar indirectamente al inhibir la relajación con la norepinefrina y la epinefrina.

Los receptores para la acetilcolina en el urotelio (el revestimiento epitelial del tracto urinario) y en los nervios aferentes, así como el músculo detrusor proporcionan una amplia base para la acción de los fármacos antimuscarínicos en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. La **oxibutinina**, que es algo selectiva para los receptores M_3, se usa para aliviar el espasmo de la vejiga después de la cirugía urológica, p. ej., prostatectomía. También es valioso para reducir la micción involuntaria en pacientes con enfermedad neurológica, por ejemplo, niños con meningocele. La oxibutinina oral o la instilación del fármaco por catéter en la vejiga en tales pacientes parecen mejorar la capacidad y la continencia de la vejiga y reducir la infección y el daño renal. La oxibutinina aplicada por vía transdérmica o su formulación oral de liberación prolongada reduce la necesidad de múltiples dosis diarias. El **trospio**, un antagonista no selectivo, ha sido aprobado y es comparable en eficacia y efectos adversos a la oxibutinina. La **darifenacina** y la **solifenacina** son antagonistas que tienen una mayor selectividad para los receptores M_3 que la oxibutinina o el trospio. La darifenacina y la solifenacina tienen la ventaja de la dosificación una vez al día debido a su larga semivida. La **tolterodina** y la **fesoterodina**, antimuscarínicos M_3 selectivos, están disponibles para su uso en adultos con incontinencia urinaria. Tienen muchas de las cualidades de la darifenacina y la solifenacina y están disponibles en tabletas de liberación prolongada. La **propiverina**, un agente antimuscarínico más reciente con eficacia comparable a otros antagonistas muscarínicos, ha sido aprobada para la incontinencia urinaria en Europa, pero no en Estados Unidos. La conveniencia de los fármacos más recientes y de acción más prolongada no se ha visto acompañada de mejorías en la eficacia general o de la reducción de los efectos adversos, como la sequedad de boca. Los antagonistas muscarínicos tienen un papel complementario en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna cuando aparecen síntomas vesicales (aumento de la frecuencia urinaria). El tratamiento con un antagonista de los receptores α-adrenérgicos combinado con un antagonista muscarínico resultó en una mayor reducción de los problemas de almacenamiento de la vejiga y la frecuencia urinaria, que con el tratamiento con un antagonista α-adrenérgico solo.

Un tratamiento alternativo para la incontinencia urinaria refractaria a fármacos antimuscarínicos es la inyección intravesical de toxina botulínica A. Se ha reportado que la toxina botulínica A reduce la incontinencia urinaria durante varios meses después de un solo tratamiento al interferir con la coliberación de ATP con acetilcolina neuronal (véase figura 6-3). El bloqueo de la activación por parte del ATP de los receptores purinérgicos en los nervios sensoriales en el urotelio puede explicar en gran parte de este efecto. La toxina botulínica ha sido aprobada para su uso en pacientes que no toleran o son refractarios a los fármacos antimuscarínicos.

La **imipramina**, un fármaco antidepresivo tricíclico con fuertes acciones antimuscarínicas, ha sido usado durante mucho tiempo para reducir la incontinencia en pacientes ancianos institucionalizados. Es moderadamente efectivo pero causa una toxicidad significativa en el SNC.

Los agentes antimuscarínicos también se han usado en la urolitiasis para aliviar el doloroso espasmo del músculo liso ureteral

CUADRO 8-3 Fármacos antimuscarínicos usados en afecciones gastrointestinales y genitourinarias

Fármaco	Dosis usual
Aminas cuaternarias	
Anisotropina	50 mg tid
Clidinio	2.5 mg tid qid
Mepenzolato	25-50 mg qid
Mescopolamina	2.5 mg qid
Oxifenonio	5-10 mg qid
Propantelina	15 mg qid
Trospio	20 mg bid
Aminas terciarias	
Atropina	0.4 mg tid qid
Darifenacina	7.5 mg diariamente
Diciclomina	10-20 mg qid
Oxibutina	5 mg tid
Escopolamina	0.4 mg tid
Solifenacina	5 mg diariamente
Tolterodina	2 mg bid

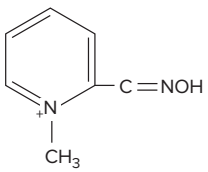
causado por el paso del cálculo. Sin embargo, su utilidad en esta condición es discutible.

G. Envenenamiento colinérgico

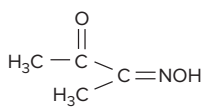
El exceso colinérgico severo es una emergencia médica, especialmente en comunidades rurales donde los insecticidas inhibidores de la colinesterasa se usan comúnmente y en culturas donde los hongos silvestres se comen con frecuencia. El uso potencial de los inhibidores de colinesterasa como "gases nerviosos" en la guerra química también requiere conocimiento de los métodos para tratar el envenenamiento agudo (véase capítulo 58).

1. *Terapia antimuscarínica:* Tanto los efectos nicotínicos como muscarínicos de los inhibidores de la colinesterasa pueden ser potencialmente mortales. Desafortunadamente, no existe un método efectivo para bloquear directamente los efectos nicotínicos de la inhibición de la colinesterasa, ya que los agonistas y antagonistas nicotínicos causan el bloqueo de la transmisión (véase capítulo 27). Para revertir los efectos muscarínicos, se debe utilizar un fármaco de amina terciaria (no cuaternaria) (preferiblemente la atropina) para tratar los efectos del SNC así como los efectos periféricos de los inhibidores de organofosforados. Se pueden necesitar dosis grandes de la atropina para oponerse a los efectos muscarínicos de agentes extremadamente potentes como el paratión y gases neurotóxicos de la guerra química: se pueden administrar 1-2 mg de sulfato de atropina por vía intravenosa cada 5-15 minutos hasta que aparezcan signos del efecto de atropinización (sequedad de la boca, reversión de miosis). El fármaco puede tener que administrarse muchas veces, ya que los efectos agudos del inhibidor de la colinesterasa pueden durar entre 24 y 48 horas o más. En esta situación que pone en riesgo la vida se puede requerir hasta 1 g de la atropina por día, hasta completar 1 mes, para el control total del exceso muscarínico.

2. *Compuestos regeneradores de colinesterasa:* Una segunda clase de compuestos, preparada de oximas reemplazadas, capaces de regenerar la enzima activa del complejo organofosforado-colinesterasa, también está disponible para tratar el envenenamiento por organofosforados. Estos agentes oxima incluyen la **pralidoxima** (PAM, *pralidoxime*), diacetilmonoxima (DAM, *diacetylmonoxime*), obidoxima y otros.



Pralidoxima



Diacetilmonoxima

Los organofosforados causan la fosforilación del grupo OH de serina en el sitio activo de la colinesterasa. El grupo oxima (=NOH) tiene una afinidad muy alta por el átomo de fósforo, por lo que compite con OH de serina. Estas oximas pueden hidrolizar la enzima fosforilada y regenerar la enzima activa del complejo organofosforado-colinesterasa si el complejo no ha "envejecido" (véase capítulo 7). La pralidoxima es la más ampliamente estudiada en humanos de los agentes que se muestran y la única disponible para uso clínico en Estados Unidos. Es más eficaz en la regeneración de la colinesterasa asociada con las uniones neuromusculares del músculo esquelético. La pralidoxima y la obidoxima son ineficaces para revertir los efectos centrales de la intoxicación por organofosforados porque cada uno tiene grupos de amonio cuaternario con carga positiva que impiden la entrada al SNC. La diacetilmonoxima, por otro lado, cruza la barrera hematoencefálica y, en animales de experimentación, puede regenerar algo de la colinesterasa del SNC.

La pralidoxima se administra por infusión intravenosa, 1-2 g administrados durante 15-30 minutos. A pesar de la probabilidad de envejecimiento del complejo fosfato-enzima, reportes recientes sugieren que la administración de dosis múltiples de la pralidoxima durante varios días puede ser útil en la intoxicación grave. En dosis excesivas, la pralidoxima puede provocar debilidad neuromuscular y otros efectos adversos. La pralidoxima *no* se recomienda para la reversión de la inhibición de la acetilcolinesterasa por inhibidores del carbamato. Se brindan más detalles sobre el tratamiento de la toxicidad de anticolinesterasas en el capítulo 58.

Un tercer enfoque para la protección contra la inhibición excesiva de la acetilcolinesterasa es el *pretratamiento* con inhibidores enzimáticos de acción intermedia que ocupan transitoriamente el sitio activo para evitar la unión del inhibidor de organofosfato de acción mucho más prolongada. Esta profilaxis se puede lograr con piridostigmina, pero se reserva para situaciones en las que se prevé una posible intoxicación letal, por ejemplo, una guerra química (véase capítulo 7). Se requiere el uso simultáneo de la atropina para controlar el exceso muscarínico.

El uso de carroñeros biológicos ha surgido como un complemento de las oximas en la reactivación de la acetilcolinesterasa inactivada por organofosforados. La acetilcolinesterasa humana, actuando catalíticamente, aumentó la eficacia de la PAM en la reactivación de la enzima. La butirilcolinesterasa puede lograr el mismo efecto, pero actúa estequiométricamente y, por tanto, se requieren grandes cantidades de este carroñero biológico. (Otro uso de la butirilcolinesterasa es en el tratamiento de la toxicidad de la cocaína debido a que la butirilcolinesterasa muestra actividad de cocaína hidrolasa. La eficacia catalítica de la butirilcolinesterasa humana contra la cocaína se ha incrementado por la mutación de la enzima, de modo que puede evitar el efecto de una dosis letal de cocaína, en animales experimentales.)

La **intoxicación por hongos** se ha dividido tradicionalmente en tipos de inicio rápido y de inicio tardío. El tipo de inicio rápido es generalmente aparente dentro de los 30 minutos a dos horas después de la ingestión de los hongos y puede ser causado por una variedad de toxinas. Algunos de éstos producen malestar estomacal simple; otros pueden tener efectos como los del disulfiram; algunos causan alucinaciones, y unos pocos hongos (por ejemplo, especies de *Inocybe*) pueden producir signos de exceso muscarínico: náusea, vómito, diarrea, urgencia urinaria, sudoración, salivación y, a veces, broncoconstricción. La atropina parenteral, 1-2 mg, es un tratamiento efectivo en dichas intoxicaciones. A pesar de su nombre, *Amanita muscaria* contiene no sólo muscarina (el alcaloide recibió su nombre del hongo), sino también muchos otros alcaloides, incluidos los antimuscarínicos, y la ingestión de *A. muscaria* a menudo causa signos de envenenamiento por la atropina, no por exceso de muscarina.

El envenenamiento por hongos de aparición tardía, por lo general es causado por *Amanita phalloides*, *Amanita virosa*, *Galerina autumnalis* o *Galerina marginata*, manifiesta sus primeros síntomas de seis a 12 horas después de la ingestión. Aunque los síntomas iniciales generalmente incluyen náusea y vómito, la principal toxicidad es la lesión celular hepática y renal por amatoxinas que inhiben la RNA polimerasa. La atropina no tiene ningún valor en esta forma de intoxicación por hongos (véase capítulo 58).

H. Otras aplicaciones

La hiperhidrosis (sudoración excesiva) a veces se reduce por los agentes antimuscarínicos. Sin embargo, el alivio es incompleto en el mejor de los casos, probablemente porque las glándulas apocrinas están por lo general involucradas en lugar de las ecrinas.

Efectos adversos

El tratamiento con la atropina o sus congéneres dirigidos a un sistema orgánico casi siempre induce efectos indeseables en otros sistemas orgánicos. Por tanto, la midriasis y la cicloplejía son efectos adversos cuando se usa un agente antimuscarínico para reducir la secreción o la motilidad gastrointestinal, a pesar de que son efectos terapéuticos cuando el fármaco se usa en oftalmología.

En concentraciones más altas, la atropina causa bloqueo de todas las funciones parasimpáticas. Sin embargo, la atropina es un fármaco notablemente seguro *en adultos*. La intoxicación por atropina se ha producido como resultado del intento suicida, pero la mayoría de los casos se deben a intentos de inducir alucinaciones. Las personas intoxicadas manifiestan boca seca, midriasis, taquicardia, piel caliente y enrojecida, agitación y delirio durante una semana. La temperatura corporal es frecuentemente elevada. Estos efectos están ilustrados en la expresión, "seco como un hueso, ciego como un murciélago, rojo como una remolacha, loco como un sombrerero".

Desafortunadamente, los niños, en especial los bebés, son muy sensibles a los efectos hipertérmicos de la atropina. Aunque la administración accidental de más de 400 mg ha sido seguida por la recuperación, las muertes se han producido por dosis tan pequeñas como 2 mg. Por tanto, la atropina se debe considerar un fármaco altamente peligroso cuando se produce una sobredosis en bebés o niños.

Las sobredosis de la atropina o sus congéneres por lo general se tratan sintomáticamente (véase capítulo 58). Los expertos en control de envenenamiento desalientan el uso de fisostigmina u otro inhibidor de la colinesterasa para revertir los efectos de la sobredosis de atropina porque el manejo sintomático es más efectivo y menos peligroso. Cuando se considera necesaria la fisostigmina, se administran *pequeñas* dosis por vía intravenosa *lentamente* (1-4 mg en adultos, 0.5-1 mg en niños). El tratamiento sintomático puede requerir control de temperatura con mantas de enfriamiento y control de las convulsiones con el diazepam.

El envenenamiento causado por altas dosis de fármacos antimuscarínicos cuaternarios se asocia con todos los signos periféricos del bloqueo parasimpático pero pocos o ninguno de los efectos de la atropina en el SNC. Sin embargo, estos fármacos más polares pueden causar un bloqueo ganglionar significativo con una marcada hipotensión ortostática (véase a continuación). El tratamiento de los efectos antimuscarínicos, si es necesario, se puede llevar a cabo con un inhibidor cuaternario de la colinesterasa como la neostigmina. El control de la hipotensión puede requerir la administración de un fármaco simpaticomimético como la fenilefrina.

La evidencia reciente indica que algunos fármacos de acción central (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes ansiolíticos, antihistamínicos) con acciones antimuscarínicas afectan la memoria y la cognición en pacientes mayores.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el uso de fármacos antimuscarínicos son relativas, no absolutas. El exceso muscarínico evidente, en especial el causado por los inhibidores de la colinesterasa, siempre se puede tratar con la atropina.

Los fármacos antimuscarínicos están contraindicados en pacientes con glaucoma, especialmente glaucoma de ángulo cerrado. Incluso el uso sistémico de dosis moderadas puede precipitar el cierre angular (y el glaucoma agudo) en pacientes con cámaras anteriores poco profundas.

En hombres de edad avanzada, los fármacos antimuscarínicos siempre deben usarse con precaución y deben evitarse en personas con antecedentes de hiperplasia prostática.

Debido a que los fármacos antimuscarínicos retrasan el vaciado gástrico, pueden *aumentar* los síntomas en pacientes con úlcera gástrica. Los agentes antimuscarínicos no selectivos nunca deben usarse para tratar la enfermedad acidopéptica (véase capítulo 62).

FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS DE BLOQUEO DE GANGLIOS

Los agentes bloqueadores de ganglios bloquean competitivamente la acción de la acetilcolina y agonistas similares en los receptores nicotínicos neuronales de los ganglios autónomos simpático y parasimpático. Algunos miembros del grupo también bloquean el canal de iones regulado por el receptor colinérgico nicotínico. Los fármacos bloqueadores de ganglios son importantes y se utilizan en la investigación farmacológica y fisiológica porque pueden bloquear toda salida autónoma. Sin embargo, su falta de selectividad confiere una gama tan amplia de efectos indeseables que tienen un uso clínico limitado.

Química y farmacocinética

Todos los fármacos bloqueadores de ganglios, de interés, son aminas sintéticas. El **tetraetilamonio** (**TEA**, *tetraethylammonium*), el primero en ser reconocido por tener esta acción tiene una duración de acción muy corta. El **hexametonio ("C6")** se desarrolló y se introdujo clínicamente como el primer fármaco eficaz para el tratamiento de la hipertensión. Como se muestra en la figura 8-7, existe una relación obvia entre las estructuras del agonista acetilcolina y los antagonistas nicotínicos tetraetilamonio y hexametonio. El decametonio, el análogo "C10" del hexametonio, es un agente bloqueante neuromuscular despolarizante.

La **mecamilamina**, una amina secundaria, se desarrolló para mejorar el grado y la extensión de la absorción del tracto gastrointestinal debido a que los compuestos bloqueadores del ganglio de amina cuaternaria se absorbían de manera deficiente y errática después de la administración oral. El trimetafán, un fármaco de bloqueo de ganglios, polar, de acción corta, ya no está disponible para uso clínico.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

Los receptores nicotínicos ganglionares, como los de la unión neuromuscular del músculo esquelético, están sujetos tanto al bloqueo despolarizante como al no despolarizante (véanse capítulos 7 y 27). La nicotina misma, la carbamoilcolina e incluso la acetilcolina (si se amplifica con un inhibidor de la colinesterasa) pueden producir un bloqueo ganglionar despolarizante.

Los fármacos ahora utilizados como bloqueadores de ganglios se clasifican como antagonistas competitivos no despolarizantes.

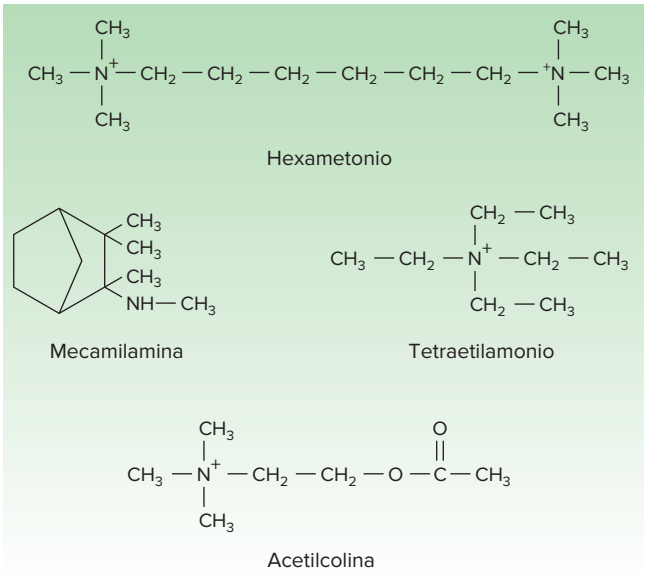


FIGURA 8-7 Algunos fármacos bloqueadores de ganglios. La acetilcolina se muestra como referencia.

El bloqueo puede superarse aumentando la concentración de un agonista, por ejemplo, la acetilcolina. Sin embargo, el hexametonio en realidad produce la mayor parte de su bloqueo al ocupar sitios dentro o sobre el canal iónico nicotínico, no ocupando el receptor colinérgico mismo.

B. Efectos del sistema de órganos

1. *Sistema nervioso central:* La mecamilamina, a diferencia de los agentes de amina cuaternaria y el trimetafán, cruza la barrera hematoencefálica y entra fácilmente al SNC. La sedación, el temblor, los movimientos coreiformes y las aberraciones mentales han sido reportados como efectos de la mecamilamina.

2. *Ojo:* Los fármacos bloqueadores de ganglios causan una cicloplejía predecible con pérdida de acomodación debido a que el músculo ciliar recibe inervación principalmente del sistema nervioso parasimpático. El efecto sobre la pupila no se predice con facilidad, ya que el iris recibe tanto inervación simpática (mediación de dilatación pupilar) como inervación parasimpática (mediación de constricción pupilar). El bloqueo ganglionar a menudo causa una dilatación moderada de la pupila debido a que el tono parasimpático por lo general domina este tejido.

3. *Sistema cardiovascular:* Los vasos sanguíneos reciben principalmente fibras vasoconstrictoras del sistema nervioso simpático; por tanto, el bloqueo ganglionar causa una marcada disminución en el tono arteriolar y venomotor. La presión sanguínea puede caer precipitadamente debido a que tanto la resistencia vascular periférica como el retorno venoso están disminuidos (véase figura 6-7). La hipotensión es especialmente marcada en la posición erguida (hipotensión ortostática o postural), a causa de que los reflejos posturales que normalmente evitan la acumulación venosa están bloqueados.

Los efectos cardiacos incluyen disminución de la contractilidad y, debido a que el nodo sinoauricular por lo general está dominado por el sistema nervioso parasimpático, una taquicardia moderada.

4. *Tracto gastrointestinal:* La secreción se reduce, aunque no lo suficiente para tratar la enfermedad péptica de forma efectiva. La motilidad está profundamente inhibida y el estreñimiento puede ser acentuado.

5. *Otros sistemas:* El músculo liso genitourinario depende parcialmente de la inervación autonómica para la función normal. Por tanto, el bloqueo ganglionar causa trastornos al orinar y puede precipitar la retención urinaria en hombres con hiperplasia prostática. La función sexual se ve afectada, ya que tanto la erección como la eyaculación pueden imposibilitarse con dosis moderadas.

La sudoración termorreguladora se reduce con los fármacos bloqueadores de los ganglios. Sin embargo, la hipertermia no es un problema, excepto en ambientes muy cálidos, ya que la vasodilatación cutánea suele ser suficiente para mantener una temperatura corporal normal.

6. *Respuesta a fármacos autonómicos:* Los pacientes que reciben fármacos bloqueadores ganglionares responden completamente a los fármacos autonómicos que actúan sobre los receptores α y β-adrenérgicos muscarínicos, porque estos receptores de células efectoras no están bloqueados. De hecho, las respuestas pueden ser exageradas o incluso revertidas (p. ej., la norepinefrina administrada por vía intravenosa puede causar taquicardia en lugar de bradicardia), porque los reflejos homeostáticos, que normalmente son respuestas autonómicas moderadas, están ausentes.

Aplicaciones clínicas y toxicidad

Los fármacos bloqueadores del ganglio se usan raramente porque hay agentes bloqueadores más selectivos disponibles. La mecamilamina bloquea los receptores nicotínicos centrales y se ha recomendado como un posible complemento con el parche transdérmico de nicotina para reducir el ansia de nicotina en pacientes que intentan dejar de fumar. La toxicidad de los fármacos bloqueadores de ganglios se limita a los efectos autonómicos ya descritos. Para la mayoría de los pacientes, estos efectos son intolerables, excepto para uso a corto plazo.

RESUMEN Fármacos con acciones anticolinérgicas

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD DEL MOVIMIENTO (CINETOSIS)				
• Escopolamina	Mecanismo desconocido en SNC	Reduce vértigo, náusea posoperatoria	Prevención de la cinetosisy náusea y vómito posoperatorios	Parche transdérmico utilizado para la cinetosis • Inyección IM para uso posoperatorio • *Toxicidad:* taquicardia, visión borrosa, xerostomía, delirio • *Interacciones:* con otros antimuscarínicos
TRANSTORNOS GASTROINTESTINALES				
• Diciclomina	Antagonismo competitivo en los receptores M_3	Reduce la actividad de la musculatura lisa y secretora del intestino	Síndrome del intestino irritable, diarrea leve	Disponible en formas oral y parenteral • Corta *t½*, pero la acción dura hasta 6 horas • *Toxicidad:* taquicardia, confusión, retención urinaria, presión intraocular incrementada • *Interacciones:* con otros antimuscarínicos
• *Hiosciamina: Acción de mayor duración*				
OFTALMOLOGÍA				
• Atropina	Antagonismo competitivo en todos los receptores M	Causa midriasis y cicloplejía	Examen retinal; prevención de sinequia después de la cirugía	Usado como gotas • Acción larga (5 a 6 días) •*Toxicidad:* presión intraocular incrementada en el glaucoma de ángulo cerrado • *Interacciones:* con otros antimuscarínicos
• *Homatropina: duración de acción más corta (12-24 h) que la atropina*				
• *Ciclopentolato: duración acción corta (3-6 h)*				
• *Tropicamida: duración de la acción más corta (15-60 min)*				
RESPIRATORIO (ASMA, COPD)				
• Ipratropio	Antagonista no selectivo, competitivo en los recepetores M	Reduce o previene el broncoespasmo	Reduce o previene los episodios agudos de broncoespasmo	Envase de aerosol, hasta 4 días • *Toxicidad:* xerostomía, tos • *Interacciones*: con otros antimuscarínicos
• *Tiotropio, aclidinio y umeclidinio: mayor duración de la acción; usado una vez al día*				
NEFROLOGÍA				
• Oxibutinina	Ligeramente antagonista muscarínico selectivo M_3	Reduce el tono del músculo liso del detrusor, espasmos	Incontinencia de urgencia, espasmos posoperatorios	Oral, IV, formulaciones de parches • *Toxicidad:* taquicardia, estreñimiento, aumento de la presión intraocular, xerostomía • Parche: prurito • *Interacciones*: con otros antimuscarínicos
• *Darifenacina, solifenacina y tolterodina: aminas terciarias con una selectividad algo mayor para los receptores M_3*				
• *Trospio: amina cuaternaria con menos efecto en SNC*				
ENVENENAMIENTO COLINÉRGICO				
• Atropina	Antagonista competitivo no selectivo en todos los receptores muscarínicos del SNC y la periferia	Bloquea el exceso muscarínico en glándulas exocrinas, corazón, músculo liso	Antídoto obligatorio para el envenenamiento severo con inhibidor de colinesterasa	Infusión intravenosa hasta que aparecen los signos antimuscarínicos • Continúe el tiempo que sea necesario • *Toxicidad:* insignificante siempre y cuando la inhibición de AChE continúe
• Pralidoxima	Muy alta afinidad por el átomo de fósforo pero no ingresa al SNC	Regenera AChE activo; puede aliviar el bloqueo de la placa terminal del músculo esquelético	Antídoto habitual para el envenenamiento por inhibidor de la colinesterasa en etapa temprana (48 h)	Intravenoso cada 4-6 h • *Toxicidad:* puede causar debilidad muscular en una sobredosis

AChE: acetilcolinesterasa; SNC: sistema nervioso central; COPD: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IM: intramuscular.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS ANTIMUSCARÍNICOS*	
Aclidinio	Tudorza Pressair
Alcaloides de belladona, extracto, tintura	Genérico
Atropina	Genérico
Ciclopentolato	Genérico, Ciclogil, otros
Clidinio	Genérico, Quarzan, otros
Darifenacina	Genérico, Enablex
Diciclomina	Genérico, Bentil, otros
Escopolamina	
Oral	Genérico
Oftálmico	Isopto Hioscina
Transdérmico	Transderm Scop
Fesoterodina	Toviaz
Flavoxato	Genérico, Urispas
Glicopirrolato	Genérico, Robinol (sistémico) Seebri Neohaler (inhalación oral)
Homatropina	Genérico, Isopto Homatropina, otros
Ipratropio	Genérico, Atrovent
l-hiosciamina	Anaspaz, Citospaz-M, Levsin, otros
Mepenzolato	Cantil
Mescopolamina	Genérico, Pamina
Oxibutinina	Genérico, Ditrovan, Gelnique, otros
Propantelina	Genérico, Pro-Bantina, otros
Solifenacina	Vesicare
Tiotropio	Spiriva
Tolterodina	Genérico, Detrol
Toxina botulínica A	Botox
Tropicamida	Genérico, Midriasil oftálmico, otros
Trospio	Genérico, Sanctura
Umeclidino	Incruse Ellipta
BLOQUEADORES GANGLIONARES	
Mecamilamina	Vecamil
REGENERADOR DE COLINESTERASA	
Pralidoxima	Genérico, Protopam

* Fármacos antimuscarínicos usados en el parkinsonismo están relacionados en capítulo 28.

REFERENCIAS

Brodde OE, *et al*. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol* 2001;96:528.

Cahill K, *et al*. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.

Carrière I, *et al*. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. *Arch Intern Med* 2009;169:1317.

Casaburi, R *et al*. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809.

Chapple CR, *et al*. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464.

Cohen JS, *et al*. Dual therapy strategies for COPD: The scientific rationale for LAMA+LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:785.

Ehlert FJ, Pak KJ, Griffin MT, *et al*. Muscarinic agonists and antagonists. Effects on gastrointestinal function. En: Fryer AD *et al*. (eds.). Muscarinic Receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2012;208:343.

Filson CP, *et al*. The efficacy and safety of combined therapy with α-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. *J Urol* 2013;190:2013.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC, *et al*. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:453.

Kranke P, *et al*. The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2002;95:133.

Kruse AC, *et al*. Muscarinic acetylcholine receptors: Novel opportunities for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:549.

Lawrence GW, Aoki KR, Dolly JO, *et al*. Excitatory cholinergic and purinergic signaling in bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin A consistent with co-release of transmitters from efferent fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:1080.

Marquardt K. Mushrooms, amatoxin type. En: Olson K (eds.). *Poisoning & Drug Overdose*, 6a. ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

Profita M, *et al*. Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors, and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;329:753.

Rai BP, *et al*. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003193.

Tauterman CS, *et al*. Molecular basis for the long duration of action and kinetic selectivity of tiotropium for the muscarinic M3 receptor. *J Med Chem* 2013;56:8746.

Thai DM, *et al*. Crystal structures of the M1 and M4 muscarinic acetylcholine receptors. *Nature* 2016;335:2016.

Wallukat G, Schimke I. Agonistic autoantibodies directed against G-protein-coupled receptors and their relationship to cardiovascular diseases. *Semin Immunopathol* 2014;36:351.

Young JM, *et al*. Mecamylamine: New therapeutic uses and toxicity/risk profile. *Clin Ther* 2001;23:532.

Zhang L, *et al*. A missense mutation in the CHRM2 gene is associated with familial dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 2008;102:1426.

Tratamiento del envenenamiento de anticolinesterasa

Nachon F, *et al*. Progress in the development of enzyme-based nerve agent bioscavengers. *Chem Biol Interact* 2013;206:536.

Thiermann H, *et al*. Pharmacokinetics of obidoxime in patients poisoned with organophosphorus compounds. *Toxicol Lett* 2010;197:236.

Weinbroum AA. Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. *Br Med Bull* 2005;72:119.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Los pacientes suelen mostrar los síntomas de JH, posteriores a la prostatectomía para aliviar la obstrucción significativa del flujo de salida de la vejiga. La incontinencia urinaria puede ocurrir en pacientes con hipertrofia prostática que causa inestabilidad del músculo detrusor. Se debe advertir a JH que la incontinencia urinaria y la frecuencia urinaria pueden disminuir con el tiempo después de la prostatectomía a medida que disminuye la inestabilidad del músculo detrusor. Se puede ayudar a JH mediante la administración diaria de una sola tableta de tolterodina de liberación prolongada (4 mg/d) o la oxibutinina (5-10 mg/d). También se encuentra disponible un parche transdérmico que contiene la oxibutinina (3.9 mg/d).

CAPÍTULO

9

Fármacos agonistas de los adrenorreceptores y simpaticomiméticos

Italo Biaggioni, MD y David Robertson, MD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 68 años se queja de aturdimiento al pararse, que empeora después de las comidas y en ambientes calurosos. Los síntomas comenzaron hace aproximadamente cuatro años y progresaron lentamente hasta el punto de que está discapacitado. Se ha desmayado varias veces, pero siempre recupera la conciencia casi tan pronto como se cae. La revisión de los síntomas revela un ligero empeoramiento del estreñimiento, retención urinaria desproporcionada ante el tamaño de la próstata y disminución de la sudoración. Fuera de eso, él es saludable, sin antecedentes de hipertensión, diabetes o enfermedad de Parkinson. Debido a la retención urinaria, se le indicó el antagonista α_1 tamsulosina, pero los episodios de desmayos empeoraron. El examen físico reveló una presión arterial de 167/84 mm Hg en decúbito supino y 106/55 mm Hg de pie. Hubo un aumento compensatorio inadecuado en la frecuencia cardiaca (de 84 a 88 latidos por minuto (bpm, *beat per minute*), teniendo en cuenta el grado de hipotensión ortostática. Por el contrario, el examen físico no es relevante, sin evidencia de neuropatía periférica o características parkinsonianas. Los exámenes de laboratorio son negativos, excepto la norepinefrina plasmática, que es baja a 98 pg/mL (normal para su edad de 250-400 pg/mL). Se realiza un diagnóstico de insuficiencia autónoma pura, basado en el cuadro clínico y la ausencia de fármacos que pudieran inducir la hipotensión ortostática y enfermedades comúnmente asociadas con la neuropatía autónoma (p. ej., diabetes, enfermedad de Parkinson). ¿Qué precauciones debería guardar este paciente al usar medicamentos simpaticomiméticos? ¿Se pueden usar tales fármacos en su tratamiento?

El sistema nervioso simpático es un importante regulador de prácticamente todos los sistemas orgánicos. Esto es particularmente evidente en la regulación de la presión arterial. Como se ilustra en el caso de estudio, el sistema nervioso autónomo es crucial para el mantenimiento de la presión arterial, incluso en situaciones de estrés relativamente menores (p. ej., el estrés gravitacional al levantarse).

Los efectos definitivos de la estimulación simpática están mediados por la liberación de la norepinefrina desde las terminales nerviosas, que luego activa los adrenorreceptores en los sitios postsinápticos (véase capítulo 6). Además, en respuesta a una variedad de estímulos como el estrés, la médula suprarrenal libera epinefrina, que se transporta en la sangre a los tejidos blancos. En otras palabras, la epinefrina actúa como una hormona, mientras que la norepinefrina opera como un neurotransmisor.

Los fármacos que imitan las acciones de la epinefrina o la norepinefrina han sido tradicionalmente denominados **medicamentos simpaticomiméticos**. Los simpaticomiméticos se pueden agrupar por modo de acción y por el espectro de receptores que activan. Algunas de estos fármacos (p. ej., la norepinefrina y la epinefrina) son agonistas *directos* que interactúan directamente con los adrenorreceptores y los activan. Otros son agonistas *indirectos* porque sus acciones dependen de su capacidad para potenciar las acciones de las catecolaminas endógenas al 1) inducir la liberación de catecolaminas, desplazándolas de las terminaciones nerviosas adrenérgicas (p. ej., el mecanismo de acción de la tiramina), 2) disminuir la eliminación de las catecolaminas al inhibir su recaptación neuronal (p. ej., el mecanismo de acción de la cocaína y los antidepresivos tricíclicos) o 3) evitando el metabolismo enzimático de la norepinefrina (inhibidores de la monoamino oxidasa y la catecol-*O*-metiltransferasa). Algunos medicamentos tienen acciones directas e indirectas.

Ambos tipos de simpaticomiméticos, directos e indirectos, finalmente causan la activación de los adrenorreceptores, lo que conduce a algunos o a todos los efectos característicos de las catecolaminas endógenas. Los efectos farmacológicos de los agonistas directos dependen de la vía de administración, su afinidad relativa por los subtipos de adrenorreceptores y la expresión relativa de estos subti-

* Los autores agradecen a los dres. Vsevolod Gurevich y Aurelio Galli por los útiles comentarios.

pos de receptores en los tejidos blancos. Los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos indirectos son mayores en condiciones de mayor actividad simpática y almacenamiento y liberación de la norepinefrina.

FARMACOLOGÍA MOLECULAR BAJO LAS ACCIONES DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

Los efectos de las catecolaminas están mediados por receptores de superficie celular. Los adrenorreceptores son receptores típicos acoplados a proteína G (*GPCR, G protein-coupled receptors;* véase capítulo 2). La proteína receptora tiene un N-terminal extracelular, que atraviesa la membrana siete veces (dominios transmembrana) formando tres bucles extracelulares y tres bucles intracelulares, y tiene un terminal C intracelular (figura 9-1). Se acoplan a proteínas G que regulan diversas proteínas efectoras. Cada proteína G es un heterotrímero que consiste en subunidades α, β y γ.

Las proteínas G se clasifican en función de sus subunidades α distintivas. Las proteínas G de particular importancia para la función del adrenorreceptor incluyen G_s, la proteína G estimulante de la adenil ciclasa; G_i y G_o, las proteínas G inhibitorias de la adenil ciclasa, y G_q y G_{11}, las proteínas G que acoplan los receptores α a la fosfolipasa C. La activación de los receptores acoplados a la proteína G por las catecolaminas promueve la disociación del difosfato de guanosina (GDP, *guanosine diphosphate*) de la subunidad α de la proteína G afín. El trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*) se une a esta proteína G, y la subunidad α se disocia de la unidad β-γ. La subunidad α unida a GTP activada, luego regula la actividad de su efector. Los efectores de las subunidades α activadas por los adrenorreceptores incluyen la adenil ciclasa, la fosfolipasa C y los canales iónicos. La subunidad α se inactiva por hidrólisis del GTP unido a GDP y fosfato, y la posterior reasociación de la subunidad α con la subunidad β-γ. Las subunidades β-γ tienen efectos independientes adicionales, que actúan sobre una variedad de efectores como los canales iónicos y las enzimas.

Inicialmente, los adrenorreceptores se caracterizaron farmacológicamente por su afinidad relativa por los agonistas; los alfarreceptores tienen las potencias comparativas epinefrina ≥ norepinefrina >> isoproterenol, y los β-receptores tienen las potencias comparativas isoproterenol > epinefrina ≥ norepinefrina. La presencia de subtipos de estos receptores se caracterizó adicionalmente por clonación molecular. Los genes que codifican estos subtipos de receptores se enumeran en el cuadro 9-1.

Del mismo modo, la dopamina de catecolamina endógena produce una variedad de efectos biológicos que están mediados por interacciones con receptores de dopamina específicos (cuadro 9-1). Estos receptores son particularmente importantes en el cerebro (véanse capítulos 21, 28 y 29) y en la vasculatura esplácnica y renal. La clonación molecular ha identificado varios genes distintos que codifican cinco subtipos de receptores, dos receptores tipo D_1 (D_1 y D_5) y tres receptores tipo D_2 (D_2, D_3 y D_4). La complejidad adicional ocurre debido a la presencia de intrones dentro de la región de

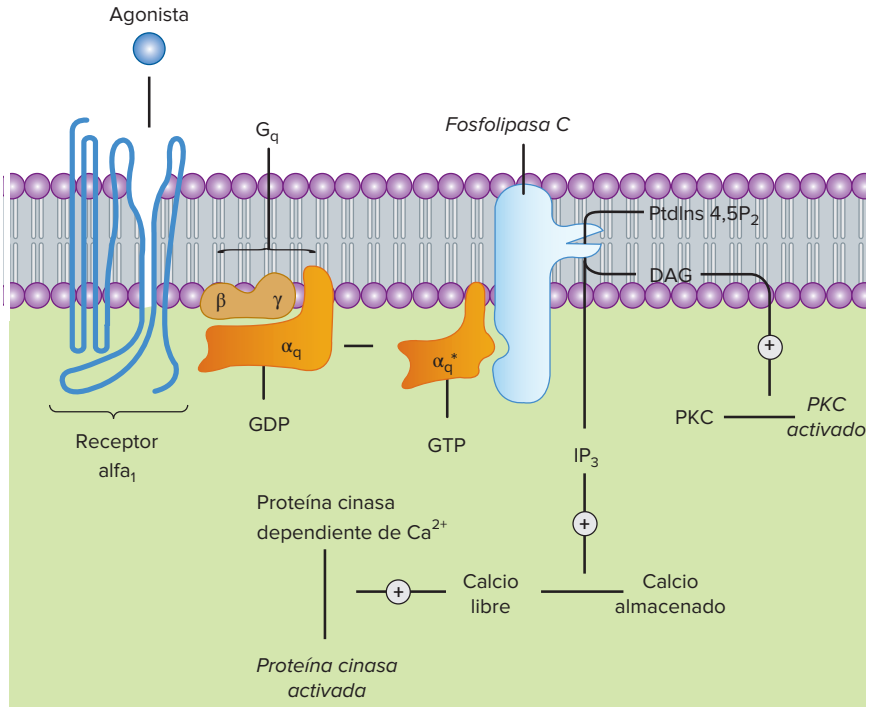


FIGURA 9-1 Activación de respuestas de α_1. La estimulación de los receptores α_1 por las catecolaminas conduce a la activación de una proteína de acoplamiento de G_q. La subunidad α activada (α_{q^*}) de esta proteína G activa al efector, la fosfolipasa C, que conduce a la liberación de IP_3 (1,4,5-trisfosfato de inositol) y DAG (diacilglicerol) a partir del 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (Ptdlns) 4,5P_2). El IP_3 estimula la liberación de depósitos secuestrados de calcio, lo que conduce a una mayor concentración de Ca^{2+} citoplásmico. El Ca^{2+} puede activar las proteínas cinasas dependientes de Ca^{2+}, que a su vez fosforilan sus sustratos. El DAG activa la proteína cinasa C (PKC, *protein kinase C*). GDP: difosfato de guanosina; GTP: trifosfato de guanosina. Véase texto para efectos adicionales de la activación del receptor α_1.

CUADRO 9-1 Tipos y subtipos de adrenorreceptores

Receptor	Agonista	Antagonista	Proteína G	Efectos	Gen en cromosoma
Tipo α_1	Fenilefrina	Prazosina	G_q	↑ IP3, DAG común a todos	
α_{1A}		Tamsulosina			C8
α_{1B}					C5
α_{1D}					C20
Tipo α_2	Clonidina	Yohimbina	G_i	↓ cAMP común a todos	
α_{2A}	Oximetazolina				C10
α_{2B}		Prazosina			C2
α_{2C}		Prazosina			C4
Tipo β	Isoproterenol	Propanolol	G_s	↑ cAMP común a todos	
β_1	Dobutamina	Betaxolol			C10
β_2	Albuterol	Butoxamina			C5
β_3	Mirabegron				C8
Tipo dopamina	Dopamina				
D_1	Fenoldopam		G_s	↑ cAMP	C5
D_2	Bromocriptina		G_i	↓ cAMP	C11
D_3			G_i	↓ cAMP	C3
D_4		Clozapina	G_i	↓ cAMP	C11
D_5			G_s	↑ cAMP	C4

codificación de los genes del receptor tipo D_2, lo que permite el empalme alternativo de los exones en este subtipo principal. Existe una amplia variación polimórfica en el gen del receptor humano D_4. Estos subtipos pueden tener importancia para comprender la eficacia y los efectos adversos de los nuevos fármacos antipsicóticos (véase capítulo 29).

Tipos de receptores

A. Alfarreceptores

Los receptores α_1 se unen mediante proteínas G de la familia G_q a la fosfolipasa C. Esta enzima hidroliza los polifosfoinosítidos, que conduce a la formación del **1,4,5-trisfosfato de inositol (IP_3)** y el **diacilglicerol** (**DAG**) (cuadro 9-1, figura 9-1). El IP_3 promueve la liberación de Ca^{2+} secuestrado de las reservas intracelulares, lo que aumenta las concentraciones citoplasmáticas de Ca^{2+} libre, que activan diversas proteínas cinasas dependientes de calcio. La activación de estos receptores también puede aumentar la afluencia de calcio a través de la membrana plasmática de la célula. El IP_3 se desfosforila secuencialmente, lo que al final conduce a la formación del inositol libre. El DAG coopera con el Ca^{2+} en la activación de la proteína cinasa C, la cual modula la actividad de muchas vías de señalización. Además, los receptores α_1 activan las vías de transducción de señales que estimulan las tirosinas cinasas. Por ejemplo, se ha encontrado que los receptores α_1 activan las proteínas cinasas activadas por el mitógeno (MAP cinasa, *mitogen-activated protein kinases*) y la polifosfoinositol-3-cinasa (PI-3-cinasa, *polyphosphoinositol-3-kinase*).

Los receptores α_2 están acoplados a la proteína reguladora inhibidora G_i (figura 9-2), que inhibe la actividad de la adenil ciclasa y causa la disminución de los niveles de monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Es probable que no sólo α, sino también las subunidades β-γ de G_i contribuyan a la inhibición de la adenil ciclasa. Los receptores α_2 usan otras vías de señalización, incluida la regulación de las actividades del canal iónico y las actividades de importantes enzimas implicadas en la transducción de señales. De hecho, algunos de los efectos de los adrenorreceptores α_2 son independientes de su capacidad para inhibir la adenil ciclasa; por ejemplo, los agonistas de los receptores α_2 causan agregación plaquetaria y una disminución en los niveles del cAMP en las plaquetas, pero no está claro si la agregación es el resultado de la disminución del cAMP u otros mecanismos que involucran efectores regulados por G_i.

B. Betarreceptores

La activación de los tres subtipos de receptores (β_1, β_2 y β_3) da como resultado la estimulación de la adenil ciclasa y el incremento del cAMP (cuadro 9-1, figura 9-2). La activación de la enzima ciclasa está mediada por la proteína de acoplamiento estimulante G_s. El AMP cíclico es el segundo mensajero principal de la activación del betarreceptor. Por ejemplo, en el hígado de muchas especies, la síntesis de cAMP activada por los betarreceptores conduce a una cascada de eventos, que culmina en la activación de la glucógeno fosforilasa. En el corazón, la síntesis de cAMP activada por los betarreceptores aumenta la afluencia de calcio a través de la membrana celular y su secuestro dentro de la célula. La activación del betarreceptor también promueve la relajación del músculo liso. Aunque el mecanismo del efecto del músculo liso es incierto, puede implicar la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina a una forma inactiva (véase figura 12-1). Los adrenorreceptores be-

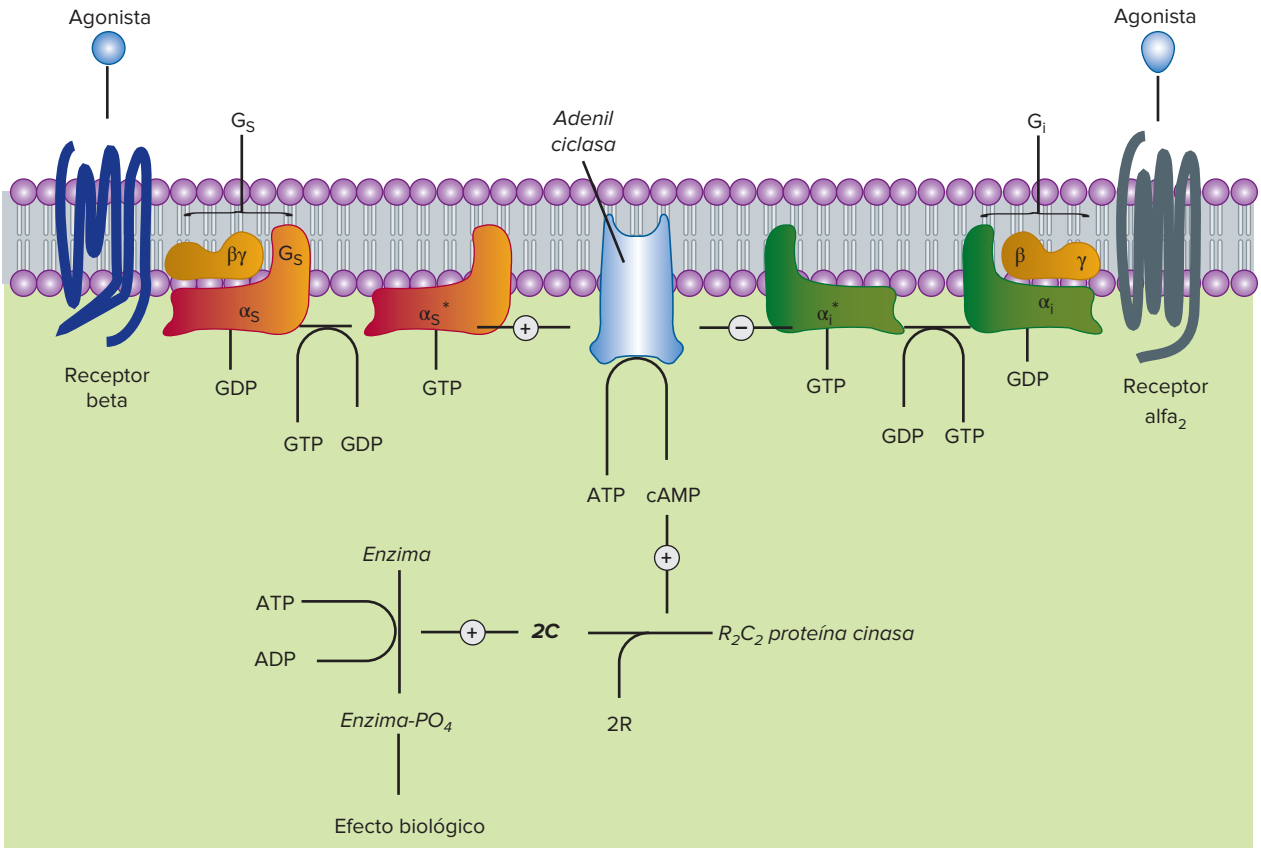


FIGURA 9-2 Activación e inhibición de la adenil ciclasa por agonistas que se unen a los receptores de la catecolamina. La unión a los adrenorreceptores β estimula la adenil ciclasa, activando la proteína G estimulante, G_s, que conduce a la disociación de su subunidad α cargada con la GTP. Esta subunidad α_s activada directamente activa a la adenil ciclasa, lo que resulta en una mayor tasa de síntesis del cAMP. Los ligandos del adrenorreceptor α_2 inhiben a la adenil ciclasa, al provocar la disociación de la proteína G inhibitoria, G_i, en sus subunidades; es decir, una subunidad α_i activada cargada con GTP y una unidad β-γ. El mecanismo por el cual estas subunidades inhiben a la adenil ciclasa es incierto. El cAMP se une a la subunidad reguladora (*R*) del cAMP dependiente de la proteína cinasa, que conduce a la liberación de subunidades catalíticas activas (*C*) que fosforilan sustratos proteicos específicos y modifican su actividad. Estas unidades catalíticas también fosforilan la proteína de unión del elemento de respuesta del cAMP (CREB, *cAMP response element-binding*), que modifica la expresión génica. Véase texto para otras acciones de los adrenorreceptores β y α_2.

ta pueden activar los canales de calcio sensibles al voltaje en el corazón, mediante acoplamiento a G_s, pero independientes del cAMP. Bajo ciertas circunstancias, los receptores β_2 pueden acoplarse a proteínas G_q. Se ha demostrado que estos receptores activan cinasas adicionales, como las MAP cinasas, formando complejos de múltiples subunidades que contienen abundantes moléculas de señalización.

El adrenorreceptor β_3 es un receptor de baja afinidad comparado con los receptores β_1 y β_2, pero es más resistente a la desensibilización. Se encuentra en varios tejidos, pero su función fisiológica o patológica en humanos no está clara. Los receptores β_3 se expresan en el músculo detrusor de la vejiga e inducen a su relajación. El **mirabegron**, un agonista selectivo β_3, está aprobado para el tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva (urgencia urinaria y frecuencia). Se observó un pequeño aumento en la presión arterial en los ensayos clínicos; la importancia a largo plazo de este hallazgo no está clara.

C. Receptores de la dopamina

El receptor D_1 generalmente se asocia con la estimulación de la adenil ciclasa (cuadro 9-1). Por ejemplo, la relajación del músculo liso inducida por el receptor D_1, se debe presumiblemente a la acumulación del cAMP en el músculo liso de esos lechos vasculares, en los que la dopamina es un vasodilatador. Se ha encontrado que los receptores D_2 inhiben la actividad de la adenil ciclasa, abren canales de potasio y disminuyen la afluencia de calcio.

Selectividad del receptor

Los ejemplos de agonistas simpaticomiméticos clínicamente útiles, que son relativamente selectivos para los subgrupos de adrenorreceptores α_1, α_2 y β, se comparan con algunos agentes no selectivos en el cuadro 9-2. La selectividad significa que un fármaco puede unirse preferencialmente a un subgrupo de receptores a concentraciones demasiado bajas, para interactuar extensivamente con otro subgrupo. Sin embargo, la selectividad no suele ser absoluta (la selectividad casi absoluta se ha denominado "especificidad"), y en concentraciones más altas, un medicamento también puede interactuar con receptores de clases relacionadas. Los efectos de un fármaco dado pueden depender no sólo de su selectividad para los tipos de adrenorreceptores, sino también de la expresión relativa de subtipos de receptor en un tejido dado.

CUADRO 9-2 Afinidades relativas del receptor

	Afinidades relativas del receptor
Agonistas alfa	
Fenilefrina, metoxamina	$\alpha_1 > \alpha_2 >>>>> \beta$
Clonidina, metilnorepinefrina	$\alpha_2 > \alpha_1 >>>>> \beta$
Agonistas mixtos alfa y beta	
Norepinefrina	$\alpha_1 = \alpha_2$; $\beta_1 >> \beta_2$
Epinefrina	$\alpha_1 = \alpha_2$; $\beta_1 = \beta_2$
Agonistas beta	
Dobutamina[1]	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$
Isoproterenol	$\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$
Albuterol, terbutalina, metaproterenol, ritodrina	$\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Agonistas de la dopamina	
Dopamina	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$
Fenoldopam	$D_1 >> D_2$

[1] Véase texto.

Regulación del receptor

Las respuestas mediadas por los adrenorreceptores no son fijas y estáticas. La magnitud de la respuesta depende del número y la función de los adrenorreceptores en la superficie celular y en la regulación de estos receptores por las mismas catecolaminas, otras hormonas y fármacos, la edad y una serie de estados de enfermedad (véase capítulo 2). Estos cambios pueden modificar la magnitud de la respuesta fisiológica de un tejido a las catecolaminas, y pueden ser importantes clínicamente durante el curso del tratamiento. Uno de los ejemplos mejor estudiados de regulación del receptor es la **desensibilización** de los adrenorreceptores, que puede ocurrir después de la exposición a las catecolaminas y otros medicamentos simpaticomiméticos. Después de que una célula o tejido ha estado expuesto durante un tiempo a un agonista, ese tejido a menudo se vuelve menos sensible a una estimulación adicional, por parte de ese agente (véase figura 2-12). También se han usado otros términos para denotar la desensibilización como: la tolerancia, la refractariedad y la taquifilaxia. Este proceso tiene potencial importancia clínica porque puede limitar la respuesta terapéutica a los agentes simpaticomiméticos.

Se han encontrado muchos mecanismos para contribuir a la desensibilización. Algunos mecanismos ocurren de manera relativamente lenta, en el transcurso de horas o días, y éstos generalmente implican cambios transcripcionales o transduccionales en el nivel de proteína del receptor, o su migración a la superficie celular. Otros mecanismos de desensibilización ocurren rápidamente, en cuestión de minutos. La modulación rápida de la función del receptor en células desensibilizadas puede implicar una modificación covalente crítica del receptor, especialmente mediante la fosforilación de residuos de aminoácidos específicos, la asociación de estos receptores con otras proteínas o cambios en su ubicación subcelular.

Hay dos categorías principales de desensibilización de respuestas mediadas por receptores acoplados a proteína G. La desensibilización **homóloga** se refiere a la pérdida de capacidad de respuesta exclusivamente de los receptores, que han sido expuestos a la activación repetida o sostenida por un agonista. La desensibilización **heteróloga** se refiere al proceso mediante el cual, la desensibilización de un receptor por sus agonistas también da como resultado la desensibilización de otro receptor, que no ha sido activado directamente por el agonista en cuestión.

Un importante mecanismo de desensibilización, que ocurre rápidamente, implica la fosforilación de receptores por miembros de la familia de los **receptores cinasa acoplados a proteína G** (**GRK**, *G protein-coupled receptor kinase*), de los cuales hay siete miembros. Los adrenorreceptores específicos se convierten en sustratos para estas cinasas, sólo cuando están unidas a un agonista. Este mecanismo es un ejemplo de desensibilización homóloga, porque involucra específicamente sólo a receptores ocupados por agonistas.

La fosforilación de estos receptores mejora su afinidad por las **arrestinas**, una familia de cuatro proteínas, de las cuales los dos subtipos de arrestina no visual se expresan ampliamente. Después de la unión a la arrestina, la capacidad del receptor para activar las proteínas G se atenúa, presumiblemente como resultado de un obstáculo estérico (véase figura 2-12). La arrestina luego interactúa con la clatrina y el adaptador de clatrina AP2, lo que conduce a la endocitosis del receptor.

Además de desensibilizar las respuestas agonistas mediadas por las proteínas G, las arrestinas pueden disparar las vías de señalización independientes de la proteína G. El reconocimiento de que los receptores acoplados a proteína G pueden señalizar a través de la proteína G acoplada y de las vías independientes de proteína G, ha suscitado el concepto de desarrollar **agonistas sesgados**, que activan selectivamente estas vías de señalización acopladas con la arrestina (véase recuadro: "Potencial terapéutico de agonistas sesgados en betarreceptores").

La desensibilización del receptor también puede estar mediada por la retroalimentación del segundo mensajero. Por ejemplo, los adrenorreceptores β estimulan la acumulación del cAMP, lo que conduce a la activación de la proteína cinasa A; esta proteína puede fosforilar residuos en los betarreceptores, lo que resulta en la inhibición de la función del receptor. Para el receptor β_2, la fosforilación de la proteína cinasa A ocurre en residuos de serina, en el tercer bucle citoplasmático del receptor. Del mismo modo, la activación de la proteína cinasa C por los receptores acoplados a G_q, puede conducir a la fosforilación de esta clase de receptores acoplados a la proteína G. La fosforilación de la proteína cinasa A del receptor β_2 también cambia su preferencia de proteína G de G_s a G_i, reduciendo aún más la respuesta del cAMP. Este mecanismo de retroalimentación del segundo mensajero se ha denominado desensibilización heteróloga, porque la proteína cinasa A activada o la proteína cinasa C pueden fosforilar cualquier receptor estructuralmente similar con los sitios de consenso apropiados para la fosforilación por estas enzimas.

Polimorfismos de los adrenorreceptores

Desde la elucidación de las secuencias de los genes, que codifican los subtipos α_1, α_2 y β de los adrenorreceptores, ha quedado claro que existen polimorfismos genéticos relativamente comunes para muchos de estos subtipos de receptores en humanos. Algunos de éstos pueden conducir a cambios en las secuencias críticas de aminoácidos que tienen importancia farmacológica. A menudo, se producen polimorfismos distintos en combinaciones específicas denominados **haplotipos**. Algunos polimorfismos son clínicamente relevantes, y se ha demostrado que alteran la susceptibilidad a enfermedades como la insuficiencia cardiaca, modifican la propensión de

Potencial terapéutico de agonistas sesgados en betarreceptores

Los agonistas β tradicionales como la epinefrina activan los receptores β_1 cardiacos, con el incremento de la frecuencia cardiaca y la carga de trabajo cardiaco a través del acoplamiento con las proteínas G. Esto puede ser perjudicial en situaciones como el infarto de miocardio. Los receptores β_1 también se acoplan a través de vías de señalización independientes de la proteína G, implicando a la betaarrestina, que se considera que son cardioprotectores. Un agonista "sesgado" podría activar potencialmente sólo la señalización cardioprotectiva, mediada por la betaarrestina (y no las señales mediadas por el acoplamiento a la proteína G, que conducen a una mayor carga de trabajo cardiaco). Tal agonista sesgado sería de gran potencial terapéutico en situaciones como infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca. Todavía no se han desarrollado agonistas sesgados lo suficientemente potentes como para alcanzar este objetivo terapéutico.

un receptor a desensibilizar, o modulan las respuestas terapéuticas a medicamentos en enfermedades como el asma. En muchos otros casos, los estudios han informado resultados inconsistentes en cuanto a la importancia fisiopatológica de los polimorfismos.

El transportador de la norepinefrina

Cuando la norepinefrina se libera en la hendidura sináptica, se une a los adrenorreceptores postsinápticos para provocar el efecto fisiológico esperado. Sin embargo, al igual que la liberación de neurotransmisores, es un proceso estrictamente regulado; los mecanismos para la eliminación del neurotransmisor también deben ser altamente efectivos. El transportador de norepinefrina (NET, *norepinephrine transporter*) es la vía principal por la que esto ocurre. Es particularmente eficiente en las sinapsis del corazón, donde hasta 90% de la norepinefrina liberada es eliminada por el NET. La norepinefrina sináptica remanente puede escapar al espacio extrasináptico e ingresar al torrente sanguíneo, o ser absorbida en las células extraneuronales y metabolizada por la catecol-*O*-metiltransferasa. En otros sitios, como la vasculatura, donde las estructuras sinápticas están menos desarrolladas, la eliminación aún puede ser 60% o más por el NET. Éste, a menudo situado en la membrana neuronal presináptica, bombea la norepinefrina sináptica de vuelta al citoplasma de la célula neuronal. En la célula, esta norepinefrina puede reingresar a las vesículas o someterse al metabolismo a través de la monoamino oxidasa a dihidroxifenilglicol (DHPG, *dihydroxyphenylglycol*). En otras partes del cuerpo, los transportadores similares eliminan la dopamina (transportador de la dopamina) (DAT, *dopamine transporter*), la serotonina (transportador de serotonina) (SERT, *serotonin transporter*) y otros neurotransmisores. El NET, sorprendentemente, tiene una afinidad equivalente por la dopamina, como por la norepinefrina, y a veces puede eliminar la dopamina en las áreas del cerebro donde la DAT es baja, como la corteza.

El bloqueo del NET, por ejemplo, por la cocaína psicoestimulante no selectiva o los agentes selectivos del NET atomoxetina o reboxetina, deteriora este sitio primario de eliminación de la norepinefrina, y por tanto los niveles de norepinefrina sináptica se elevan, lo que conduce a una mayor estimulación de los alfarreceptores y betarreceptores adrenérgicos. En la periferia, este efecto puede producir un cuadro clínico de activación simpática, pero a menudo ocurre un equilibrio contrario mediante la estimulación concomitante de los adrenorreceptores α_2 en el tronco encefálico, que reduce la activación simpática.

Sin embargo, la función de los transportadores de la norepinefrina y de la dopamina es compleja, y los medicamentos pueden interactuar con el NET para realmente invertir la dirección del transporte e inducir la liberación del neurotransmisor intraneuronal. Esto se ilustra en la figura 9-3. En circunstancias normales (panel A), el NET presináptico (rojo) inactiva y recicla la norepinefrina (NE, rojo) liberada por la fusión vesicular. En el panel B, la anfetamina (negro) actúa como un sustrato del NET y un bloqueador de recaptación, lo que provoca el transporte inverso y bloquea la captación normal, e incrementa los niveles de norepinefrina (NE, *norepinephrine*) en y más allá de la hendidura sináptica. En el panel C, agentes como el metilfenidato y la cocaína (hexágonos) bloquean la recaptación de la NE mediada por el NET y mejoran la señalización de la NE.

QUÍMICA MEDICINAL DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

La feniletilamina se puede considerar el compuesto original del que se derivan los fármacos simpaticomiméticos (figura 9-4). Este compuesto consiste de un anillo de benceno con una cadena lateral de etilamina. La presencia de grupos —OH en las posiciones 3 y 4 del anillo bencénico produce fármacos simpaticomiméticos conocidos colectivamente como catecolaminas. Las sustituciones adicionales realizadas en 1) el anillo de benceno, 2) el grupo amino terminal y 3) los alfa o betacarbonos producen catecoles con diferente afinidad por los alfa y betarreceptores, desde agonistas α casi puros (metoxamina), hasta agonistas β casi puros (isoproterenol).

Además de determinar la afinidad relativa a los subtipos de receptores, la estructura química también determina las propiedades farmacocinéticas y la biodisponibilidad de estas moléculas.

A. Sustitución en el anillo de benceno

La actividad α y β máxima se encuentra con las catecolaminas, es decir, los fármacos que tienen grupos —OH en las posiciones 3 y 4 en el anillo de benceno. La ausencia de uno u otro de estos grupos reduce drásticamente la potencia de estos medicamentos. Por ejemplo, la fenilefrina (figura 9-5) es mucho menos potente que la epinefrina; su afinidad por los alfarreceptores se reduce aproximadamente 100 veces, pero debido a que su betaactividad es casi insignificante, excepto a concentraciones muy altas, es un alfaagonista selectivo.

Por otro lado, la presencia de grupos —OH produce catecolaminas sujetas a inactivación por el catecol-*O*-metiltransferasa (COMT, *catechol-O-methyltransferase*), y debido a que esta enzima se encuentra en el intestino y el hígado, las catecolaminas no son activas por vía oral (véase capítulo 6). La ausencia de uno o ambos grupos —OH en el anillo de fenilo, aumenta la biodisponibilidad después de la administración oral y prolonga la duración de la acción. Además, la ausencia de anillo de los grupos —OH tiende a aumentar la distribución de la molécula al sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*). Por ejemplo, la efedrina y la anfetamina (figura 9-5) son activas por vía oral, tienen una duración de acción

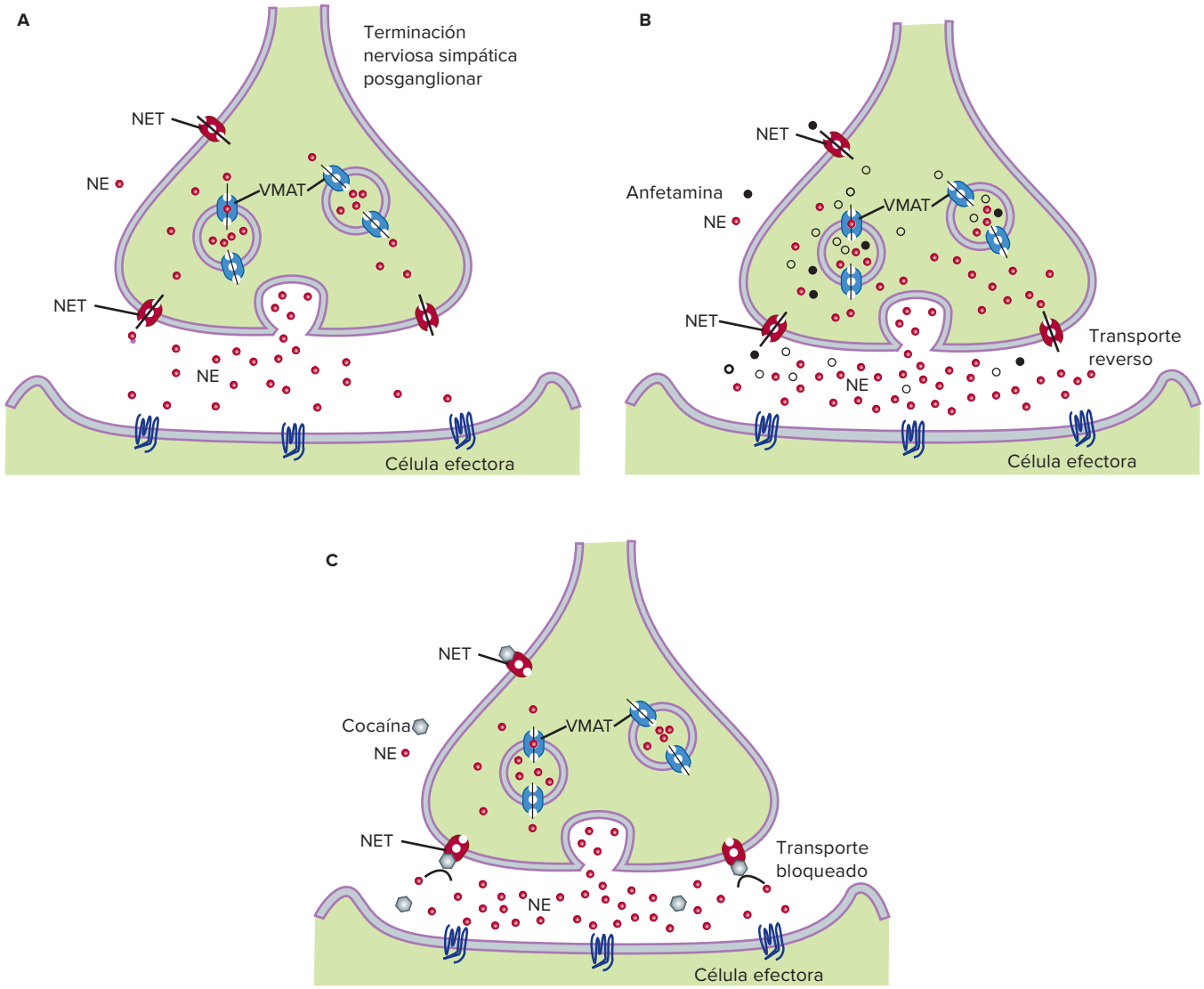


FIGURA 9-3 Blanco farmacológico de los transportadores de monoaminas. Los fármacos de uso común como los antidepresivos, las anfetaminas y la cocaína tienen como blanco a los transportadores de monoaminas (la norepinefrina, la dopamina y la serotonina) con potencias diferentes. **A** muestra el mecanismo de recaptación de norepinefrina (NE) de vuelta a la neurona noradrenérgica a través del transportador de la norepinefrina (NET), donde una proporción es secuestrada en las vesículas presinápticas a través del transportador de monoamina vesicular (VMAT, *vesicular monoamine transporter*). **B** y **C** muestran los efectos de la anfetamina y la cocaína en estas vías. Véase texto para más detalles.

prolongada y producen efectos en el SNC, que no se observan generalmente con las catecolaminas. La metanfetamina ("cristal", un fármaco de abuso común) se puede sintetizar mediante la deshidroxilación simple de la efedrina, lo que condujo a la restricción de la distribución sin receta de su isómero pseudoefedrina.

B. Sustitución en el grupo amino

El aumento del tamaño de los sustituyentes alquilo en el grupo amino tiende a incrementar la actividad del betarreceptor. Por ejemplo, la sustitución del metilo en la norepinefrina (que produce epinefrina) potencia la actividad de los receptores β_2, y la sustitución del isopropil (que produce isoproterenol) eleva aún más la actividad de β. Por el contrario, cuanto mayor es el sustituyente en el grupo amino, menor es la actividad en los alfarreceptores; por ejemplo, el isoproterenol es muy débil en los alfarreceptores. Los agonistas selectivos de β_2 generalmente requieren un gran grupo amino sustituyente.

C. Sustitución del carbono alfa

Las sustituciones en el carbono α (p. ej., la efedrina y la anfetamina, figura 9-5) bloquean la oxidación por la monoamino oxidasa (MAO, *monoamine oxidase*), prolongando así la duración de la acción de estos fármacos. Los compuestos alfametílicos también se denominan **fenilisopropilaminas**. Además de su resistencia a la oxidación por la MAO, algunas fenilisopropilaminas tienen una mayor capacidad para desplazar las catecolaminas de los sitios de almacenamiento en los nervios noradrenérgicos (véase capítulo 6). Por tanto, una parte de su actividad depende de la presencia de la norepinefrina normal almacenada en el cuerpo; ellas son simpaticomiméticos que actúan indirectamente.

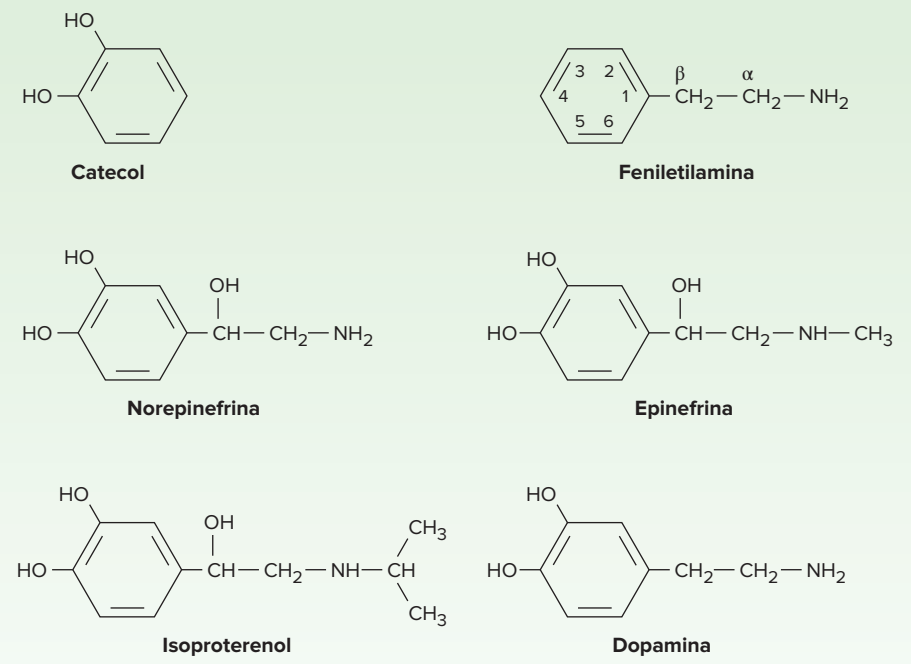


FIGURA 9-4 La feniletilamina y algunas catecolaminas importantes. El catecol se muestra como referencia.

D. Sustitución del carbono beta

Los agonistas de acción directa generalmente tienen un grupo betahidroxilo, aunque la dopamina no. Además de facilitar la activación de los adrenorreceptores, este grupo hidroxilo puede ser importante para el almacenamiento de las aminas simpaticomiméticas en las vesículas neuronales.

EFECTOS DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS EN LOS SISTEMAS DE ÓRGANOS

Sistema cardiovascular

Las descripciones generales de las acciones celulares de los simpaticomiméticos se presentan en los cuadros 6-3 y 9-3. Estos medicamentos tienen efectos cardiovasculares prominentes debido a la amplia distribución de los adrenorreceptores α y β en el corazón, los vasos sanguíneos y los sistemas neurales y hormonales implicados en la regulación de la presión arterial.

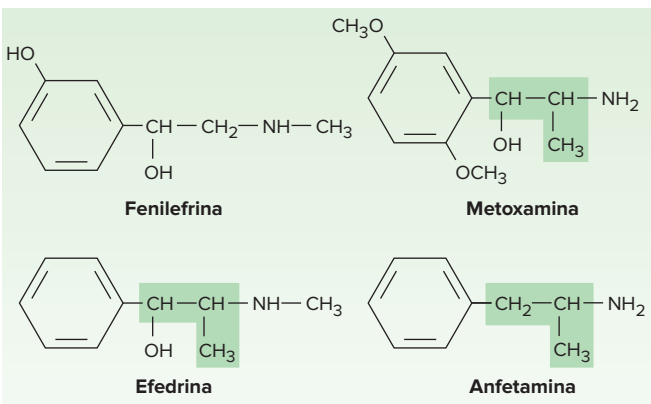


FIGURA 9-5 Algunos ejemplos de fármacos simpaticomiméticos no catecolaminas. El grupo isopropil se resalta en color. La metanfetamina es anfetamina con uno de los hidrógenos de aminas reemplazado por un grupo metilo.

Los resultados de los medicamentos simpaticomiméticos sobre la presión arterial se pueden explicar en función de sus efectos en la frecuencia cardiaca, la función del miocardio, la resistencia vascular periférica y el retorno venoso (véanse figura 6-7 y cuadro 9-4). Las catecolaminas endógenas, la norepinefrina y la epinefrina tienen efectos cardiovasculares complejos porque activan los alfarreceptores y betarreceptores. Es más fácil comprender estas acciones describiendo primero el efecto cardiovascular de los simpaticomiméticos, que son selectivos para un adrenorreceptor dado.

A. Efectos de la activación del receptor α_1

Los receptores α_1 se expresan ampliamente en los lechos vasculares, y su activación conduce a la vasoconstricción arterial y venosa. Su efecto directo sobre la función cardiaca es relativamente de menor importancia. Un alfaagonista relativamente puro como la fenilefrina aumenta la resistencia arterial periférica y disminuye la capacidad venosa. La resistencia arterial incrementada generalmente conduce a una elevación dependiente de la dosis de la presión arterial (figura 9-6). En presencia de reflejos cardiovasculares normales, el incremento de la presión arterial provoca un aumento mediado por los barorreceptores en el tono vagal con disminución de la frecuencia cardiaca, que puede ser bastante marcada (figura 9-7). Sin embargo, el gasto cardiaco puede no disminuir en proporción a esta reducción en la frecuencia, ya que el aumento del retorno venoso puede aumentar el volumen sistólico. Además, la estimulación directa del adrenorreceptor α del corazón puede tener una acción inotrópica positiva moderada. Es importante señalar que cualquier efecto que estos agentes tienen sobre la presión arterial se contrarresta mediante los mecanismos barorreflectores compensadores autónomos destinados a restaurar la homeostasis. La magnitud del efecto restrictivo es bastante dramático. Si se elimina

CUADRO 9-3 Distribución de los subtipos de adrenorreceptores

Tipo	Tejido	Acción
α_1	La mayoría del músculo liso vascular (inervado)	Contracción
	Músculo dilatador pupilar	Contracción (dilata la pupila)
	Músculo liso pilomotor	Erección del pelo
	Próstata	Contracción
	Corazón	Aumenta la fuerza de contracción
α_2	Neuronas postsinápticas del SNC	Probablemente múltiples
	Plaquetas	Agregación
	Terminales nerviosas adrenérgicas y colinérgicas	Inhibe la liberación del transmisor
	Algunos músculos lisos vasculares	Contracción
	Células grasas	Inhibe la lipólisis
β_1	Corazón, células yuxtaglomerulares	Aumenta la fuerza y la frecuencia de contracción; aumenta la liberación de renina
β_2	Músculo liso respiratorio, uterino y vascular	Promueve la relajación del músculo liso
	Músculo esquelético	Promueve la captación de potasio
	Hígado humano	Activa la glucogenólisis
β_3	Vejiga	Relaja el músculo detrusor
	Células grasas	Activa la lipólisis
D_1	Músculo liso	Dilata los vasos sanguíneos renales
D_2	Terminaciones nerviosas	Modula la liberación del transmisor

la función barorrefleja tras el tratamiento previo con el bloqueador ganglionico trimetafán, el efecto presor de la fenilefrina aumenta aproximadamente 10 veces, y ya no se observa la bradicardia (figura 9-7), lo que confirma que la disminución de la frecuencia cardiaca, asociada con el aumento de la presión arterial inducida por la fenilefrina, era de naturaleza refleja, más que un efecto directo de la activación del receptor α_1.

Los pacientes que tienen un deterioro de la función autónoma (debido a la falla autónoma pura como en el caso de estudio o a condiciones más comunes como la neuropatía diabética autónoma) muestran esta hipersensibilidad extrema a la mayoría de los estímulos presores y depresores, incluidos los medicamentos. Esto se debe en gran medida a la falla en la amortiguación barorrefleja. Dichos pacientes pueden tener incrementos exagerados de la frecuencia cardiaca o la presión arterial, cuando toman simpaticomiméticos con actividad adrenérgica β y α, respectivamente. Esto, sin embargo, puede usarse como una ventaja en su tratamiento. El alfaagonista midodrina se usa comúnmente para mejorar la hipotensión ortostática en estos pacientes.

Existen grandes diferencias en los tipos de receptores predominantemente expresados en los diversos lechos vasculares (cuadro 9-4). Los vasos de la piel tienen predominantemente alfarreceptores y se contraen en respuesta a la epinefrina y la norepinefrina, al igual que los vasos esplácnicos. Los vasos en el músculo esquelético pueden contraerse o dilatarse dependiendo de si los alfarreceptores o betarreceptores están activados. Los vasos sanguíneos de la mucosa nasal expresan alfarreceptores, y la vasoconstricción local inducida por los simpaticomiméticos explica su acción descongestiva (véase "Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos").

B. Efectos de la activación del receptor α_2

Los adrenorreceptores α_2 están presentes en la vasculatura, y su activación conduce a la vasoconstricción. Sin embargo, este efecto se observa únicamente cuando los agonistas α_2 se administran localmente, mediante inyección intravenosa rápida o en dosis orales muy altas. Cuando se administran por vía sistémica, estos efectos vasculares quedan ocultos por los efectos centrales de los receptores α_2, que conducen a la inhibición del tono simpático y a la reducción de la presión arterial. Por tanto, los agonistas α_2 pueden usarse como *simpaticolíticos* en el tratamiento de la hipertensión (véase capítulo 11). En pacientes con insuficiencia autónoma pura, caracterizada por la degeneración neural de las fibras noradrenérgicas posganglionares, la clonidina puede aumentar la presión arterial porque los efectos simpaticolíticos centrales de la clonidina se vuelven irrelevantes, mientras que la vasoconstricción periférica permanece intacta.

C. Efectos de la activación del betarreceptor

Los efectos cardiovasculares de la activación del adrenorreceptor β se ejemplifican por la respuesta al betaagonista no selectivo isoproterenol, que activa los receptores β_1 y β_2. La estimulación de los betarreceptores en el corazón incrementa el gasto cardiaco al elevar la contractilidad y mediante la activación directa del nodo sinusal para aumentar la frecuencia cardiaca. Los agonistas β también disminuyen la resistencia periférica al activar los receptores β_2, lo que produce la vasodilatación en ciertos lechos vasculares (cuadro 9-4). El efecto neto es mantener o aumentar ligeramente la presión sistólica y disminuir la presión diastólica, de modo que la presión arterial media disminuya (figura 9-6).

Los efectos cardiacos de los agonistas β están determinados en gran parte por los receptores β_1 (aunque los receptores β_2 y α también pueden estar implicados, especialmente en la insuficiencia cardiaca). La activación del betarreceptor provoca una mayor afluencia de calcio en las células cardiacas. Esto tiene consecuencias tanto eléctricas como mecánicas. La activación de β en el nódulo sinusal aumenta la actividad del marcapasos y la frecuencia cardiaca (efecto **cronotrópico positivo**). La estimulación excesiva del músculo ventricular y las células de Purkinje pueden provocar arritmias ventriculares. La estimulación de β en el nódulo auriculoventricular incrementa la velocidad de conducción (efecto **dromotrópico positivo**) y disminuye el periodo refractario. La activación de β también aumenta la contractilidad miocárdica intrínseca (**efecto inotrópico positivo**) y acelera la relajación. En presencia de actividad refleja autónoma normal, los efectos directos en la frecuencia cardiaca pueden enmascararse mediante una respuesta refleja a los cambios de la presión arterial (con retirada simpática y activación parasimpática, que reduce la frecuencia cardiaca). Estos efectos directos se demuestran fácilmente en ausencia de reflejos provocados por cambios en la presión arterial, por ejemplo, en pre-

CUADRO 9-4 Respuestas cardiovasculares a las aminas simpaticomiméticas

	Fenilefrina	Epinefrina	Isoproterenol
Resistencia vascular (tono)			
Piel, membranas mucosas (α)	↑↑	↑↑	0
Músculo esquelético (β_2, α)	↑	↓ o ↑	↓↓
Renal (α, D_1)	↑	↑	↓
Esplácnico (α, β)	↑↑	↓ o ↑[1]	↓
Resistencia periférica total	↑↑↑	↓ o ↑[1]	↓↓
Tono venoso (α, β)	↑	↑	↓
Cardiaco			
Contractilidad (β_1)	0 o ↑	↑↑↑	↑↑↑
Frecuencia cardiaca (predominantemente β_1)	↓↓ (reflejo vagal)	↑ o ↓	↑↑↑
Volumen sistólico	0, ↓, ↑	↑	↑
Gasto cardiaco	↓	↑	↑↑
Presión arterial			
Media	↑↑	↑	↓
Diastólica	↑↑	↓ o ↑[1]	↓↓
Sistólica	↑↑	↑↑	0 o ↓
Presión del pulso	0	↑↑	↑↑

[1] Pequeñas dosis disminuyen, dosis grandes aumentan.

↑ = aumenta; ↓ = disminuye; 0 = sin cambio.

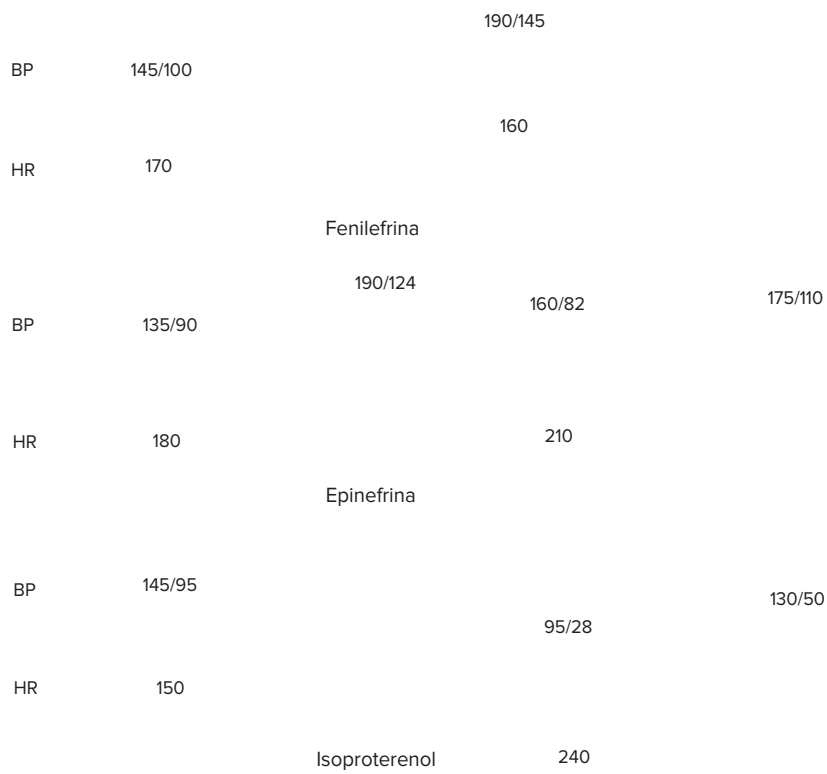


FIGURA 9-6 Efectos de un simpaticomimético alfaselectivo (fenilefrina), betaselectivo (isoproterenol) y no selectivo (epinefrina), administrado en forma de inyección en bolo intravenoso a un perro. Los reflejos están disminuidos, pero no abolidos en este animal anestesiado. Presión arterial (BP, *blood pressure*); frecuencia cardiaca (HR, *heart rate*).

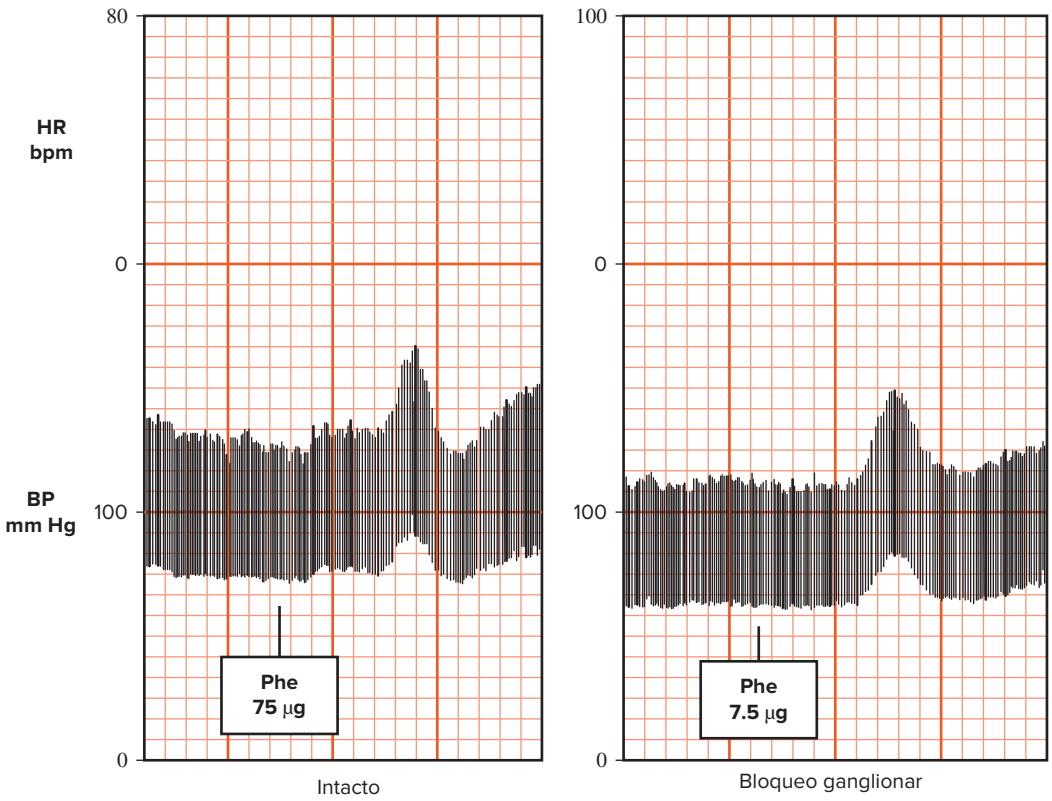


FIGURA 9-7 Efectos del bloqueo ganglionar en la respuesta a la fenilefrina (Phe) en un humano. Izquierda: El efecto cardiovascular del agonista alfaselectivo fenilefrina, cuando se administra como un bolo intravenoso a un sujeto con función barorrefleja autónoma intacta. Nótese que el aumento de la presión arterial (BP) se asocia con una disminución compensatoria mediada por barorreflejo en la frecuencia cardiaca (HR). Derecha: la respuesta en el mismo sujeto después de que se abolieran los reflejos autónomos por el bloqueador ganglionar trimetafan. Nótese que la presión arterial en reposo disminuye, y que la frecuencia cardiaca aumenta con el trimetafan debido a la retirada simpática y parasimpática (la escala de HR es diferente). En ausencia de la amortiguación barorrefleja, se requiere aproximadamente una dosis 10 veces más baja de fenilefrina, para producir un aumento similar en la presión arterial. Nótese también la falta de disminución compensatoria en la frecuencia cardiaca.

paraciones aisladas del miocardio y en pacientes con bloqueo ganglionar. La estimulación fisiológica del corazón por las catecolaminas tiende a aumentar el flujo sanguíneo coronario. La expresión de los adrenorreceptores β_3 se ha detectado en el corazón humano y puede estar aumentada positivamente en estados de enfermedad; su relevancia está bajo investigación.

D. Efectos de la activación del receptor de la dopamina

La administración intravenosa de dopamina promueve la vasodilatación de los vasos renales, esplácnicos, coronarios, cerebrales, y quizás otros vasos de resistencia, a través de la activación de los receptores D_1. La activación de los receptores D_1 en la vasculatura renal también puede inducir a la natriuresis. Los efectos renales de la dopamina han sido usados clínicamente para mejorar la perfusión al riñón en situaciones de oliguria (salida urinaria anormalmente baja). La activación de los receptores presinápticos D_2 suprime la liberación de la norepinefrina, pero no está claro si esto contribuye a los efectos cardiovasculares de la dopamina. Además, la dopamina activa los receptores β_1 en el corazón. En dosis bajas, la resistencia periférica puede disminuir. A tasas más altas de infusión, la dopamina activa los alfarreceptores vasculares, lo que conduce a la vasoconstricción, incluso en el lecho vascular renal. Por consiguiente, las altas tasas de infusión de dopamina pueden imitar las acciones de la epinefrina.

Efectos simpaticomiméticos no cardiacos

Los adrenorreceptores se distribuyen en prácticamente todos los sistemas de órganos. Esta sección se centra en la activación de los adrenorreceptores que son responsables de los efectos terapéuticos de los simpaticomiméticos, o que explican sus efectos adversos. Una descripción más detallada del uso terapéutico de los simpaticomiméticos se brinda más adelante en este capítulo.

La activación de los receptores β_2 en el **músculo liso bronquial** conduce a la broncodilatación, y los agonistas β_2 son importantes en el tratamiento del asma (véanse capítulo 20 y cuadro 9-3).

En el **ojo**, el músculo dilatador pupilar radial del iris contiene alfarreceptores; la activación por medicamentos como la fenilefrina causa midriasis (véase figura 6-9). Los agonistas α_2 aumentan la salida del humor acuoso del ojo y pueden usarse clínicamente para reducir la presión intraocular. Por el contrario, los agonistas β tienen poco efecto, pero los *antagonistas β* disminuyen la producción de humor acuoso, y se usan en el tratamiento del glaucoma (véase capítulo 10).

Los órganos **genitourinarios**, la base de la vejiga, el esfínter uretral y la próstata contienen receptores α_{1A} que median la contrac-

ción y, por tanto, promueve la continencia urinaria. Este efecto explica por qué la retención urinaria es un posible efecto adverso de la administración del agonista α_1 midodrina, y por qué los *antagonistas* α_{1A} se utilizan en el tratamiento de los síntomas de la obstrucción del flujo urinario.

La activación de los alfarreceptores en el conducto deferente, las vesículas seminales y la próstata desempeña una función en la eyaculación normal y en la detumescencia del tejido eréctil que normalmente sigue a la eyaculación.

Las **glándulas salivales** contienen adrenorreceptores que regulan la secreción de amilasa y agua. Sin embargo, los fármacos simpaticomiméticos de acción central, por ejemplo, la clonidina, producen síntomas de sequedad en la boca. Es probable que los efectos en el SNC sean responsables de este efecto secundario, aunque los efectos periféricos pueden contribuir.

Las **glándulas sudoríparas apocrinas**, localizadas en las palmas de las manos y algunas otras áreas, son glándulas no termorreguladoras que responden al estrés psicológico, y a la estimulación de los receptores adrenérgicos con una mayor producción de sudor. (Las glándulas sudoríparas ecrinas termorreguladoras difusamente distribuidas están reguladas por los nervios posganglionares *simpático colinérgicos* que activan los receptores colinérgicos muscarínicos; véase capítulo 6.)

Los fármacos simpaticomiméticos tienen efectos importantes sobre el **metabolismo** intermediario. La activación de los adrenorreceptores β en las células grasas conduce a un aumento de la lipólisis con una mayor liberación de ácidos grasos libres y glicerol a la sangre. Los adrenorreceptores β_3 desempeñan una actividad en la mediación de esta respuesta en animales, pero su función en los humanos no está clara. Experimentalmente, el agonista β_3 mirabegron estimula el tejido adiposo pardo en los humanos. La importancia potencial de este hallazgo es que las células de grasa parda ("grasa buena") son termogénicas y, por tanto, tienen una función metabólica positiva. El tejido adiposo pardo está presente en los recién nacidos, pero sólo se encuentran cantidades remanentes en humanos adultos. Por tanto, no está claro si los agonistas β_3 pueden usarse terapéuticamente para el tratamiento de la obesidad. Las células grasas humanas también contienen receptores α_2, que inhiben la lipólisis al disminuir el cAMP intracelular. Los medicamentos simpaticomiméticos mejoran la glucogenólisis en el hígado, lo que conduce a una mayor liberación de glucosa en la circulación. En el hígado humano, los efectos de las catecolaminas son probablemente mediados principalmente por los betarreceptores, aunque los receptores α_1 también pueden desempeñar una función. Las catecolaminas en alta concentración también pueden causar acidosis metabólica. La activación de los adrenorreceptores β_2 por la epinefrina endógena o por fármacos simpaticomiméticos promueve la captación de potasio en las células, lo que conduce a una caída en el potasio extracelular. Esto puede resultar en una caída en la concentración de potasio en plasma durante el estrés, o proteger contra un aumento de potasio en plasma durante el ejercicio. El bloqueo de estos receptores puede acentuar el aumento del potasio plasmático que se produce durante el ejercicio. Por otro lado, la epinefrina se ha usado para tratar la hipercalcemia en ciertas condiciones, pero se usan comúnmente otras alternativas. Los betarreceptores y los receptores α_2 que son expresados en los islotes pancreáticos, tienden a aumentar y disminuir la secreción de insulina, respectivamente, aunque el principal regulador de la liberación de insulina es la concentración plasmática de glucosa.

Las catecolaminas son importantes reguladores endógenos de la **secreción de hormona** de varias glándulas. Como se mencionó anteriormente, la secreción de insulina es estimulada por betarreceptores e inhibida por los receptores α_2. De forma similar, la secreción de renina es estimulada por los receptores β_1 e inhibida por los receptores α_2; de hecho, los fármacos antagonistas del betarreceptor pueden disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión, al menos en parte, al disminuir la renina plasmática. Los adrenorreceptores también modulan la secreción de la hormona paratiroidea, calcitonina, tiroxina y gastrina; sin embargo, la importancia fisiológica de estos mecanismos de control es probablemente limitada. En altas concentraciones, la epinefrina y los agentes relacionados causan leucocitosis, en parte al promover la desmarginación de los glóbulos blancos secuestrados de retorno a la circulación general.

La acción de los simpaticomiméticos en el **SNC** varía drásticamente, en dependencia de su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Las catecolaminas son casi completamente excluidas por esta barrera, y los efectos subjetivos del SNC se notan sólo en las tasas más altas de infusión. Estos efectos han sido descritos desde "nerviosismo", hasta "un rubor de adrenalina" o "sensación de desastre inminente". Además, los efectos periféricos de los agonistas de los betarreceptores adrenérgicos como la taquicardia y el temblor son similares a las manifestaciones somáticas de la ansiedad. Por el contrario, las no catecolaminas con acciones indirectas, como las anfetaminas, que ingresan fácilmente al SNC desde la circulación, producen efectos cualitativamente muy diferentes en el sistema nervioso. Estas acciones varían desde una alerta leve, con una mejor atención a las tareas aburridas; a través de la elevación del estado de ánimo, el insomnio, la euforia y la anorexia, hasta un comportamiento psicótico completo. Estos efectos no se asignan fácilmente a las acciones mediadas por α o β, y pueden representar un mejoramiento de los procesos mediados por la dopamina u otros efectos de estos fármacos en el CNS.

FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS ESPECÍFICOS

Catecolaminas endógenas

La **epinefrina** (adrenalina) es un agonista de los alfarreceptores y betarreceptores. Por tanto, es un vasoconstrictor y un estimulante cardiaco muy potente. El aumento de la presión arterial sistólica que ocurre después de la liberación o administración de la epinefrina es causado por sus acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas en el corazón (predominantemente receptores β_1) y la vasoconstricción inducida en muchos lechos vasculares (alfarreceptores). La epinefrina también activa los receptores β_2 en algunos vasos (p. ej., los vasos sanguíneos del músculo esquelético), lo que lleva a su dilatación. En consecuencia, la resistencia periférica total en realidad puede disminuir, lo que explica la caída en la presión diastólica, que a veces se observa con la inyección de epinefrina (figura 9-6; cuadro 9-4). La activación de los receptores β_2 en el músculo esquelético contribuye al aumento del flujo sanguíneo durante el ejercicio. En condiciones fisiológicas, la epinefrina, en gran medida, funciona como una hormona; se libera de la médula suprarrenal y se transporta en la sangre a sitios de acción distantes.

La **norepinefrina** (levarterenol, noradrenalina) es un agonista de los receptores α_1 y α_2. La norepinefrina también activa los receptores β_1 con potencia similar a la epinefrina, pero tiene un efecto relativamente pequeño sobre los receptores β_2. En consecuencia, la norepinefrina aumenta la resistencia periférica y la presión arterial diastólica y sistólica. La activación barorrefleja compensatoria

tiende a superar los efectos cronotrópicos positivos directos de la norepinefrina; sin embargo, se mantienen los efectos inotrópicos positivos en el corazón.

La **dopamina** es el precursor inmediato en la síntesis de la norepinefrina (véase figura 6-5). Sus efectos cardiovasculares se describieron anteriormente. La dopamina endógena puede tener efectos más importantes en la regulación de la excreción de sodio y la función renal. Es un neurotransmisor importante en el SNC y está involucrado en el estímulo de recompensa relevante para la adicción. Su deficiencia en los ganglios basales conduce a la enfermedad de Parkinson, que se trata con su precursor, la levodopa. Los receptores de la dopamina también son blancos para los fármacos antipsicóticos.

Simpaticomiméticos de acción directa

La **fenilefrina** se discutió previamente al describir las acciones de un agonista α_1 relativamente puro (cuadro 9-2). Debido a que no es un derivado del catecol (figura 9-5), no lo inactiva la COMT y tiene una acción de mayor duración que las catecolaminas. Es un midriático y descongestivo eficaz y puede usarse para elevar la presión arterial (figura 9-6).

La **midodrina** es un profármaco que se hidroliza enzimáticamente a la desglimidodrina, un agonista del receptor α_1 selectivo. La concentración máxima de desglimidodrina se logra aproximadamente una hora después de que la midodrina se administre por vía oral. La indicación principal para la midodrina es en el tratamiento de la hipotensión ortostática, generalmente debido a la alteración de la función del sistema nervioso autónomo. La midodrina aumenta la presión arterial en posición vertical y mejora la tolerancia ortostática, pero puede causar hipertensión cuando el sujeto está en decúbito supino.

Los **agonistas selectivos de α_2** disminuyen la presión arterial mediante acciones en el SNC, que reducen el tono simpático ("simpaticolíticos"). aunque la aplicación directa a un vaso sanguíneo puede causar vasoconstricción. Tales fármacos (p. ej., la **clonidina, la metildopa**, la **guanfacina**, la **guanabenz**) son útiles en el tratamiento de la hipertensión (y algunas otras afecciones) y se analizan en el capítulo 11. La sedación es un efecto secundario reconocido de estos fármacos, y los agonistas α_2 más nuevos (con actividad también en los receptores de la imidazolina) con menos efectos secundarios en el SNC, están disponibles fuera de Estados Unidos para el tratamiento de la hipertensión (la **moxonidina**, la rilmenidina). Por otro lado, la indicación principal de la **dexmedetomidina** es la sedación en un entorno de cuidados intensivos o antes de la anestesia. También reduce el requerimiento de opiáceos para el control del dolor. Finalmente, la **tizanidina** se usa como un relajante muscular de acción central.

La **oximetazolina** es un alfaagonista de acción directa que se utiliza como un descongestivo tópico debido a su capacidad para promover la constricción de los vasos en la mucosa nasal y la conjuntiva. Cuando se toma en grandes dosis, la oximetazolina puede causar hipotensión, presumiblemente debido a un efecto central similar a la clonidina (véase capítulo 11). La oximetazolina tiene una afinidad significativa para los receptores α_{2A}.

El **isoproterenol** (isoprenalina) es un agonista de betarreceptores muy potente y tiene poco efecto sobre los alfarreceptores. El medicamento tiene acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas; el isoproterenol es un potente vasodilatador debido a que activa los betarreceptores casi exclusivamente. Estas acciones conducen a un marcado aumento en el gasto cardiaco asociado con una caída en la presión arterial diastólica y media, y una disminución menor o un ligero aumento en la presión sistólica (cuadro 9-4; figura 9-6).

Los **agonistas selectivos del subtipo β** son muy importantes porque la separación de los efectos β_1 y β_2 (cuadro 9-2), aunque incompleta, es suficiente para reducir los efectos adversos en varias aplicaciones clínicas.

Los agentes β_1 selectivos (figura 9-8) aumentan el gasto cardiaco con menos taquicardia refleja, que los agonistas β no selectivos como el isoproterenol, porque son menos efectivos para activar los receptores β_2 vasodilatadores. Inicialmente, la **dobutamina** se consideró un agonista relativamente β_1 selectivo, pero sus acciones son más complejas. Su estructura química se asemeja a la dopamina, pero sus acciones están mediadas principalmente por la activación de los alfarreceptores y betarreceptores. Las formulaciones clínicas de dobutamina son una mezcla racémica de isómeros (–) y (+), cada uno con actividad contrastante en los receptores α_1 y α_2. El isómero (+) es un agonista β_1 potente y un antagonista del receptor α_1. El isómero (–) es un potente agonista α_1, que es capaz de causar una vasoconstricción importante cuando se administra solo. Los efectos cardiovasculares resultantes de la dobutamina reflejan esta compleja farmacología. La dobutamina tiene una acción inotrópica positiva causada por el isómero con predominio de la actividad del betarreceptor. Tiene un efecto inotrópico relativamente mayor que cronotrópico, comparado con el isoproterenol. La activación de los receptores α_1 probablemente explica por qué la resistencia periférica no disminuye significativamente.

Los agentes selectivos β_2 (p. ej., figura 9-8) han alcanzado un lugar importante en el tratamiento del asma y se analizan en el capítulo 20.

Simpaticomiméticos de acción mixta

La **efedrina** existe en varias plantas y se ha utilizado en China durante más de 2 000 años; se introdujo en la medicina occidental en 1924 como el primer fármaco simpaticomimético activo por vía oral. Se encuentra en el ma huang, un popular medicamento con base en hierbas (véase capítulo 64). El ma huang contiene múltiples

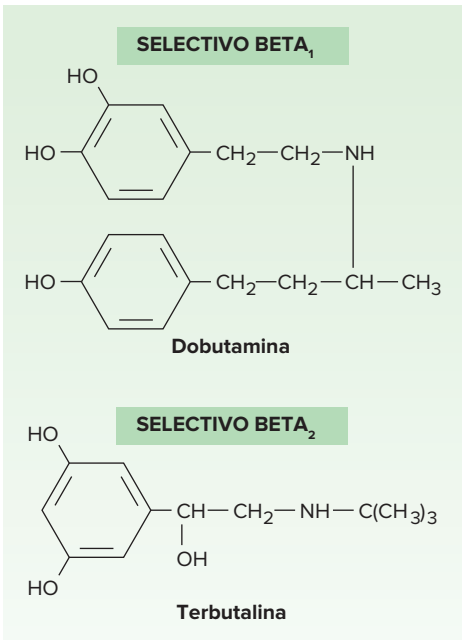


FIGURA 9-8 Ejemplos de agonistas selectivos β_1 y β_2.

alcaloides similares a la efedrina, además de la efedrina. Debido a que la efedrina es una fenilisopropilamina no catecol (figura 9-5), tiene alta biodisponibilidad y una duración relativamente larga de horas de acción, en lugar de minutos. Como con muchas otras fenilisopropilaminas, una fracción significativa del medicamento se excreta sin cambios en la orina. Como es una base débil, su excreción puede acelerarse por la acidificación de la orina.

La efedrina no se ha estudiado extensamente en humanos a pesar de su larga historia de uso. Su capacidad para activar los betarreceptores probablemente explica su uso más temprano en el asma. Debido a que logra el acceso al SNC, es un estimulante suave. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) ha prohibido la venta de suplementos dietéticos que contienen efedra debido a problemas de seguridad. La **pseudoefedrina**, uno de los cuatro enantiómeros de efedrina, ha estado disponible sin receta médica, como componente de muchas mezclas descongestivas. Sin embargo, el uso de la pseudoefedrina como precursor en la fabricación ilícita de la metanfetamina ha llevado a restricciones en su venta.

SIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Como se señaló anteriormente, los simpaticomiméticos de acción indirecta pueden tener uno de dos mecanismos diferentes (figura 9-3). Primero, pueden ingresar a la terminación simpática del nervio y desplazar el transmisor de catecolamina almacenada. Tales fármacos se han denominado similares a las anfetaminas o "desplazadores". Segundo, pueden inhibir la recaptación del transmisor liberado al interferir con la acción del transportador de norepinefrina, NET.

A. Similar a la anfetamina

La **anfetamina** es una mezcla racémica de fenilisopropilamina (figura 9-5) que es importante principalmente por su uso y abuso como estimulante del SNC (véase capítulo 32). Farmacocinéticamente, es similar a la efedrina; sin embargo, la anfetamina ingresa al SNC aún más fácilmente, donde tiene marcados efectos estimulantes sobre el estado de ánimo y el estado de alerta, y un efecto depresivo sobre el apetito. Su isómero D es más potente que el isómero L. Las acciones de las anfetaminas están mediadas a través de la liberación de la norepinefrina y, hasta cierto punto, de la dopamina.

La **metanfetamina** (*N*-metilanfetamina) es muy similar a la anfetamina, con una proporción aún mayor de acciones centrales a periféricas. El **metilfenidato** es una variante de la anfetamina cuyos principales efectos farmacológicos y el potencial de abuso son similares a los de esta última. El metilfenidato puede ser efectivo en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (véase "Usos terapéuticos de fármacos simpaticomiméticos"). El **modafinilo** es un psicoestimulante que difiere de la anfetamina en estructura, perfil neuroquímico y efectos en el comportamiento. Su mecanismo de acción no se conoce completamente. Inhibe los transportadores de la norepinefrina y la dopamina, y aumenta las concentraciones sinápticas no sólo de la norepinefrina y la dopamina, sino también de la serotonina y el glutamato, mientras que disminuye los niveles del ácido γ-aminobutírico (GABA, *γ-aminobutyric acid*). Se usa principalmente para mejorar la vigilia en la narcolepsia y algunas otras afecciones. A menudo se asocia con aumentos en la presión arterial y la frecuencia cardiaca, aunque éstos generalmente son leves (véase "Usos terapéuticos de los simpaticomiméticos").

La **tiramina** (véase figura 6-5) es un subproducto normal del metabolismo de la tirosina en el cuerpo. Es un simpaticomimético indirecto, inductor de la liberación de las catecolaminas a partir de las neuronas noradrenérgicas. La tiramina puede producirse en altas concentraciones en alimentos ricos en proteínas, mediante la descarboxilación de la tirosina durante la fermentación (cuadro 9-5); sin embargo, normalmente es inactiva cuando se toma por vía oral, porque es metabolizada fácilmente por la MAO en el hígado (es decir, baja biodisponibilidad debido a un efecto de primer paso muy alto). En pacientes tratados con inhibidores de la MAO —particularmente inhibidores de la isoforma MAO-A—, el efecto simpaticomimético de la tiramina se puede intensificar en gran medida, lo que lleva a aumentos marcados en la presión arterial. Esto ocurre debido a la mayor biodisponibilidad de la tiramina y al aumento de las reservas neuronales de catecolaminas. Los pacientes que toman inhibidores de la MAO deben evitar los alimentos que contienen tiramina (queso curado, carnes curadas y alimentos encurtidos). Existen diferencias en los efectos de diversos inhibidores de la MAO sobre la biodisponibilidad de la tiramina, y los antagonistas enzimáticos reversibles o de isoformas específicas pueden ser más seguros (véanse capítulos 28 y 30).

B. Inhibidores de la recaptura de catecolaminas

Muchos inhibidores de los transportadores de amina para la norepinefrina, la dopamina y la serotonina se usan clínicamente. Aun-

CUADRO 9-5 Alimentos con fama de tener un alto contenido de tiramina u otros agentes simpaticomiméticos

Alimento	Contenido de tiramina de una porción promedio
Cerveza	4-45 mg
Frijoles en general, habas	Insignificante (pero contiene dopamina)
Queso, natural o curado	Nulo a 130 mg (especialmente alto en el queso Cheddar, Gruyère y Stilton)
Hígado de pollo	Nulo a 9 mg
Chocolate	Insignificante (pero contiene feniletilamina)
Salchicha fermentada (p. ej., el salame, el pepperoni, la salchicha de verano)	Nulo a 74 mg
Pescado ahumado o en escabeche (p. ej., el arenque en escabeche)	Nulo a 198 mg
Vino (tinto)	Nulo a 3 mg
Levadura (p. ej., los suplementos dietéticos de la levadura de la cerveza)	2-68 mg

Nota: En un paciente que toma un fármaco inhibidor irreversible de la monoamino oxidasa (MAO), 20-50 mg de tiramina en una comida puede aumentar la presión arterial significativamente (consúltese también el capítulo 30: "Agentes antidepresivos"). Nótese que sólo el queso, la salchicha, el pescado en escabeche y los suplementos de levadura contienen suficiente tiramina para ser consistentemente peligrosos. Esto no excluye la posibilidad de que algunas preparaciones de otros alimentos puedan contener cantidades significativamente mayores de tiramina que las cantidades promedio. Las cantidades aparecen en mg, acordes con una porción regular de comida.

que la especificidad no es absoluta, algunos son altamente selectivos para uno de los transportadores. Muchos antidepresivos, particularmente los antidepresivos tricíclicos más antiguos, pueden inhibir la recaptura de la norepinefrina y la serotonina en diferentes grados. Algunos antidepresivos de esta clase, en particular la imipramina, pueden inducir la hipotensión ortostática, presumiblemente por su efecto similar a la clonidina o por el bloqueo de receptores α_1, pero el mecanismo sigue sin estar claro.

La **atomoxetina** es un inhibidor selectivo del transportador de recaptura de la norepinefrina. Sus acciones, por tanto, están mediadas por la potenciación de los niveles de la norepinefrina en las sinapsis noradrenérgicas. Se usa en el tratamiento de los trastornos de déficit de atención (véase adelante). La **reboxetina** (en investigación en Estados Unidos) tiene características similares a la atomoxetina, pero se usa principalmente para el trastorno de depresión mayor. Debido a que los inhibidores de la recaptura potencian las acciones de la norepinefrina, existe preocupación acerca de su seguridad cardiovascular. La atomoxetina tiene sorprendentemente poco efecto cardiovascular, porque tiene un efecto similar a la clonidina en el SNC para disminuir el flujo simpático y al mismo tiempo potenciar los efectos de la norepinefrina en la periferia. Sin embargo, puede aumentar la presión arterial en algunos pacientes. La recaptura de norepinefrina es particularmente importante en el corazón, en especial durante la estimulación simpática, y esto explica por qué la atomoxetina y otros inhibidores de la recaptura de la norepinefrina pueden causar taquicardia ortostática. Los estudios farmacoepidemiológicos no han encontrado eventos cardiovasculares adversos significativos asociados con el uso de los inhibidores de la recaptura de la norepinefrina. Sin embargo, la **sibutramina**, un inhibidor de la recaptura de la serotonina y la norepinefrina utilizado como supresor del apetito, se retiró del mercado debido a su asociación con un pequeño aumento de los eventos cardiovasculares, incluidos las enfermedades cerebrovasculares, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. La **duloxetina** es un antidepresivo ampliamente utilizado con efectos inhibidores equilibrados de la recaptura de la serotonina y la norepinefrina (véase capítulo 30). No se ha reportado un aumento del riesgo cardiovascular con la duloxetina. La duloxetina y el **milnacipran**, otro bloqueador del transportador de la serotonina y la norepinefrina, están aprobados para el tratamiento del dolor en la fibromialgia (véase capítulo 30).

La **cocaína** es un anestésico local con una acción simpaticomimética periférica, que resulta de la inhibición de la recaptura del transmisor en las sinapsis noradrenérgicas (figura 9-3). Entra fácilmente en el SNC y produce un efecto psicológico similar a la anfetamina, que es de más corta duración y más intenso que el de la anfetamina. La principal acción de la cocaína en el SNC es inhibir la recaptura de la dopamina en las neuronas en los "centros del placer" del cerebro. Estas propiedades y el hecho de que se puede obtener un inicio de acción rápido cuando se fuma, se inhala o se inyecta, han convertido a la cocaína en un fármaco de abuso (véase capítulo 32). Es interesante que los ratones con bloqueo génico transportadores de la dopamina, todavía se autoadministren cocaína, lo que sugiere que la cocaína puede tener blancos farmacológicos adicionales.

Agonistas de la dopamina

La **levodopa**, que se convierte en dopamina en el cuerpo, y los **agonistas de la dopamina** con acciones centrales son de gran valor en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en la prolactinemia. Estos agentes se discuten en los capítulos 28 y 37.

El **fenoldopam** es un agonista de los receptores D_1 que selectivamente conduce a la vasodilatación periférica en algunos lechos vasculares. La indicación primaria para el fenoldopam está en el tratamiento intravenoso de la hipertensión severa (véase capítulo 11).

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

Aplicaciones cardiovasculares

De acuerdo con la función crítica del sistema nervioso simpático en el control de la presión arterial, un área principal de aplicación de los simpaticomiméticos es la de las afecciones cardiovasculares.

A. Tratamiento de la hipotensión aguda

La hipotensión aguda puede ocurrir en una variedad de entornos, como hemorragia grave, disminución del volumen sanguíneo, arritmias cardiacas, enfermedad neurológica o accidentes, reacciones adversas o sobredosis de medicamentos como fármacos antihipertensivos, e infección. Si se mantiene la perfusión cerebral, renal y cardiaca, la hipotensión en sí misma no suele requerir un tratamiento directo vigoroso. Por el contrario, generalmente el curso correcto de acción es colocar al paciente en la posición de decúbito y asegurar un volumen de líquido adecuado, mientras se determina y trata el problema primario. El uso de medicamentos simpaticomiméticos simplemente para elevar la presión arterial que no es una amenaza inmediata para el paciente, puede aumentar la morbilidad. Sin embargo, los simpaticomiméticos pueden ser necesarios en casos de hipotensión sostenida con evidencia de hipoperfusión tisular.

El **choque** es un síndrome cardiovascular agudo complejo que produce una reducción crítica en la perfusión de los tejidos vitales y una amplia gama de efectos sistémicos. El choque generalmente se asocia con la hipotensión, un estado mental alterado, la oliguria y la acidosis metabólica. Si no se trata, el choque generalmente progresa a un estado de deterioro refractario y la muerte. Las tres formas principales del choque son el séptico, el cardiogénico y el hipovolémico. El reemplazo de volumen y el tratamiento de la enfermedad subyacente son los pilares del tratamiento del choque. Si se necesitan vasopresores, se prefieren los agonistas adrenérgicos con actividad tanto α como β. La estimulación adrenérgica β pura aumenta el flujo sanguíneo, pero también incrementa el riesgo de isquemia miocárdica. La estimulación adrenérgica α pura aumenta el tono vascular y la presión arterial, pero también puede disminuir el gasto cardiaco y perjudicar el flujo sanguíneo del tejido. La norepinefrina proporciona un equilibrio aceptable y se considera el vasopresor de primera elección: tiene predominantemente propiedades adrenérgicas α, pero sus modestos efectos adrenérgicos β ayudan a mantener el gasto cardiaco. La administración generalmente da como resultado un aumento clínicamente significativo de la presión arterial media, con pocos cambios en la frecuencia cardiaca o el gasto cardiaco. La dopamina no tiene ninguna ventaja sobre la norepinefrina porque se asocia con una mayor incidencia de las arritmias y la mortalidad. Sin embargo, la dobutamina es posiblemente el agente inotrópico de elección cuando se necesita un aumento del gasto cardiaco.

B. Hipotensión ortostática crónica

Al levantarse, las fuerzas gravitacionales inducen la acumulación venosa, lo que resulta en una disminución del retorno venoso. Normalmente, una disminución en la presión arterial se previene mediante la activación simpática refleja con el aumento del ritmo car-

diaco y la vasoconstricción arterial y venosa periférica. La alteración de los reflejos autónomos que regulan la presión arterial puede conducir a una hipotensión ortostática crónica. Esto ocurre más a menudo, debido a medicamentos que pueden interferir con la función autónoma (p. ej., la imipramina y otros antidepresivos tricíclicos, alfabloqueadores para el tratamiento de la retención de la orina y los diuréticos), la diabetes y otras enfermedades que causan neuropatías periféricas autónomas y, con menor frecuencia, trastornos degenerativos primarios del sistema nervioso autónomo, como en el caso de estudio descrito al principio del capítulo.

El incremento de la resistencia periférica es una de las estrategias para tratar la hipotensión ortostática crónica, y los fármacos que activan los alfarreceptores pueden utilizarse para este propósito. La midodrina, un agonista α_1 activo por vía oral, se utiliza con frecuencia para esta indicación. Pueden probarse otros simpaticomiméticos, como la efedrina oral o la fenilefrina. Un nuevo enfoque para tratar la hipotensión ortostática es la **droxidopa**, una molécula sintética (*L-treo-dihidrofenilserina*, L-DOPS, *L-threo-dihydrophenylserine*) que ha sido aprobada por la FDA para tratar la hipotensión ortostática neurogénica. Es un profármaco que se convierte en norepinefrina por la L-aminoácido descarboxilasa aromática (dopa-descarboxilasa), la enzima que convierte la L-dopa en dopamina.

C. Aplicaciones cardiacas

La **epinefrina** se usa durante la reanimación de un **paro cardiaco**. La evidencia actual indica que mejora la posibilidad de regresar a la circulación espontánea, pero está menos claro que mejora la supervivencia, o los resultados neurológicos a largo plazo, y ésta es un área de investigación activa.

La **dobutamina** se usa como una **prueba** farmacológica **de estrés cardiaco**. La dobutamina incrementa la contractilidad del miocardio y promueve la vasodilatación coronaria y sistémica. Estas acciones conducen a un aumento del ritmo cardiaco y del trabajo del miocardio, y pueden revelar áreas de isquemia en el miocardio, que se detectan mediante un ecocardiograma o técnicas de medicina nuclear. Por tanto, la dobutamina puede usarse en pacientes que no pueden hacer ejercicio durante la prueba de estrés.

D. Inducción de vasoconstricción local

La reducción del flujo sanguíneo local o regional es deseable para lograr la hemostasia durante la cirugía, para reducir la difusión de los anestésicos locales fuera del sitio de administración y para reducir la congestión de la membrana mucosa. En cada caso, se desea la activación del alfarreceptor, y la elección del agente depende de la eficacia máxima requerida, la duración de acción deseada y la vía de administración.

La hemostasia farmacológica efectiva a menudo es necesaria para la cirugía facial, oral y nasofaríngea. La epinefrina generalmente se aplica por vía tópica en paquetes nasales (para la epistaxis) o en una cuerda gingival (para la gingivectomía). La cocaína todavía se usa a veces para la cirugía nasofaríngea porque combina un efecto hemostático con la anestesia local.

La combinación de agonistas α con algunos anestésicos locales prolonga en gran medida su duración de acción; por tanto, se pueden reducir la dosis total del anestésico local (y la probabilidad de toxicidad sistémica).

La epinefrina, 1:200 000, es el agente preferido para esta aplicación. Los efectos sistémicos en el corazón y la vasculatura periférica pueden ocurrir incluso con la administración local de medicamentos, pero generalmente son mínimos. El uso de la epinefrina con la anestesia local de los lechos vasculares acrales (dedos, nariz y orejas) no se recomienda, por temor a la necrosis isquémica. Los estudios recientes sugieren que puede usarse (con precaución) para esta indicación.

Los agonistas α se pueden usar por vía tópica como descongestionantes de la membrana mucosa, para reducir las molestias de la rinitis alérgica o el resfriado común al disminuir el volumen de la mucosa nasal. Estos efectos son probablemente mediados por los receptores α_1. Desafortunadamente, la hiperemia de rebote puede seguir al uso de estos agentes, y el uso tópico repetido de altas concentraciones del fármaco puede provocar cambios isquémicos en las membranas mucosas, probablemente como resultado de la vasoconstricción de las arterias nutrientes. La constricción de estos últimos vasos puede implicar la activación de los receptores α_2, y la fenilefrina o la oximetazolina de acción más prolongada a menudo se usan en los descongestivos nasales de venta sin receta médica. La administración oral de agentes como la efedrina o uno de sus isómeros, la pseudoefedrina, puede lograr una mayor duración de la acción, a expensas de concentraciones locales mucho más bajas y un mayor potencial de efectos cardiacos y del SNC.

Aplicaciones pulmonares

Uno de los usos más importantes de los medicamentos simpaticomiméticos es en la terapia del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*, que se analiza con más detalle en el capítulo 20). Los fármacos β_2 selectivos (el albuterol, el metaproterenol y la terbutalina) se utilizan con este fin para reducir los efectos adversos que se asociarían con la estimulación de β_1. Las preparaciones de acción corta pueden usarse sólo de forma transitoria para el tratamiento agudo de los síntomas del asma. Para el tratamiento del asma crónica en adultos, los agonistas β_2 de acción prolongada, sólo deben usarse en combinación con esteroides porque su uso en la monoterapia se ha asociado con el incremento de la mortalidad. Los agonistas β_2 de acción prolongada también se usan en pacientes con COPD. El **indacaterol**, el **olodaterol** y el **vilanterol**, nuevos agonistas β_2 ultraprolongados, han sido aprobados por la FDA para su uso una vez al día en la COPD. Actualmente, los medicamentos no selectivos se usan con poca frecuencia, porque es probable que tengan más efectos adversos que los medicamentos selectivos.

Anafilaxia

El choque anafiláctico y las reacciones relacionadas inmediatas (tipo I) mediadas por la IgE afectan tanto al sistema respiratorio como al cardiovascular. El síndrome de broncoespasmo, congestión de la membrana mucosa, angioedema e hipotensión severa suele responder rápidamente a la administración parenteral de la **epinefrina**, 0.3-0.5 mg (0.3-0.5 mL de una solución de epinefrina 1:1 000). La inyección intramuscular puede ser la vía de administración preferida, ya que el flujo sanguíneo de la piel (y por tanto, la absorción sistémica del fármaco por la inyección subcutánea) es impredecible en pacientes hipotensos. En algunos pacientes con deterioro de la función cardiovascular puede ser necesaria la inyección intravenosa de la epinefrina. Su uso para la anafilaxia precede a la era de los ensayos clínicos controlados, pero la amplia experiencia clínica y experimental respalda su empleo como agente de elección. La epinefrina activa los receptores α, β_1 y β_2, todos los cuales pueden ser importantes para revertir los procesos fisiopatológicos subyacentes a la anafilaxia. Se recomienda que los pacientes con riesgo de anafilaxia porten epinefrina en un autoinyector (EpiPen, Auvi-Q) para la autoadministración. Los recientes

aumentos de precios extorsivos en el costo del EpiPen en Estados Unidos han elevado los temores de que los altos costos limiten el acceso a este medicamento.

Aplicaciones oftálmicas

La fenilefrina es un agente midriático efectivo usado frecuentemente para facilitar el examen de la retina. También es un descongestivo útil para la hiperemia alérgica menor y la picazón de las membranas conjuntivales. Los simpaticomiméticos administrados como gotas oftálmicas también son útiles para localizar la lesión en el síndrome de Horner (véase recuadro: "Una aplicación de farmacología básica a un problema clínico").

El glaucoma responde a una variedad de medicamentos simpaticomiméticos y simpaticoplégicos (véase recuadro: "El tratamiento del glaucoma", en capítulo 10). Tanto los agonistas selectivos α_2 (la **apraclonidina** y la **brimonidina**) como los agentes betabloqueadores (el timolol y otros) son terapias tópicas comunes para el glaucoma.

Aplicaciones genitourinarias

Como se expresó anteriormente, los agentes selectivos de β_2 (p. ej., la **terbutalina**) relajan el útero de la embarazada. En el pasado, estos agentes se usaban para suprimir el parto prematuro. Sin embargo, un metaanálisis de ensayos más antiguos y un estudio aleatorizado sugieren que el tratamiento con agonistas β no tiene un beneficio significativo en la mortalidad infantil perinatal y puede aumentar la morbilidad materna.

Aplicaciones en el sistema nervioso central

Las anfetaminas tienen un efecto elevador del estado de ánimo (euforizante); este efecto es la base del abuso generalizado de este grupo de fármacos (véase capítulo 32). Las anfetaminas también tienen una acción de alerta, de aplazamiento del sueño que se manifiesta por una mejor atención a las tareas repetitivas, y por la aceleración y desincronización del electroencefalograma. Una aplicación terapéutica de este efecto es en el tratamiento de la narcolepsia. El **modafinilo**, un nuevo sustituto de la anfetamina, está aprobado para su uso en la narcolepsia, y se dice que tiene menos desventajas (cambios de humor excesivos, insomnio y potencial de abuso) que la anfetamina en esta enfermedad. Las anfetaminas tienen efectos supresores del apetito, pero no hay evidencia de que se pueda lograr una mejoría a largo plazo en el control del peso con las anfetaminas solas, especialmente cuando se administran durante un ciclo relativamente corto. Una última aplicación de los simpaticomiméticos que activan el SNC es en el **trastorno por déficit de atención con hiperactividad** (**ADHD**, *attention deficit hyperactivity disorder*), un síndrome conductual que consiste en una capacidad de atención corta, comportamiento físico hipercinético y problemas de aprendizaje. Algunos pacientes con este síndrome responden bien a bajas dosis de **metilfenidato** y agentes relacionados. Las formulaciones de liberación prolongada de metilfenidato pueden simplificar los regímenes de dosificación y aumentar la adherencia a la terapia, especialmente en niños en edad escolar. Las preparaciones de liberación lenta o continua de los agonistas de α_2 clonidina y la guanfacina también son efectivas en niños con ADHD. El inhibidor de la recaptación de la norepinefrina, la **atomoxetina**, se usa a veces en el ADHD. Los ensayos clínicos sugieren que el modafinilo también puede ser útil en el ADHD, pero debido a que no se ha definido el perfil de seguridad en los niños, no ha obtenido la aprobación de la FDA para esta indicación.

Usos terapéuticos adicionales

Aunque el uso principal del agonista α_2 **clonidina** es en el tratamiento de la hipertensión (véase capítulo 11), se ha encontrado que el fármaco tiene eficacia en el tratamiento de la diarrea en diabéticos con neuropatía autónoma, tal vez debido a su capacidad para mejorar la absorción de sal y agua del intestino. Además, la clonidina tiene eficacia en la disminución del ansia en los narcóticos y el alcohol durante la abstinencia, y puede facilitar el cese del consumo de cigarrillos. La clonidina también se ha utilizado para reducir los sofocos de la menopausia y se usa de forma experimental para aminorar la inestabilidad hemodinámica durante la anestesia general. La **dexmedetomidina** es un agonista α_2 utilizado para la sedación en circunstancias de cuidados intensivos y durante la anestesia (véase capítulo 25). Elimina la respuesta simpática a la cirugía, que puede ser beneficiosa en algunas situaciones. Disminuye los requerimientos de opiáceos para el control del dolor y no deprime la ventilación. La clonidina también se usa a veces como premedicación antes de la anestesia. La **tizanidina** es un agonista α_2 estrechamente relacionado con la clonidina que se usa como "relajante muscular central" (véase capítulo 27), pero muchos médicos desconocen sus acciones cardiovasculares, lo que puede ocasionar efectos adversos imprevistos.

Una aplicación de farmacología básica a un problema clínico

El síndrome de Horner es una afección —generalmente unilateral— que resulta de la interrupción de los nervios simpáticos a la cara. Los efectos incluyen la vasodilatación, la ptosis, la miosis y la pérdida de sudoración en el lado afectado. El síndrome puede ser causado por una lesión preganglionar o posganglionar, y el conocimiento de la ubicación de la lesión (preganglionar o posganglionar) ayuda a determinar la terapia óptima.

Una lesión localizada en un nervio provoca la degeneración de la porción distal de esa fibra y la pérdida del contenido del transmisor de la terminación nerviosa degenerada —sin afectar las neuronas inervadas por la fibra—. Por tanto, una lesión preganglionar deja intacta la neurona adrenérgica posganglionar, mientras que una lesión posganglionar da como resultado la degeneración de las terminaciones nerviosas adrenérgicas y la pérdida de las catecolaminas almacenadas en ellas. Debido a que los simpaticomiméticos de acción indirecta requieren reservas normales de catecolaminas, tales medicamentos pueden usarse para evaluar la presencia de terminaciones nerviosas adrenérgicas normales. El iris, debido a que es fácilmente visible y sensible a los simpaticomiméticos tópicos, es un tejido de ensayo conveniente para el paciente.

Si la lesión del síndrome de Horner es posganglionica, los simpaticomiméticos de acción indirecta (p. ej., la cocaína, la hidroxianfetamina) no dilatará la pupila constreñida anormalmente porque las catecolaminas se han perdido de las terminaciones nerviosas en el iris. Por el contrario, la pupila se dilata en respuesta a la fenilefrina, que actúa directamente sobre los alfarreceptores en el músculo liso del iris. Un paciente con una lesión preganglionar, por otro lado, muestra una respuesta normal a ambos fármacos, ya que las fibras posganglionares y sus reservas de catecolaminas permanecen intactas en esta situación.

RESUMEN Fármacos simpaticomiméticos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
AGONISTAS α_1				
• Midodrina	Activa la fosfolipasa C, lo que resulta en un aumento del calcio intracelular y la vasoconstricción	Contracción del músculo liso vascular que aumenta la presión arterial (BP)	Hipotensión ortostática	Oral • profármaco convertido en fármaco activo con un efecto máximo de 1 h • *Toxicidad:* hipertensión supina, piloerección (piel de gallina) y retención urinaria
• *Fenilefrina: puede usarse IV para el mantenimiento a corto plazo de la BP en la hipotensión aguda e intranasalmente para producir la vasoconstricción local como un descongestivo*				
AGONISTAS α_2				
• Clonidina	Inhibe la adenil ciclasa e interactúa con otras vías intracelulares	La vasoconstricción está enmascarada por el efecto simpaticolítico central, que baja la BP	Hipertensión	Oral • transdérmico • efecto máximo 1-3 h • $t_{1/2}$ de fármaco oral ~12 h • produce sequedad bucal y sedación
• *Alfametildopa, guanfacina y guanabenz: también se usan como simpaticolíticos centrales*				
• *Dexmedetomidina: efectos sedantes prominentes y utilizados en anestesia*				
• *Tizanidina: se usa como un relajante muscular*				
• *Apraclonidina y brimonidina: usado tópicamente en el glaucoma para reducir la presión intraocular*				
AGONISTAS β_1				
• Dobutamina[1]	Activa la adenil ciclasa, aumentando la contractilidad miocárdica	Efecto inotrópico positivo	Choque cardiogénico, insuficiencia cardiaca aguda	IV • requiere ajuste de la dosis para el efecto deseado
AGONISTAS β_2				
• Albuterol	Activa la adenil ciclasa	Dilatación del músculo liso bronquial	Asma	Inhalación • duración 4-6 h • *Toxicidad:* temblor, taquicardia
• *Véanse otros agonistas β_2 en capítulo 20*				
AGONISTAS β_3				
• Mirabegron	Activa la adenil ciclasa	Reduce el tono de la vejiga	Urgencia urinaria	Oral • duración 50 h • *Toxicidad:* posible hipertensión
AGONISTAS DE LA DOPAMINA				
Agonistas D_1				
• Fenoldopam	Activa la adenil ciclasa	Relajación del músculo liso vascular	Emergencia hipertensiva	Requiere dosis de ajuste para el efecto deseado
Agonistas D_2				
• Bromocriptina	Inhibe la adenil ciclasa e interactúa con otras vías intracelulares	Imita las acciones de la dopamina en el SNC	Enfermedad de Parkinson, prolactinemia	Oral • *Toxicidad:* náusea, dolor de cabeza, hipotensión ortostática
• *Véanse otros agonistas D_2 en capítulos 28 y 37*				

[1] *La dobutamina tiene otras acciones además del efecto agonista β_1. Véase texto para más detalles.*

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Epinefrina	Genérico, cloruro de epinefrina, nebulizador espray inhalador de Primatene, de Bronkaid, EpiPen, Auvi-Q
Anfetamina, mezcla racémica	Genérico
Mezclas de sulfato de anfetamina, aspartato de anfetamina, sulfato de dextroanfetamina y sacarato de dextroanfetamina 1:1:1:1	Adderall
Apraclonidina	Iopidina
Armodafinilo	Nuvigil
Brimonidina	Alphagan
Dexmedetomidina	Precedex
Dexmetilfenidato	Focalin
Dextroanfetamina	Genérico, Dexedrine
Dobutamina	Genérico, Dobutrex
Dopamina	Genérico, Intropin
Droxidopa	Northera
Efedrina	Genérico
Fenoldopam	Corlopam
Hidroxianfetamina	Paremyd (incluye 0.25% tropicamida)
Isoproterenol	Genérico, Isuprel
Metaraminol	Aramine
Metanfetamina	Desoxyn
Metilfenidato	Genérico, Ritalin, Ritalin-SR
Midodrina	ProAmatine
Mirabegron	Myrbetriq
Modafinilo	Provigil
Nafazolina	Genérico, Privina
Norepinefrina	Genérico, Levophed
Olodaterol	Striverdi respimat
Oximetazolina	Genérico, Afrin, Neo-Sinefrina de 12 horas, Visine LR
Fenilefrina	Genérico, Neo-Sinefrina
Pseudoefedrina	Genérico, Sudafed
Tetrahidrozolina	Genérico, Visine
Tizanidina	Zanaflex
Xilometazolina	Genérico, Otrivin

* Los agonistas α_2 utilizados en la hipertensión se enumeran en el capítulo 11. Los agonistas β_2 utilizados en el asma se refieren en el capítulo 20. Los inhibidores del transportador de la norepinefrina se detallan en el capítulo 30.

REFERENCIAS

Callaway CW. Epinephrine for cardiac arrest. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:36.

Cotecchia S. The α_1-adrenergic receptors: Diversity of signaling networks and regulation. *J Recept Signal Transduct Res* 2010;30:410.

DeWire SM, Violin JD. Biased ligands for better cardiovascular drugs: Dissecting G-protein-coupled receptor pharmacology. *Circ Res* 2011;109:205.

Gurevich EV, *et al*. G-protein-coupled receptor kinases: More than just kinases and not only for GPCRs. *Pharmacol Ther* 2012;133:40.

Hawrylyshyn KA, *et al*. Update on human alpha1-adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:449.

Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:847.

Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR. Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice: Recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2004;47:1117.

Insel PA. β(2)-Adrenergic receptor polymorphisms and signaling: Do variants influence the "memory" of receptor activation? *Sci Signal* 2011;4:pe37.

Johnson JA, Liggett SB. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: Clinical implications and future directions. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:366.

Johnson M. Molecular mechanisms of β2-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:18.

Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Transduction of receptor signals by beta-arrestins. *Science* 2005;308:512.

Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinilo: A review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477.

Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: Distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther* 2004;101:65.

Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM. The functional significance of genetic variation within the beta-adrenoceptor. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:235.

Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S402.

Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726.

Whalen EJ, Rajagopal S, Lefkowitz RJ. Therapeutic potential of β-arrestin- and G protein-biased agonists. *Trends Mol Med* 2011;17:126.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El cuadro clínico es el de la falla autónoma. El mejor indicador de esto es la profunda caída en la presión arterial ortostática, sin un aumento compensatorio adecuado en la frecuencia cardiaca. La falla autónoma pura es un trastorno neurodegenerativo que afecta selectivamente a las fibras periféricas autónomas. La presión arterial de los pacientes depende críticamente de cualquier tono simpático residual que tengan, de ahí el empeoramiento sintomático de la hipotensión ortostática, que se produjo cuando a este paciente se le administró el alfabloqueador tamsulosina. Por el contrario, estos pacientes son hipersensibles a los efectos en la presión de los agonistas α y otros simpaticomiméticos. Por ejemplo, el agonista α midodrina puede aumentar la presión arterial significativamente a dosis, que no tienen ningún efecto en sujetos normales y pueden usarse para tratar su hipotensión ortostática. Se debe tener precaución en el uso de los fármacos simpaticomiméticos (incluidos agentes de venta libre) y los simpaticolíticos.

CAPÍTULO

10 Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos

David Robertson MD e Italo Biaggioni, MD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 38 años ha estado experimentando palpitaciones y dolores de cabeza. Él gozó de buena salud hasta hace un año cuando comenzaron los periodos de latido rápido. Éstos se volvieron más severos y eventualmente fueron acompañados por dolores de cabeza palpitantes y sudor. El examen físico reveló una presión arterial de 150/90 mm Hg y una frecuencia cardiaca de 88 bpm. Durante el examen físico, la palpación del abdomen provocó un episodio repentino y típico, con un aumento de la presión arterial a 210/120 mm Hg, frecuencia cardiaca de 122 bpm, sudoración profusa y palidez facial. Esto fue acompañado por un fuerte dolor de cabeza. ¿Cuál es la causa probable de sus episodios? ¿Qué causó que la presión arterial y la frecuencia cardiaca subieran tanto durante el examen? ¿Qué tratamientos pueden ayudar a este paciente?

Las catecolaminas desempeñan un papel en muchas respuestas fisiológicas y fisiopatológicas, como se describe en el capítulo 9. Los fármacos que bloquean sus receptores tienen, por tanto, efectos importantes, algunos de los cuales tienen un gran valor clínico. Estos efectos varían drásticamente de acuerdo con la selectividad del fármaco para los receptores α y β. La clasificación de los receptores adrenérgicos en los subtipos α_1, α_2 y β, y los efectos de la activación de estos receptores se analizan en los capítulos 6 y 9. El bloqueo de los receptores periféricos de dopamina es de importancia clínica limitada en la actualidad. Por el contrario, el bloqueo de los receptores de dopamina del sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*) es muy importante; los medicamentos que actúan sobre estos receptores se analizan en los capítulos 21 y 29. Este capítulo trata sobre los fármacos antagonistas farmacológicos cuyo efecto principal es ocupar receptores α_1, α_2 o β fuera del SNC y prevenir su activación por catecolaminas y agonistas relacionados.

Para la investigación farmacológica, los fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 han sido muy útiles en la exploración experimental de la función autonómica. En la terapéutica clínica, los α antagonistas no selectivos se usan en el tratamiento del feocromocitoma (tumores que secretan catecolaminas), y los antagonistas selectivos α_1 se usan en la hipertensión primaria y la hiperplasia prostática benigna. Los fármacos antagonistas del beta-rreceptor son útiles en una variedad mucho más amplia de condiciones clínicas y están firmemente establecidos en el tratamiento de la hipertensión, la cardiopatía isquémica, las arritmias, los trastornos endocrinológicos y neurológicos, el glaucoma y otras afecciones.

* Los autores agradecen al Dr. Randy Blakely por sus útiles comentarios, al Dr. Brett English por mejorar las tablas y a nuestros alumnos de Vanderbilt por su asesoramiento sobre la claridad conceptual.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA

Mecanismo de acción

Los antagonistas de los receptores alfa pueden ser reversibles o irreversibles en su interacción con estos receptores. Los antagonistas reversibles se disocian de los receptores y el bloqueo puede superarse con concentraciones suficientemente altas de agonistas; los fármacos irreversibles no se disocian y no se pueden superar. La fentolamina y la prazosina (figura 10-1) son ejemplos de antagonistas reversibles. Estos fármacos y el labetalol —fármacos utilizados sobre todo por sus efectos antihipertensivos— así como varios derivados de ergot (véase capítulo 16) también son antagonistas adrenérgicos α reversibles o agonistas parciales.

La fenoxibenzamina forma un intermediario reactivo de etilenimonio (figura 10-1) que se une covalentemente a los receptores α, lo que produce un bloqueo irreversible. La figura 10-2 ilustra los efectos de un fármaco reversible en comparación con los de un agente irreversible.

Como se discutió en los capítulos 1 y 2, la duración de la acción de un antagonista reversible depende en gran medida de la semivi-

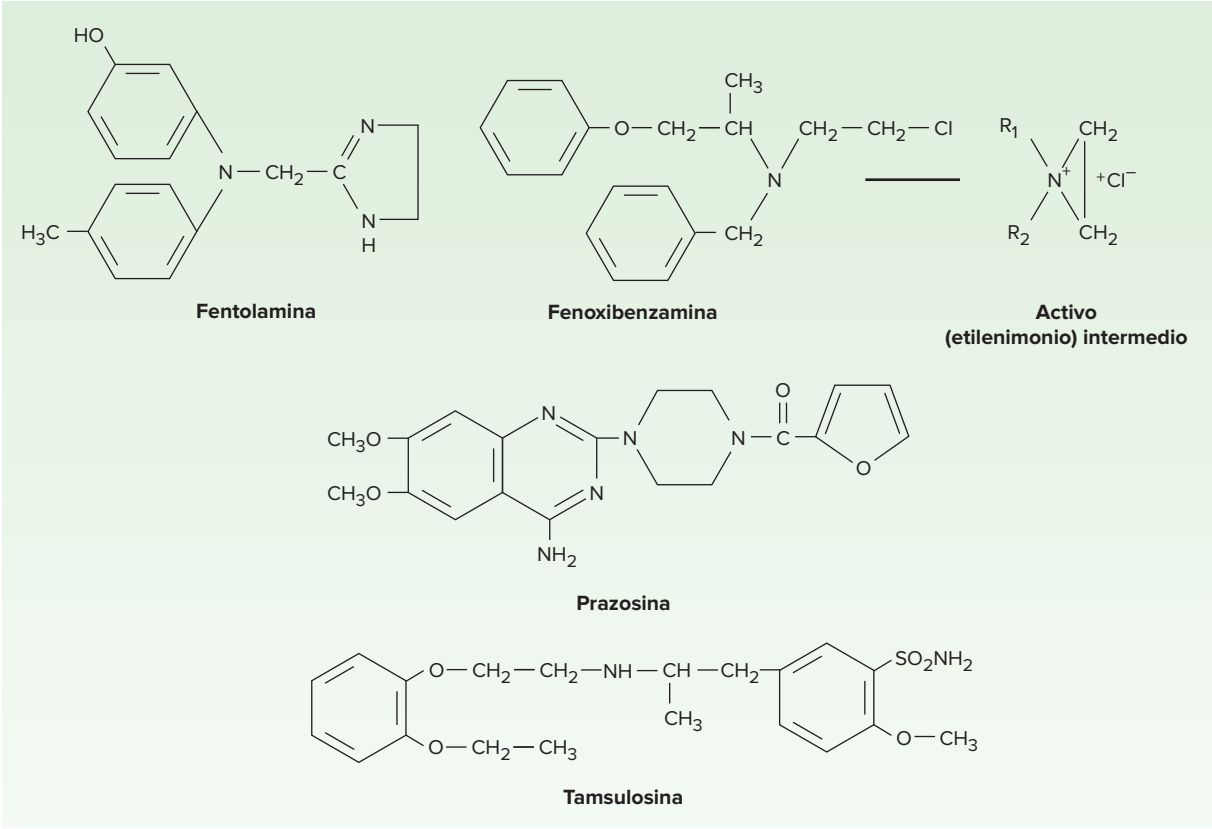


FIGURA 10-1 Estructura de varios fármacos bloqueadores de α receptores.

da del fármaco en el cuerpo y la velocidad a la que se disocia de su receptor: cuanto más corta es la semivida del fármaco en el cuerpo, menos tiempo toma para que los efectos del medicamento se disipen. Por el contrario, los efectos de un antagonista irreversible pueden persistir mucho después de que el fármaco haya sido eliminado del plasma. En el caso de la fenoxibenzamina, la restauración de la respuesta tisular después del bloqueo extenso de los receptores α depende de la síntesis de nuevos receptores, lo que puede llevar varios días. La tasa de retorno de la capacidad de respuesta del receptor α_1 adrenérgico puede ser en particular importante en pacientes que tienen un evento cardiovascular repentino o que se convierten candidatos para una cirugía urgente.

Efectos farmacológicos

A. Efectos cardiovasculares

Debido a que el tono arteriolar y venoso está determinado en gran medida por los receptores α en el músculo liso vascular, los fármacos antagonistas de los receptores α disminuyen la resistencia vascular periférica y la presión arterial (figura 10-3). Estos medicamentos pueden prevenir los efectos presores de las dosis habituales de agonistas α; de hecho, en el caso de agonistas con efectos tanto α como β_2 (p. ej., la epinefrina), el antagonismo del receptor α selectivo puede convertir una respuesta presora a una depresora (figura 10-3). Este cambio en la respuesta se llama **reversión de epinefrina**; esto ilustra cómo la activación de los receptores α y β en la vasculatura puede conducir a respuestas opuestas. Los antagonistas del alfarreceptor a menudo causan hipotensión ortostática y taquicardia refleja; los bloqueadores no selectivos ($\alpha_1 = \alpha_2$, cuadro 10-1) por lo general causan taquicardia significativa si la presión arterial se reduce por debajo de lo normal. La hipotensión ortostática se debe al antagonismo de la estimulación del sistema nervioso simpático de los receptores α_1 en el músculo liso vascular; la contracción de las venas es un componente importante de la capacidad normal para mantener la presión arterial en posición vertical, ya que disminuye la acumulación venosa en la periferia. La constricción de las arteriolas en las piernas también contribuye a la respuesta ortostática normal. La taquicardia se puede hacer más notable con agentes que bloquean los receptores α_2 presinápticos en el corazón, ya que la liberación aumentada de la norepinefrina estimulará aún más los β receptores en el corazón.

B. Otros efectos

El bloqueo de los receptores α en otros tejidos provoca miosis (pupilas pequeñas) y congestión nasal. Los receptores alfa$_1$ se expresan en la base de la vejiga y la próstata, y su bloqueo disminuye la resistencia al flujo de orina. Los bloqueadores alfa, por tanto, se usan en la terapéutica para el tratamiento de la retención urinaria debido a la hiperplasia prostática (véase más abajo). Los agentes individuales pueden tener otros efectos importantes además del antagonismo de los receptores α (véase más abajo).

AGENTES ESPECÍFICOS

La **fenoxibenzamina** se une de forma covalente a los receptores α, causando un bloqueo irreversible de larga duración (14-48 horas o más). Es algo selectiva para los receptores α_1 pero menos que la prazosina (cuadro 10-1). El fármaco también inhibe la recaptura de la norepinefrina liberada por los terminales nerviosos adrenérgicos presinápticos. La fenoxibenzamina bloquea los receptores de hista-

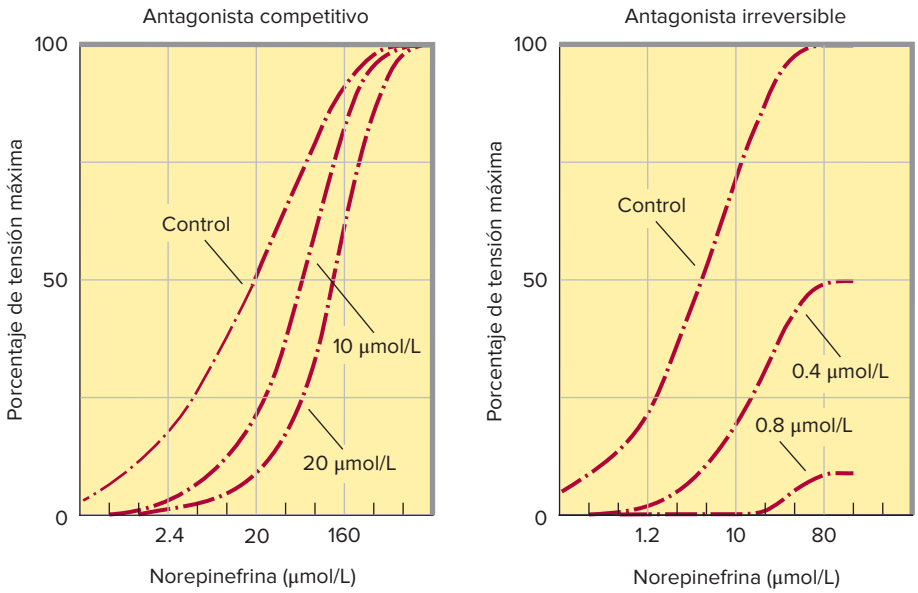


FIGURA 10-2 Curvas de dosis-respuesta a la norepinefrina en presencia de dos fármacos diferentes que bloquean los adrenorreceptores α. La tensión producida en tiras aisladas de un bazo de gato, un tejido rico en receptores α, se midió en respuesta a dosis graduales de norepinefrina. **Izquierda:** la tolazolina, un bloqueador reversible, desplazó la curva hacia la derecha sin disminuir la respuesta máxima cuando se presentó en concentraciones de 10 y 20 µmol/L. **Derecha:** la dibenamina, un análogo de la fenoxibenzamina e irreversible en su acción, redujo la respuesta máxima alcanzable en ambas concentraciones examinadas. (Adaptada, con autorización, de Bickerton RK. The response of isolated strips of cat spleen to sympathomimetic drugs and their antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1963;142:99.)

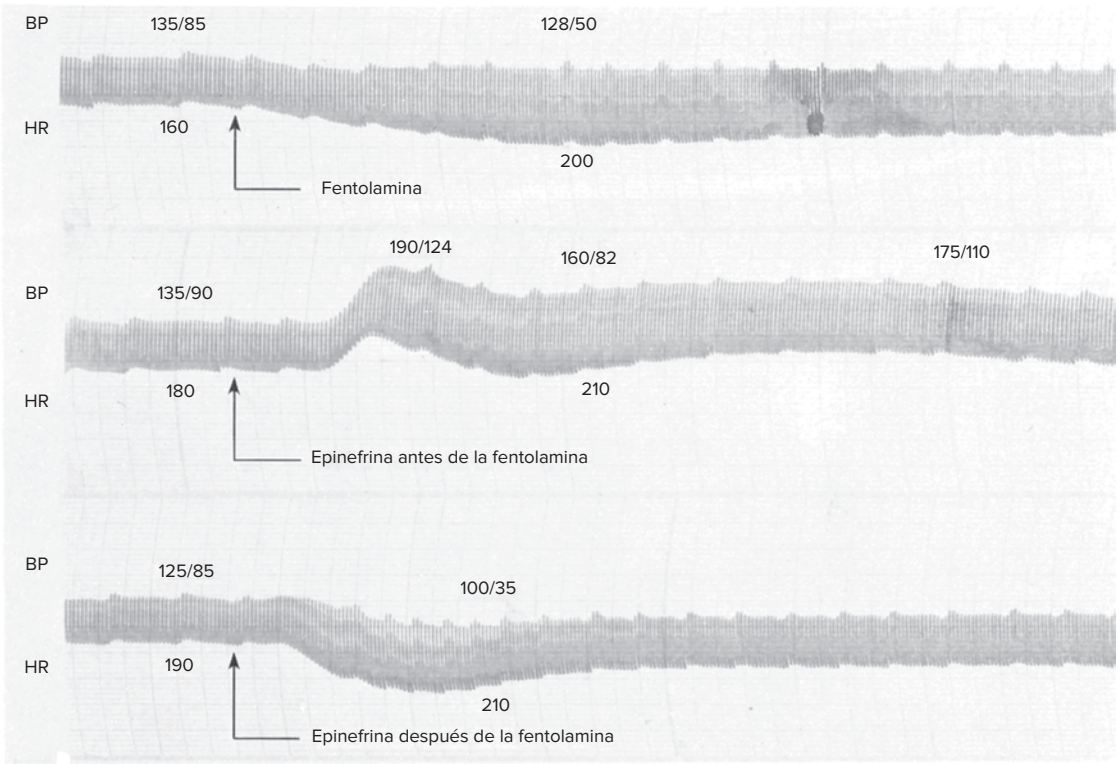


FIGURA 10-3 **Arriba:** Efectos de la fentolamina, un fármaco que bloquea los receptores α, sobre la presión arterial en un perro anestesiado. La reversión de la epinefrina se demuestra mediante trazados que muestran la respuesta a la epinefrina antes (**medio**) y después (**abajo**) de la fentolamina. Todos los medicamentos fueron administrados por vía intravenosa. BP: presión arterial (*blood pressure*); HR: frecuencia cardiaca (*heart rate*).

CUADRO 10-1 Selectividad relativa de antagonistas para receptores adrenérgicos

Fármacos	Afinidad del receptor
Alfaantagonistas	
Prazosina, terazosina, doxazosina	$\alpha_1 >>>> \alpha_2$
Fenoxibenzamina	$\alpha_1 > \alpha_2$
Fentolamina	$\alpha_1 = \alpha_2$
Yohimbina, tolazolina	$\alpha_2 >> \alpha_1$
Antagonistas mixtos	
Labetalol, carvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
Betaantagonistas	
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, nebivolol	$\beta_1 >>> \beta_2$
Propranolol, carteolol, nadolol, penbutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamina	$\beta_2 >>> \beta_1$

mina (H_1), acetilcolina y serotonina, así como los receptores α (véase capítulo 16).

Las acciones farmacológicas de la fenoxibenzamina están relacionadas sobre todo con el antagonismo de los eventos mediados por el receptor α. El efecto más significativo es la atenuación de la vasoconstricción inducida por catecolaminas. Mientras que la fenoxibenzamina causa una caída relativamente pequeña en la presión arterial de personas normales en decúbito supino, esto reduce la presión arterial cuando el tono simpático es alto, por ejemplo, como resultado de una postura erguida o debido a la reducción del volumen sanguíneo. El gasto cardiaco puede aumentar debido a los efectos reflejos y a algún bloqueo de los receptores α_2 presinápticos en los nervios simpáticos cardiacos.

La fenoxibenzamina se absorbe después de la administración oral, aunque la biodisponibilidad es baja; sus otras propiedades farmacocinéticas no son bien conocidas. El medicamento por lo general se administra por vía oral, comenzando con dosis de 10 mg/d, la cual se aumenta de manera progresiva hasta que se logra el efecto deseado. Una dosificación de menos de 100 mg/d, es normalmente suficiente para lograr un bloqueo adecuado del α receptor. El principal uso de la fenoxibenzamina es en el tratamiento del feocromocitoma (véase más abajo).

La mayoría de los efectos adversos de la fenoxibenzamina se derivan de su acción de bloqueo del receptor α; los más importantes son la hipotensión ortostática y la taquicardia. También se produce congestión nasal e inhibición de la eyaculación. Como la fenoxibenzamina ingresa al SNC, puede causar efectos menos específicos, como fatiga, sedación y náusea. Debido a que la fenoxibenzamina es un agente alquilante, puede tener otros efectos adversos que aún no se han caracterizado.

La **fentolamina** es un potente antagonista competitivo en los receptores α_1 y α_2 (cuadro 10-1). La fentolamina reduce la resistencia periférica a través del bloqueo de los α_1 receptores y posiblemente los receptores α_2 en el músculo liso vascular. Su estimulación cardiaca se debe al antagonismo de los receptores α_2 presinápticos (que conducen a una liberación mejorada de la norepinefrina de los nervios simpáticos) y la activación simpática de los mecanismos barorreflejos. La fentolamina también tiene efectos inhibidores menores en los receptores de serotonina y efectos *agonistas* en los receptores muscarínicos y de histamina H_1 y H_2. Los principales efectos adversos de la fentolamina están relacionados con la estimulación cardiaca compensatoria, la cual puede causar taquicardia, arritmias y cardiopatía isquémica severas. La fentolamina se ha usado en el tratamiento del feocromocitoma. Además, se usa a veces para revertir la anestesia local en sitios de tejidos blandos; los anestésicos locales se administran a menudo con vasoconstrictores que ralentizan su eliminación. La fentolamina local permite la reversión al final del procedimiento. Lamentablemente, las formulaciones orales e intravenosas de la fentolamina ya no están disponibles en Estados Unidos.

La **prazosina** es una piperazinil quinazolina competitiva eficaz en el tratamiento de la hipertensión (véase capítulo 11). Es altamente selectiva para los receptores α_1 y por lo general 1 000 veces menos potente para los receptores α_2. Esto puede explicar de manera parcial la ausencia relativa de taquicardia que se observa con la prazosina en comparación con la de la fenilbenzamina y la fenoxibenzamina. La prazosina relaja el músculo liso vascular arterial y venoso, así como el músculo liso de la próstata, debido al bloqueo de los receptores α_1. La prazosina se metaboliza extensamente en humanos; debido a la degradación metabólica del hígado, sólo alrededor de 50% del fármaco está disponible después de la administración oral. Por lo general, la semivida es de alrededor de tres horas.

La **terazosina** es otro antagonista reversible selectivo α_1 que es efectivo en la hipertensión (véase capítulo 11); también está aprobado para su uso en hombres con síntomas de retención urinaria debido a la hiperplasia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hyperplasia*). La terazosina tiene alta biodisponibilidad pero se metaboliza extensamente en el hígado, con sólo una pequeña fracción de fármaco inalterado excretado en la orina. La semivida de la terazosina es de nueve a 12 horas.

La **doxazosina** es eficaz en el tratamiento de la hipertensión y la BPH. Difiere de la prazosina y la terazosina en que posee una semivida más larga de cerca de 22 horas. Tiene una biodisponibilidad moderada y se metaboliza con amplitud, con muy poco fármaco original excretado en la orina o las heces. La doxazosina tiene metabolitos activos, aunque su contribución a los efectos del medicamento es tal vez pequeña.

La **tamsulosina** es un antagonista competitivo de α_1 con una estructura bastante diferente de la de la mayoría de los otros bloqueadores de receptores α_1. Tiene una alta biodisponibilidad y una semivida de nueve a 15 horas. Se metaboliza ampliamente en el hígado. La tamsulosina tiene mayor afinidad por los receptores α_{1A} y α_{1D} que por el subtipo α_{1B}. La evidencia sugiere que la tamsulosina tiene una potencia relativamente mayor en la inhibición de la contracción en el músculo liso de la *próstata* frente al músculo liso *vascular* en comparación con otros antagonistas selectivos α_1. La eficacia del fármaco en la BPH sugiere que el subtipo α_{1A} puede ser el subtipo α más importante que media la contracción del músculo liso de la próstata. Además, en comparación con otros antagonistas, la tamsulosina tiene menos efecto sobre la presión arterial en el paciente. Sin embargo, es aconsejable tener precaución al usar cualquier α antagonista en pacientes con una función del sistema nervioso simpático disminuida (véase http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6320). Recientes estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de hipotensión ortostática poco después del inicio del tratamiento. Un efecto adverso recién reconocido y en potencia grave de la tamsulosina oral en pacientes sometidos a cirugía de catarata es que tienen un mayor riesgo de síndrome de

iris flácido intraoperatorio (IFIS, *intraoperative floppy iris syndrome*), que se caracteriza por la hinchazón de un iris flácido, la propensión al prolapso del iris y constricción pupilar intraoperatoria progresiva. Estos efectos aumentan el riesgo de cirugía de cataratas, y las complicaciones son más probables en los siguientes 14 días si los pacientes consumen estos agentes.

OTROS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO ALFA

La **alfuzosina** es un derivado de quinazolina selectivo α_1 que está aprobado para su uso en BPH. Tiene una biodisponibilidad de alrededor de 60%, se metaboliza ampliamente y tiene una semivida de eliminación de alrededor de cinco horas. Puede aumentar el riesgo de prolongación de QT en personas sensibles. La **silodosina** se asemeja a la tamsulosina en el bloqueo del receptor α_{1A} y también se usa en el tratamiento de BPH. La **indoramina** es otro antagonista selectivo α_1 que también tiene eficacia como antihipertensivo. No está disponible en Estados Unidos. El **urapidilo** es un antagonista α_1 (su efecto primario) que también tiene acciones agonistas débiles en α_2 y 5-HT_{1A} y acciones antagonistas débiles en los receptores β_1. Se usa en Europa como agente antihipertensivo y para la BPH. El **labetalol** y el **carvedilol** tienen efectos selectivos α_1 y antagonistas β; se discuten más abajo. Los fármacos neurolépticos como la **clorpromazina** y el **haloperidol** son potentes antagonistas de los receptores de la dopamina, pero también son antagonistas de los α receptores. Su antagonismo de receptores α tal vez contribuye a algunos de sus efectos adversos, en particular la hipotensión. Del mismo modo, la **trazodona** antidepresiva tiene la capacidad de bloquear los receptores α_1. Los derivados de ergot, por ejemplo, la **ergotamina** y la **dihidroergotamina**, causan un bloqueo reversible de los receptores α, quizás a través de una acción agonista parcial (véase capítulo 16).

La **yohimbina** es un antagonista selectivo α_2. A veces se usa en el tratamiento de la hipotensión ortostática porque promueve la liberación de norepinefrina a través del bloqueo de receptores α_2 tanto en el SNC como en la periferia. Esto aumenta la activación simpática central y también promueve el aumento de la liberación de la norepinefrina en la periferia. Una vez fue ampliamente utilizado para tratar la disfunción eréctil masculina, pero ha sido reemplazado por inhibidores de la fosfodiesterasa-5 como el sildenafil (véase capítulo 12). La yohimbina puede elevar en gran medida la presión arterial si se administra a pacientes que reciben medicamentos bloqueadores del transporte de la norepinefrina. La yohimbina revierte los efectos antihipertensivos de los agonistas del adrenorreceptor α_2 como la clonidina. Se utiliza en medicina veterinaria para revertir la anestesia producida por la xylazina, un agonista α_2 utilizado para calmar a los animales. Aunque la yohimbina se ha retirado del mercado en Estados Unidos sólo por razones financieras, está disponible como un suplemento "nutricional" y en farmacias especializadas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES ALFA

Feocromocitoma

El feocromocitoma es un tumor de la médula suprarrenal o las células ganglionares simpáticas. El tumor secreta catecolaminas, en especial la norepinefrina y la epinefrina. El paciente del caso de estudio al comienzo de este capítulo tenía un feocromocitoma suprarrenal izquierdo que se identificó mediante imágenes. Además, tenía niveles elevados de norepinefrina plasmática y urinaria, epinefrina y sus metabolitos, normetanefrina y metanefrina.

El diagnóstico de feocromocitoma se confirma sobre la base de concentraciones plasmáticas o urinarias elevadas de norepinefrina, epinefrina, metanefrina y normetanefrina (véase capítulo 6). Una vez diagnosticadas bioquímicamente, las técnicas para localizar un feocromocitoma incluyen la tomografía computarizada, las imágenes por resonancia magnética y la exploración con radiomarcadores como ^{131}I-metayodobencilguanidina (MIBG, *^{131}I-metaiodobenzylguanidine*), un sustrato transportador de la norepinefrina que es absorbido por las células tumorales y, por tanto, un agente útil en el uso de imágenes para identificar el sitio del feocromocitoma.

El principal uso clínico de la fenoxibenzamina está en el tratamiento del feocromocitoma. Los pacientes con este tumor tienen muchos síntomas y signos de exceso de catecolaminas, incluyendo hipertensión intermitente o sostenida, dolores de cabeza, palpitaciones y aumento de la sudoración.

La liberación de catecolaminas almacenadas de los feocromocitomas puede ocurrir en respuesta a la presión física, la estimulación química o espontáneamente. Cuando se produce durante la manipulación quirúrgica del feocromocitoma, la hipertensión resultante puede controlarse con el bloqueo de los receptores α o el nitroprusiato vasodilatador. Se prefiere el nitroprusiato porque sus efectos se pueden valorar con más facilidad y tiene una duración de acción más corta.

Los antagonistas de los receptores alfa son más útiles en el tratamiento preoperatorio de pacientes con feocromocitoma (figura 10-4). La administración de la fenoxibenzamina en el periodo preoperatorio ayuda a controlar la hipertensión y tiende a revertir los cambios crónicos que resultan de la secreción excesiva de catecolaminas, como la contracción del volumen plasmático, si está presente. Además, el curso operativo del paciente puede simplificarse. Se pueden aumentar las dosis orales de 10 mg/d a intervalos de varios días hasta que se controle la hipertensión. Algunos médicos administran la fenoxibenzamina a pacientes con feocromocitoma durante una a tres semanas antes de la cirugía. Otros cirujanos prefieren operar a pacientes que no tienen tratamiento con la fenoxibenzamina, contando con técnicas modernas de anestesia para controlar la presión arterial y la frecuencia cardiaca durante la cirugía. La fenoxibenzamina puede ser muy útil en el tratamiento crónico del feocromocitoma inoperable o metastásico. Aunque hay menos experiencia con fármacos alternativos, la hipertensión en pacientes con feocromocitoma también puede responder a antagonistas selectivos α_1 reversibles o a antagonistas de los canales de calcio convencionales. Los antagonistas de los betarreceptores pueden ser necesarios después de que se haya instituido el bloqueo de los receptores α para revertir los efectos cardiacos de las catecolaminas excesivas. Los antagonistas beta no deberían usarse antes del establecimiento de un bloqueo efectivo del receptor α, ya que el bloqueo del receptor β sin oposición podría causar en teoría una elevación de la presión arterial debido al aumento de la vasoconstricción.

El feocromocitoma se trata a veces con la **metirosina** (α-metiltirosina), el análogo α-metilo de la tirosina. Este agente es un inhibidor competitivo de la tirosina hidroxilasa, el paso limitante de la velocidad en la síntesis de la dopamina, la norepinefrina y la epinefrina (véase figura 6-5). La metirosina es en especial útil en pa-

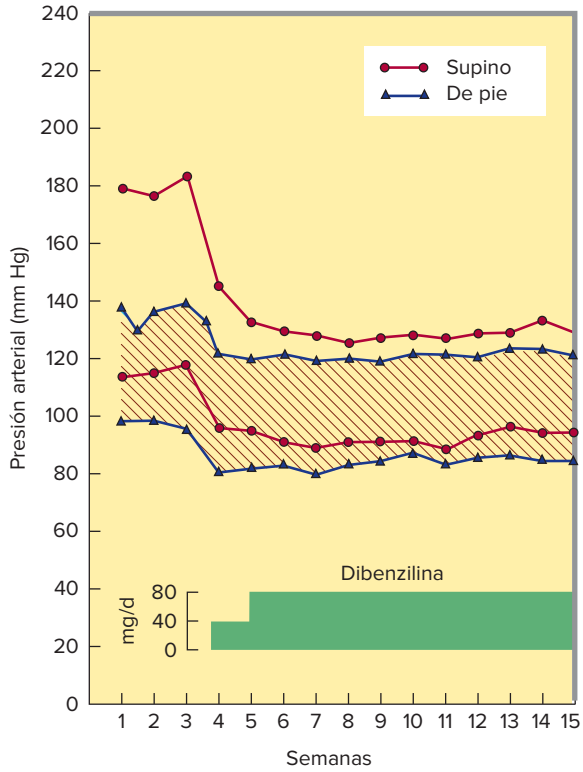


FIGURA 10-4 Efectos de la fenoxibenzamina (dibenzilina) en la presión arterial en un paciente con feocromocitoma. Se comenzó con la dosis del fármaco en la cuarta semana como se muestra en la barra sombreada. Las presiones supino sistólica y diastólica están indicadas por los círculos, y las presiones con el paciente de pie, por triángulos y el área sombreada. Téngase en cuenta que el fármaco bloqueador α redujo de forma drástica la presión arterial. La reducción de la hipotensión ortostática, que fue marcada antes del tratamiento, quizá se deba a la normalización del volumen sanguíneo, una variable que a veces se reduce notablemente en pacientes con hipertensión inducida por feocromocitoma de larga evolución. (Adaptada, con autorización, de Engelman E, Sjoerdsma A. Chronic medical therapy for pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1964;61:229.)

cientes sintomáticos con feocromocitoma inoperable o metastásico. Debido a que tiene acceso al SNC, la metirosina puede causar efectos extrapiramidales debido a los niveles reducidos de dopamina.

Emergencias hipertensivas

Los fármacos antagonistas del receptor α adrenérgico tienen una aplicación limitada en el manejo de emergencias hipertensivas, pero en este contexto se ha utilizado el labetalol (véase capítulo 11). En teoría, los antagonistas de los receptores adrenérgicos α son más útiles cuando el aumento de la presión arterial refleja el exceso de concentraciones circulantes de agonistas α, por ejemplo, en el feocromocitoma, la sobredosis de fármacos simpaticomiméticos o la retirada de la clonidina. Sin embargo, otros fármacos son por lo usual preferibles, ya que es necesaria una experiencia considerable para utilizar los fármacos antagonistas de los receptores α adrenérgicos de manera segura en estos entornos.

Hipertensión crónica

Los miembros de la familia de la prazosina de los antagonistas selectivos α_1 son medicamentos eficaces en el tratamiento de la hipertensión sistémica de leve a moderada (véase capítulo 11). En general son bien tolerados, pero normalmente no se recomiendan como monoterapia para la hipertensión porque otras clases de antihipertensivos son más efectivos para prevenir la insuficiencia cardiaca. Su principal efecto adverso es la hipotensión ortostática, que puede ser grave después de las primeras dosis pero, por lo demás, es poco común. La prazosina y los medicamentos relacionados también pueden ocasionar mareo. Los cambios ortostáticos en la presión arterial deben controlarse de manera rutinaria en cualquier paciente tratado con hipertensión. Los antagonistas no selectivos α no se usan en la hipertensión sistémica primaria.

Resulta interesante que el uso de antagonistas de los receptores α adrenérgicos como la prazosina se haya asociado con la ausencia de cambios en los lípidos plasmáticos o el aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*), lo que podría ser una alteración favorable. El mecanismo para este efecto no se conoce.

Enfermedad vascular periférica

Los fármacos bloqueadores de los alfarreceptores no parecen ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad oclusiva vascular periférica caracterizada por cambios morfológicos que limitan el flujo en los vasos. En ocasiones, los individuos con el fenómeno de Raynaud y otras afecciones que implican vasoespasmo reversible excesivo en la circulación periférica se benefician con la prazosina o la fenoxibenzamina, aunque los bloqueadores de los canales de calcio pueden ser preferibles para la mayoría de los pacientes.

Obstrucción urinaria

La hiperplasia prostática benigna es común en hombres de edad avanzada. Varios tratamientos quirúrgicos son efectivos para aliviar los síntomas urinarios de la BPH; sin embargo, la terapia farmacológica es eficaz en muchos pacientes. El mecanismo de acción para mejorar el flujo de la orina implica una reversión parcial de la contracción del músculo liso en la próstata agrandada y en la base de la vejiga. Se ha sugerido que algunos antagonistas del receptor α_1 pueden tener efectos adicionales sobre las células en la próstata que ayudan a mejorar los síntomas.

La prazosina, la doxazosina y la terazosina son eficaces en pacientes con BPH. Estos medicamentos son particularmente útiles en pacientes que también tienen hipertensión. Ha habido un gran interés en saber qué subtipo de receptor α_1 es más importante para la contracción del músculo liso en la próstata: los antagonistas de los receptores α_{1A} de *subtipo selectivo* como la tamsulosina pueden tener una eficacia y seguridad mejoradas en el tratamiento de esta enfermedad. Como se indicó con anterioridad, aunque la tamsulosina tiene un menor efecto reductor de la presión arterial, debe usarse con precaución en pacientes susceptibles a la hipotensión ortostática y no debe emplearse en pacientes sometidos a cirugía ocular.

Disfunción eréctil

El sildenafilo y otros inhibidores de la cGMP fosfodiesterasa son fármacos de elección para la disfunción eréctil (véase capítulo 12). Otros enfoques efectivos, pero ahora ampliamente abandonados, han incluido una combinación de fentolamina con el relajante

muscular no específico del músculo liso papaverina; cuando se inyectan sólo en el pene, estos medicamentos pueden causar erecciones en hombres con disfunción sexual. La administración a largo plazo puede provocar reacciones fibróticas. La absorción sistémica también puede conducir a la hipotensión ortostática; el priapismo puede requerir tratamiento directo con un agonista del receptor adrenérgico α, como la fenilefrina. Las terapias alternativas para la disfunción eréctil incluyen prostaglandina (véase capítulo 18) y la apomorfina.

Aplicaciones de antagonistas alfa$_2$

Los antagonistas alfa$_2$ poseen una utilidad clínica relativamente pequeña. Tienen un beneficio definido pero limitado en la disfunción eréctil masculina. Ha habido un interés experimental en el desarrollo de antagonistas muy selectivos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (los receptores α_2 inhiben la secreción de insulina) y para el tratamiento de la depresión psiquiátrica. Es probable que una mejor comprensión de los subtipos de receptores α_2 conduzca al desarrollo de antagonistas α_2 de subtipo selectivo ventajosos en la clínica.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR BETA

Los antagonistas del receptor beta comparten la característica común de antagonizar los efectos de las catecolaminas en los betarreceptores adrenérgicos. Los fármacos betabloqueadores ocupan los receptores β y reducen competitivamente la ocupación de los receptores por catecolaminas y otros agonistas β. La mayoría de los fármacos betabloqueadores en uso clínico son antagonistas puros; es decir, la ocupación de un receptor β por dicho fármaco no causa la activación del receptor. Sin embargo, algunos son agonistas parciales; es decir, provocan una activación parcial del receptor, aunque menor que la causada por los agonistas completos epinefrina e isoproterenol. Como se describió en el capítulo 2, los agonistas parciales inhiben la activación de los receptores β en presencia de altas concentraciones de catecolamina, pero activan a los receptores de forma moderada en ausencia de agonistas endógenos. Al final, las evidencias sugieren que algunos bloqueadores β (p. ej., el betaxolol, el metoprolol) son *agonistas inversos* —fármacos que reducen la actividad constitutiva de los receptores β en algunos tejidos—. La importancia clínica de esta propiedad no se conoce.

Los fármacos bloqueadores del receptor β difieren en sus afinidades relativas por los receptores β_1 y β_2 (cuadro 10-1). Algunos tienen una mayor afinidad por los receptores β_1 que por los receptores β_2, y esta selectividad puede tener implicaciones clínicas importantes. Como ninguno de los antagonistas del receptor β clínicamente disponibles es específico sólo para los receptores β_1, la selectividad está relacionada con la dosis; tiende a disminuir a mayores concentraciones de fármacos. Otras diferencias importantes entre los antagonistas β se relacionan con sus características farmacocinéticas y los efectos estabilizadores de la membrana del anestésico local.

Químicamente, la mayoría de los fármacos antagonistas del receptor β (figura 10-5) se parecen al isoproterenol hasta cierto punto (véase figura 9-4).

Propiedades farmacocinéticas de los antagonistas del receptor beta

A. Absorción

La mayoría de los fármacos de esta clase se absorben bien después de la administración oral; las concentraciones pico ocurren de una a tres horas después de la ingestión. Se dispone de preparaciones de liberación sostenida del propranolol y metoprolol.

B. Biodisponibilidad

El propranolol sufre un amplio metabolismo hepático (primer paso); su biodisponibilidad es relativamente baja (cuadro 10-2). La proporción de fármaco que llega a la circulación sistémica aumenta a medida que se incrementa la dosis, lo que sugiere que los mecanismos de extracción hepática pueden saturarse. Una consecuencia importante de la baja biodisponibilidad del propranolol es que la administración oral del fármaco conduce a concentraciones de fármaco mucho menores que las alcanzadas después de la inyección intravenosa de la misma dosis. Debido a que el efecto de primer paso varía entre los individuos, existe una gran variabilidad individual en las concentraciones plasmáticas logradas después del propranolol oral. Por la misma razón, la biodisponibilidad se limita a diversos grados para la mayoría de los antagonistas β con la excepción del betaxolol, el penbutolol, el pindolol y el sotalol.

C. Distribución y aclaramiento

Los antagonistas β se distribuyen con rapidez y tienen grandes volúmenes de distribución. El propranolol y el penbutolol son bastante lipofílicos y cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica (cuadro 10-2). La mayoría de los antagonistas β tienen semividas en el rango de tres a 10 horas. Una gran excepción es el esmolol, que se hidroliza muy rápido y tiene una semivida de alrededor de 10 minutos. El propranolol y el metoprolol se metabolizan con amplitud en el hígado, con poca presencia de fármaco inalterado en la orina. El genotipo CYP2D6 es un determinante principal de las diferencias interindividuales en el aclaramiento plasmático del metoprolol (véanse capítulos 4 y 5). Los metabolizadores deficientes presentan concentraciones plasmáticas de tres a 10 veces más altas después de la administración del metoprolol que los metabolizadores rápidos. El atenolol, el celiprolol y el pindolol se metabolizan con menor integridad. El nadolol se excreta inalterado en la orina y tiene la semivida más larga de cualquier antagonista β disponible (hasta 24 horas). La semivida del nadolol se prolonga en la insuficiencia renal. La eliminación de fármacos como el propranolol puede prolongarse en presencia de enfermedad hepática, disminución del flujo sanguíneo hepático o inhibición de las enzimas hepáticas. Es notable que los efectos farmacodinámicos de estos fármacos a veces se extienden mucho más allá del tiempo previsto a partir de los datos de semivida.

Farmacodinámica de los fármacos antagonistas del receptor beta

La mayoría de los efectos de estos fármacos se deben a la ocupación y al bloqueo de los receptores β. Sin embargo, algunas acciones pueden deberse a otros efectos, incluyendo la actividad agonista parcial en los receptores β y la acción anestésica local, que difieren entre los bloqueadores β (cuadro 10-2).

A. Efectos en el sistema cardiovascular

Los medicamentos bloqueadores beta que son administrados crónicamente disminuyen la presión arterial en pacientes con hiper-

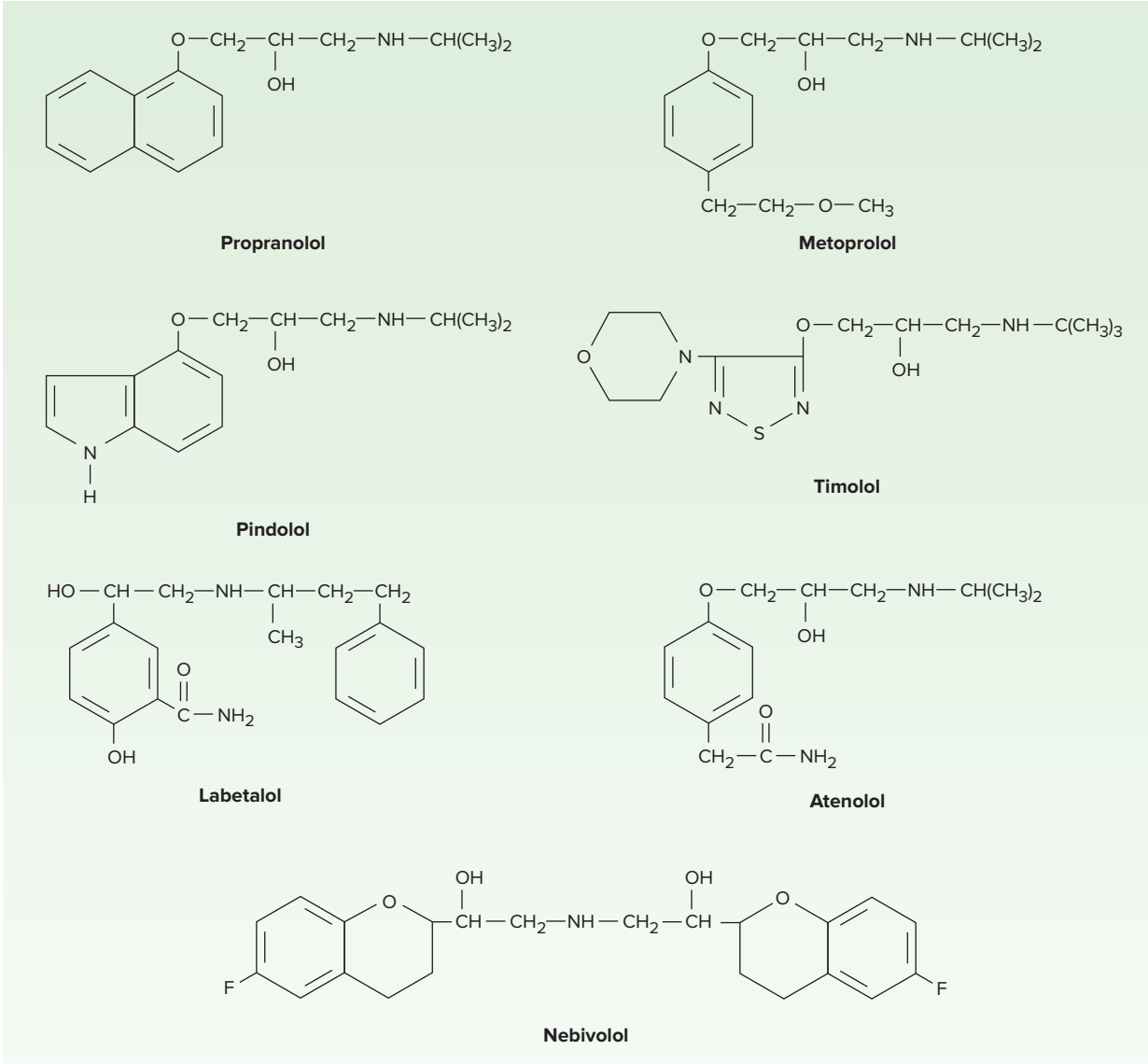


FIGURA 10-5 Estructuras de algunos antagonistas del receptor β.

tensión (véase capítulo 11). Los mecanismos implicados no se comprenden por completo, pero tal vez incluyen la supresión de la liberación de renina y los efectos en el SNC. Por lo general, estos medicamentos *no* causan hipotensión en personas sanas con presión arterial normal.

Los antagonistas de los receptores beta tienen efectos prominentes en el corazón (figura 10-6) y son muy valiosos en el tratamiento de la angina de pecho (véase capítulo 12) y la insuficiencia cardiaca crónica (véase capítulo 13) y después del infarto de miocardio (véase capítulo 14). Los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos reflejan el papel de los receptores adrenérgicos en la regulación de estas funciones. La disminución de la conducción auriculoventricular con un aumento del intervalo PR es un resultado relacionado con el bloqueo de los receptores adrenérgicos en el nódulo auriculoventricular. En el sistema vascular, el bloqueo de los receptores β se opone a la vasodilatación mediada por β_2. Esto puede conducir a un aumento total en la resistencia periférica de los efectos mediados por un receptor α sin oposición a medida que el sistema nervioso simpático descarga en respuesta a la disminución de la presión arterial debido a la caída en el gasto cardiaco. Los fármacos no selectivos y bloqueadores β_1 antagonizan la liberación de renina causada por el sistema nervioso simpático.

En general, aunque los efectos agudos de estos fármacos pueden incluir un aumento de la resistencia periférica, la administración crónica del medicamento conduce a una disminución de la resistencia periférica en pacientes con hipertensión.

B. Efectos en el tracto respiratorio

El bloqueo de los receptores β_2 en el músculo liso bronquial puede conducir a un aumento en la resistencia de las vías respiratorias, particularmente en pacientes con asma. Los antagonistas del receptor β_1 como el metoprolol y el atenolol pueden tener alguna ventaja sobre los antagonistas β no selectivos cuando se desea el bloqueo de los receptores β_1 en el corazón y no el del receptor β_2. Sin embargo, ningún antagonista selectivo β_1, en la actualidad disponible, es demasiado específico para evitar *completamente* las interacciones con los receptores adrenérgicos β_2. En consecuencia, estos medicamentos por lo general deben evitarse en pacientes con as-

CUADRO 10-2 Propiedades de varios fármacos bloqueadores de los receptores beta

Fármacos	Selectividad	Actividad agonista parcial	Acción anestésica local	Solubilidad en lípidos	Eliminación semivida	Biodisponibilidad aproximada
Acebutolol	β_1	Sí	Sí	Baja	3-4 horas	50
Atenolol	β_1	No	No	Baja	6-9 horas	40
Betaxolol	β_1	No	Ligera	Baja	14-22 horas	90
Bisoprolol	β_1	No	No	Baja	9-12 horas	80
Carteolol	Ninguna	Sí	No	Baja	6 horas	85
Carvedilol[1]	Ninguna	No	No	Moderada	7-10 horas	25-35
Celiprolol	β_1	Sí	No	Baja	4-5 horas	70
Esmolol	β_1	No	No	Baja	10 minutos	0
Labetalol[1]	Ninguna	Sí	Sí	Baja	5 horas	30
Metoprolol	β_1	No	Sí	Moderada	3-4 horas	50
Nadolol	Ninguna	No	No	Baja	14-24 horas	33
Nebivolol	β_1	?[2]	No	Baja	11-30 horas	12-96
Penbutolol	Ninguna	Sí	No	Alta	5 horas	>90
Pindolol	Ninguna	Sí	Sí	Moderada	3-4 horas	90
Propranolol	Ninguna	No	Sí	Alta	3.5-6 horas	30[3]
Sotalol	Ninguna	No	No	Baja	12 horas	90
Timolol	Ninguna	No	No	Moderada	4-5 horas	50

[1] El carvedilol y el labetalol también causan el bloqueo del receptor adrenérgico α_1.

[2] agonista β_3.

[3] La biodisponibilidad depende de la dosis.

ma. Sin embargo, algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) pueden tolerar los bloqueadores selectivos de β_1, y los beneficios, por ejemplo, en pacientes con cardiopatía isquémica concomitante, pueden superar los riesgos.

C. Efectos en el ojo

Los bloqueadores beta reducen la presión intraocular, en especial en el glaucoma. El mecanismo usualmente reportado es la producción disminuida de humor acuoso. (Consúltese "Farmacología clínica" y el recuadro: "El tratamiento del glaucoma".)

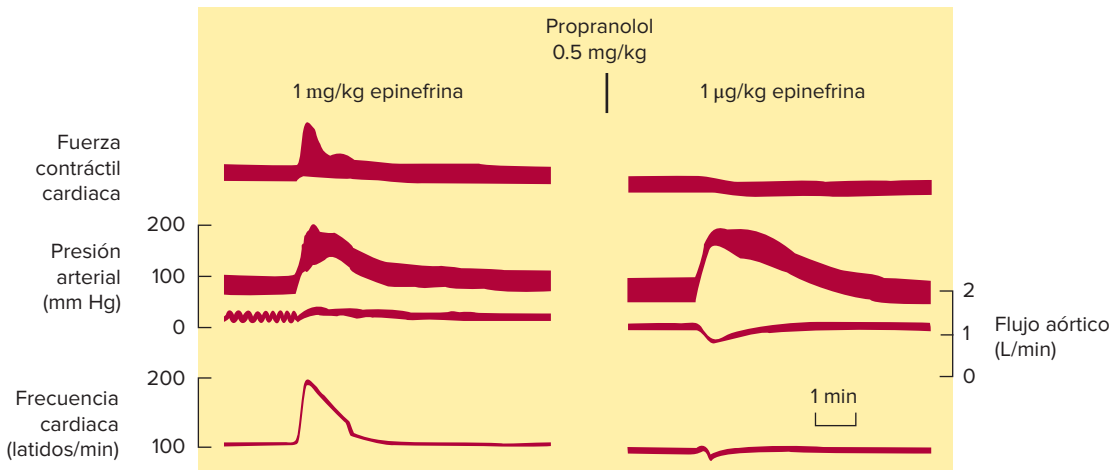


FIGURA 10-6 El efecto de la inyección de epinefrina en un perro anestesiado antes y después del propranolol. En presencia de un agente bloqueador del receptor β, la epinefrina ya no aumenta la fuerza de la contracción (medida por un indicador de tensión unido a la pared ventricular), ni aumenta la frecuencia cardiaca. La presión arterial aún está elevada por la epinefrina porque la vasoconstricción no está bloqueada. (Reproducida, con permiso, de Shanks RG. The pharmacology of β sympathetic blockade. *Am J Cardiol* 1966;18:312. Copyright Elsevier.)

D. Efectos metabólicos y endocrinos

Los antagonistas del receptor beta, como el propranolol, inhiben la estimulación del sistema nervioso simpático de la lipólisis. Los efectos sobre el metabolismo del carbohidrato son menos claros, aunque la glucogenólisis en el hígado humano se inhibe al menos parcialmente después del bloqueo del receptor β_2.

El glucagón es la principal hormona utilizada para combatir la hipoglucemia; no está claro en qué medida los antagonistas β impiden la recuperación de la hipoglucemia, pero deben usarse con precaución en pacientes diabéticos dependientes de insulina. Esto puede ser en especial importante en pacientes diabéticos con una reserva inadecuada de glucagón y en los que se haya practicado una pancreatectomía, ya que las catecolaminas pueden ser los principales factores para estimular la liberación de glucosa del hígado en respuesta a la hipoglucemia. Los fármacos selectivos del receptor β_1 pueden ser menos propensos a inhibir la recuperación de la hipoglucemia. Los antagonistas del receptor beta son mucho más seguros en los pacientes diabéticos tipo 2 que no tienen episodios de hipoglucemia.

El uso crónico de los antagonistas del receptor adrenérgico β se ha asociado con un aumento de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low-density lipoproteins*) y una disminución de las concentraciones de colesterol HDL. Ambos cambios son potencialmente desfavorables en términos de riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) por lo general no cambian, hay una disminución variable en la relación colesterol HDL/colesterol LDL que puede aumentar el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Estos cambios tienden a ocurrir con bloqueadores β tanto selectivos como no selectivos, aunque es menos probable que ocurran con bloqueadores β que posean actividad simpaticomimética intrínseca (agonistas parciales). Los mecanismos por los que los antagonistas de los receptores β causan estos cambios no se comprenden, aunque los cambios en la sensibilidad a la acción de la insulina pueden contribuir.

E. Efectos no relacionados con el bloqueo beta

La actividad agonista parcial β puede haberse considerado deseable para evitar efectos adversos como la precipitación de asma o una bradicardia excesiva. El pindolol y otros agonistas parciales se indican en el cuadro 10-2. Sin embargo, estos medicamentos pueden no ser tan efectivos como los antagonistas puros en la prevención secundaria del infarto de miocardio. Los ensayos clínicos de fármacos agonistas parciales β en la hipertensión no han confirmado un mayor beneficio.

La acción anestésica local, también conocida como acción "estabilizadora de membrana", es un efecto prominente de varios bloqueadores β (cuadro 10-2). Esta acción es el resultado del bloqueo anestésico local típico de los canales de sodio (véase capítulo 26) y puede demostrarse de forma experimental en neuronas aisladas, el músculo cardiaco y la membrana del músculo esquelético. Sin embargo, es poco probable que este efecto sea importante después de la administración sistémica de estos fármacos, ya que la concentración plasmática por lo regular alcanzada a través de estas vías es demasiado baja para que los efectos anestésicos sean evidentes. Los bloqueadores β estabilizadores de membrana no se usan tópicamente en el ojo, porque la anestesia local de la córnea, eliminando sus reflejos protectores, sería muy indeseable. El sotalol es un antagonista no selectivo del receptor β que carece de acción anestésica local, pero tiene marcados efectos antiarrítmicos de clase III, lo que refleja el bloqueo de los canales de potasio (véase capítulo 14).

El tratamiento del glaucoma

El glaucoma es una causa importante de ceguera y resulta de gran interés farmacológico porque la forma crónica responde a menudo a la terapia con medicamentos. La manifestación primaria es el aumento de la presión intraocular que en un inicio no se asocia con los síntomas. Sin tratamiento, el aumento de la presión intraocular provoca daños en la retina y el nervio óptico, con restricción de los campos visuales y, al final, ceguera. La presión intraocular se mide con facilidad como parte del examen oftalmológico de rutina. Se reconocen dos tipos principales de glaucoma: de ángulo abierto y de ángulo cerrado (también llamado ángulo estrecho). La forma de ángulo cerrado se asocia con una cámara anterior poco profunda, en la que un iris dilatado puede ocluir la vía de drenaje de salida en el ángulo entre la córnea y el cuerpo ciliar (consúltese figura 6-9). Esta forma se asocia con aumentos intensos y dolorosos de la presión, que deben controlarse de forma urgente con medicamentos o prevenirse mediante la extirpación quirúrgica de una parte del iris (iridectomía). La forma de glaucoma de ángulo abierto es una enfermedad crónica, y el tratamiento es en gran medida farmacológico. Debido a que la presión intraocular es una función del equilibrio entre la entrada de líquido y el drenaje del globo, las estrategias para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto se dividen en dos clases: reducción de la secreción de humor acuoso y mejora de la salida acuosa. Se ha encontrado que cinco grupos generales de fármacos —colinomiméticos, agonistas α, bloqueadores β, análogos de prostaglandina $F_{2\alpha}$ y diuréticos— son útiles para reducir la presión intraocular y se pueden relacionar con estas estrategias, como se muestra en el cuadro 10-3. De los cinco grupos de fármacos enumerados en el cuadro 10-3, los análogos de prostaglandinas y los bloqueadores β son los más populares. Esta popularidad resulta de la conveniencia (dosis de una o dos veces al día) y la relativa falta de efectos adversos (excepto en el caso de los bloqueadores β, en pacientes con asma o marcapasos cardiacos o enfermedad de la vía de conducción). Otros medicamentos que se han reportado para reducir la presión intraocular incluyen prostaglandina E_2 y marihuana. El uso de medicamentos en el glaucoma agudo de ángulo cerrado se limita a los colinomiméticos, la acetazolamida y los agentes osmóticos que preceden a la cirugía. El inicio de la acción de los otros agentes es demasiado lento en esta situación.

AGENTES ESPECÍFICOS (VÉASE CUADRO 10-2)

El **propranolol** es el fármaco bloqueador beta prototípico. Como se indicó con anterioridad, tiene una biodisponibilidad baja y dependiente de la dosis. Una forma de acción prolongada del propranolol se encuentra disponible; la absorción prolongada del medicamento puede ocurrir durante un periodo de 24 horas. El fármaco tiene efectos insignificantes en los receptores α y muscarínicos; sin embargo, puede bloquear algunos receptores de serotonina en el cerebro, aunque la importancia clínica no está clara. No tiene acción agonista parcial detectable en los receptores β.

CUADRO 10-3 Fármacos utilizados en el glaucoma de ángulo abierto

Fármacos	Mecanismo	Métodos de administración
Colinomiméticos		
Pilocarpina, carbacol, fisostigmina, ecotiofato, demecarium	Contracción del músculo ciliar, apertura de la red trabecular; mayor flujo de salida	Gotas tópicas o gel; inserción de liberación lenta de la película plástica
Agonistas alfa		
No selectivo	Aumento del flujo de salida	Gotas tópicas
Epinefrina, dipivefrina		
Selectivo alfa$_2$	Disminución de la secreción acuosa	
Apraclonidina		Tópico, sólo posláser
Brimonidina		Tópico
Bloqueadores beta		
Timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol	Disminución de la secreción acuosa del epitelio ciliar	Gotas tópicas
Inhibidores de la anhidrasa carbónica		
Dorzolamida, brinzolamida	Disminución de la secreción acuosa debido a la falta de HCO_3^-	Tópico
Acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida		Oral
Prostaglandinas		
Latanoprost, bimatoprost, travoprost, unoprostona	Aumento del flujo de salida	Tópico

El **metoprolol**, el **atenolol** y muchos otros medicamentos (cuadro 10-2) son miembros del grupo selectivo β_1. Estos agentes pueden ser más seguros en pacientes que experimentan broncoconstricción en respuesta al propranolol. Dado que su selectividad β_1 es bastante modesta, si se usan, deben emplearse con gran precaución en pacientes con antecedentes de asma. Sin embargo, en pacientes seleccionados con COPD, los beneficios pueden exceder los riesgos, por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio. Los antagonistas selectivos β_1 pueden ser preferibles en pacientes con diabetes o enfermedad vascular periférica cuando se requiere terapia con un bloqueador β, ya que los receptores β_2 son probablemente importantes en el hígado (recuperación de la hipoglucemia) y en los vasos sanguíneos (vasodilatación).

El **nebivolol** es el bloqueador del receptor adrenérgico β_1 más altamente selectivo, aunque algunos de sus metabolitos no poseen este nivel de especificidad. Tiene la cualidad adicional de provocar vasodilatación. Esto se debe a una acción del fármaco sobre la producción de óxido nítrico endotelial. El nebivolol puede aumentar la sensibilidad a la insulina y no afecta de manera negativa el perfil lipídico. Los agentes de este tipo a veces se denominan fármacos de bloqueo β de tercera generación porque activan el óxido nítrico sintasa. En pacientes con síndrome metabólico, para una reducción equivalente de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, el metoprolol, a diferencia del nebivolol, disminuyó la sensibilidad a la insulina y aumentó el estrés oxidativo.

El **timolol** es un agente no selectivo sin actividad anestésica local. Tiene excelentes efectos hipotensivos oculares cuando se administra tópicamente en el ojo. El **nadolol** es notable por su larga duración de acción; su espectro de acción es similar al del timolol. El **levobunolol** (no selectivo) y el **betaxolol** (selectivo β_1) también se usan para la aplicación oftálmica tópica en el glaucoma; este último fármaco puede ser menos propenso que los antagonistas no selectivos a inducir broncoconstricción. El **carteolol** es un antagonista del receptor β no selectivo.

El **pindolol**, el **acebutolol**, el **carteolol**, el **bopindolol**,* el **oxprenolol**,* el **celiprolol*** y el **penbutolol** resultan de interés porque tienen una actividad agonista parcial β. Son efectivos en las principales aplicaciones cardiovasculares del grupo bloqueador β (hipertensión y angina). Aunque estos agonistas parciales pueden ser menos propensos a causar bradicardia y anomalías en los lípidos plasmáticos que los antagonistas, la importancia clínica global de la actividad simpaticomimética intrínseca sigue siendo incierta. El pindolol, tal vez como resultado de las acciones sobre la señalización de la serotonina, puede potenciar la acción de los medicamentos antidepresivos tradicionales. El acebutolol es también un antagonista selectivo β_1.

El celiprolol es un antagonista selectivo β_1 con una capacidad modesta para activar los receptores β_2. Existen pruebas limitadas que sugieren que el celiprolol puede tener un efecto broncoconstrictor menos adverso en el asma e incluso puede estimular la broncodilatación.

El **labetalol** es un antagonista reversible de receptor adrenérgico disponible como una mezcla en forma de racimo de dos pares de isómeros quirales (la molécula tiene dos centros de asimetría). Los isómeros (*S*,*S*) y (*R*,*S*) son casi inactivos, el isómero (*S*,*R*) es un potente bloqueador α, y el isómero (*R*, *R*) es un potente bloqueador β. La afinidad del labetalol por los receptores α es menor que la de la fentolamina, pero el labetalol es selectivo α_1. Su potencia de bloqueo β es algo menor que la del propranolol. La hipotensión indu-

* No están disponibles en Estados Unidos.

cida por labetalol se acompaña de menos taquicardia que la que ocurre con la fentolamina y los bloqueadores α similares.

El **carvedilol**, el **medroxalol*** y el **bucindolol*** son antagonistas no selectivos de los receptores β con cierta capacidad para bloquear los receptores adrenérgicos α_1. El carvedilol antagoniza las acciones de las catecolaminas de manera más potente en los receptores β que en los receptores α_1. El medicamento tiene una semivida de seis a ocho horas. Se metaboliza con amplitud en el hígado y se observa el metabolismo estereoselectivo de sus dos isómeros. Dado que el metabolismo del (*R*)-carvedilol está influenciado por polimorfismos en la actividad de CYP2D6 y por fármacos que inhiben la actividad de esta enzima (como la quinidina y la fluoxetina, véase capítulo 4), pueden producirse interacciones farmacológicas. El carvedilol también parece atenuar la peroxidación de lípidos iniciada por radicales libres de oxígeno e inhibir la mitogénesis del músculo liso vascular con independencia del bloqueo del receptor adrenérgico. Estos efectos pueden contribuir a los beneficios clínicos del fármaco en la insuficiencia cardiaca crónica (véase capítulo 13).

El **esmolol** es un antagonista del receptor adrenérgico selectivo β_1 de acción ultracorta. La estructura del esmolol contiene un enlace éster; las esterasas en los glóbulos rojos metabolizan con rapidez el esmolol a un metabolito que tiene una baja afinidad por los receptores β. En consecuencia, el esmolol tiene una semivida corta (un aproximado de 10 minutos). Por tanto, durante las infusiones continuas de esmolol, las concentraciones estables se alcanzan con celeridad, y las acciones terapéuticas del fármaco terminan por precipitarse cuando se interrumpe su infusión. El esmolol puede ser más seguro de usar que los antagonistas de acción más prolongada en pacientes críticamente enfermos que requieren un antagonista de los receptores β adrenérgicos. Es útil para controlar las arritmias supraventriculares, las arritmias asociadas con la tirotoxicosis, la hipertensión perioperatoria y la cardiopatía isquémica en pacientes gravemente enfermos.

La **butoxamina** es un fármaco de investigación, selectivo para los receptores β_2. Los fármacos bloqueadores selectivos β_2 no se han probado activamente porque no existe una aplicación clínica obvia para ellos; ninguno está disponible para uso clínico.

* No están disponibles en Estados Unidos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES BETA

Hipertensión

Los fármacos bloqueadores del receptor adrenérgico β han demostrado ser eficaces y bien tolerados en la hipertensión. Aunque muchos pacientes hipertensos responden a un bloqueador β sólo, el medicamento se usa a menudo con un diurético o un vasodilatador. A pesar de la corta semivida de muchos antagonistas β, estos fármacos se pueden administrar una o dos veces al día y aun así tienen un efecto terapéutico adecuado. El labetalol, un antagonista competitivo α y β, es eficaz en la hipertensión, aunque su función final aún no se ha determinado. El uso de estos agentes se discute con mayor detalle en el capítulo 11. Existe cierta evidencia de que los medicamentos de esta clase pueden ser menos efectivos en los ancianos y en los individuos de ascendencia africana. Sin embargo, estas diferencias son relativamente pequeñas y es posible que no se apliquen a un paciente individual. De hecho, dado que los efectos

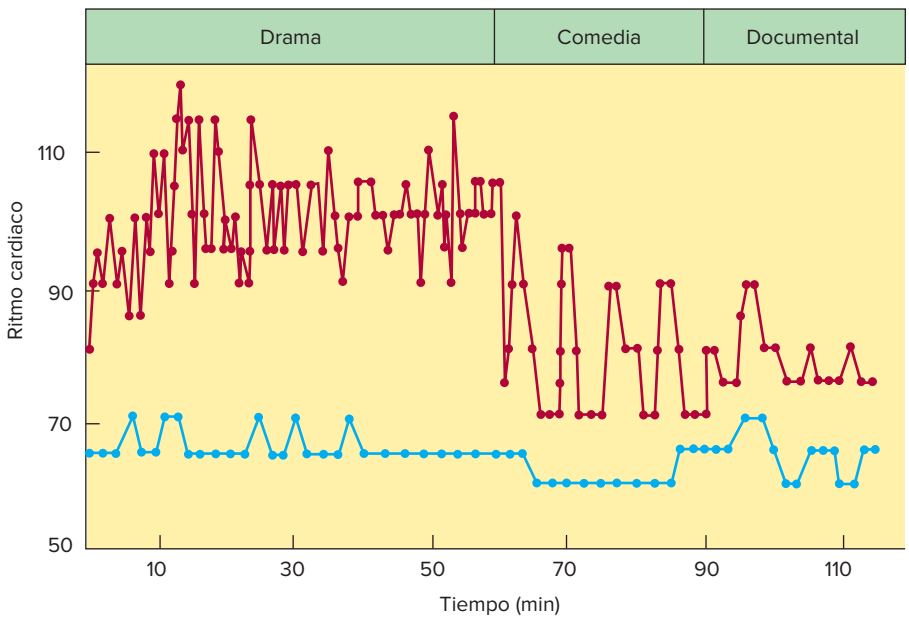


FIGURA 10-7 Frecuencia cardiaca en un paciente con cardiopatía isquémica medida por telemetría mientras ve la televisión. Las mediciones se iniciaron una hora después de recibir placebo (*línea superior, rojo*) o 40 mg de oxprenolol (*línea inferior, azul*), un antagonista β no selectivo con actividad agonista parcial. La frecuencia cardiaca no sólo disminuyó debido al fármaco en las condiciones de este experimento, sino que también decreció en respuesta a los estímulos. (Adaptada con autorización de Taylor SH. Oxprenolol in clinical practice. *Am J Cardiol* 1983;52:34D. Copyright Elsevier.)

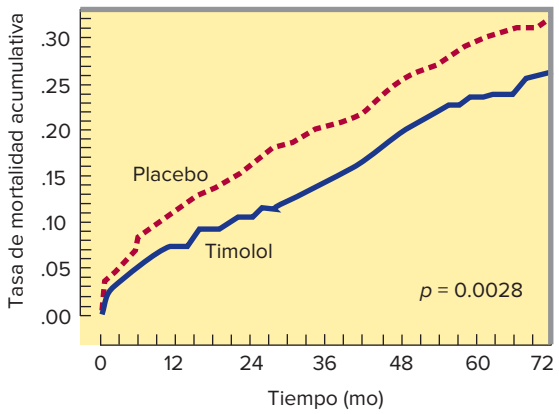


FIGURA 10-8 Efectos de la terapia con bloqueador β, durante 6 años, en las tasas de mortalidad por múltiples causas que aparecen en la tabla de vida de 1 884 pacientes que sobrevivieron a infartos de miocardio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo (*línea discontinua roja*) o timolol (*línea continua azul*). (Reproducida con permiso de Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1055. Copyright © 1985 Massachusetts Medical Society.)

en la presión arterial se miden con facilidad, el resultado terapéutico para esta indicación se puede detectar de forma sencilla en cualquier paciente.

Enfermedad isquémica del corazón

Los bloqueadores del receptor adrenérgico β reducen la frecuencia de los episodios de angina y mejoran la tolerancia al ejercicio en muchos pacientes con esta afección (véase capítulo 12). Estas acciones se deben al bloqueo de los receptores cardiacos β, lo que resulta en una disminución del trabajo cardiaco y una reducción en la demanda de oxígeno. La disminución y la regularización de la frecuencia cardiaca pueden conducir a beneficios clínicos (figura 10-7). Múltiples estudios prospectivos a gran escala indican que el uso a largo plazo del **timolol**, **propranolol** o **metoprolol** en pacientes que han tenido un infarto de miocardio prolonga la supervivencia (figura 10-8). En la actualidad, los datos son menos convincentes para el uso de los tres antagonistas del receptor adrenérgico β mencionados para esta indicación. Es significativo que las investigaciones en muchas poblaciones hayan indicado que los antagonistas de los receptores β están subutilizados, lo que lleva a una morbilidad y mortalidad innecesarias. Además, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β están por completo indicados en la fase aguda de un infarto de miocardio. En este contexto, las contraindicaciones relativas incluyen bradicardia, hipotensión, insuficiencia ventricular izquierda moderada o grave, choque, bloqueo cardiaco y enfermedad activa de las vías respiratorias. Se ha sugerido que ciertos polimorfismos en los genes del receptor adrenérgico β_2 pueden influir en la supervivencia de los pacientes que reciben antagonistas después de los síndromes coronarios agudos.

Arritmia cardiaca

Los antagonistas beta son a menudo efectivos en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares (véase capítulo 14). Se ha sugerido que la mejoría de la supervivencia luego del infarto de miocardio en pacientes que usan antagonistas β (figura 10-8) se debe a la supresión de las arritmias, pero esto no ha sido probado. Al aumentar el periodo refractario nodal auriculoventricular, los antagonistas β disminuyen las tasas de respuesta ventricular en el aleteo auricular y la fibrilación. Estos medicamentos también pueden reducir los latidos ectópicos ventriculares, en particular si la actividad ectópica ha sido precipitada por las catecolaminas. El esmolol es en especial útil contra las arritmias perioperatorias agudas porque tiene una duración de acción corta y puede administrarse por vía parenteral. El sotalol tiene efectos antiarrítmicos que implican un bloqueo de los canales iónicos además de su acción bloqueadora β; éstos se discuten en el capítulo 14.

Insuficiencia cardiaca

Los ensayos clínicos han demostrado que al menos tres antagonistas β —el metoprolol, el bisoprolol y el carvedilol— son efectivos para reducir la mortalidad en pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca crónica. Aunque la administración de estos medicamentos puede empeorar la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el uso prudente a largo plazo, con incrementos graduales de dosis en pacientes que los toleran, puede prolongar la vida. Aunque los mecanismos son inciertos, parece haber efectos beneficiosos en la remodelación miocardial y en la disminución del riesgo de muerte súbita (véase capítulo 13).

Otros trastornos cardiovasculares

Se ha descubierto que los antagonistas del receptor beta aumentan el volumen sistólico en algunos pacientes con miocardiopatía obstructiva. Se cree que este efecto beneficioso es el resultado de la ralentización de la eyección ventricular y la disminución de la resistencia al flujo de salida. Los antagonistas beta son útiles en la disección del aneurisma aórtico para disminuir la velocidad de desarrollo de la presión sistólica. Se ha afirmado que los antagonistas β evitan los resultados cardiovasculares adversos derivados de la cirugía no cardiaca, pero esto es controvertido.

Glaucoma (véase recuadro: “El tratamiento del glaucoma”)

Se descubrió de manera fortuita que la administración sistémica de fármacos bloqueadores β para otras indicaciones reduce la presión intraocular en pacientes con glaucoma. Con posterioridad, se detectó que la administración tópica también reduce la presión intraocular. Parece que el mecanismo implica una producción reducida de humor acuoso por el cuerpo ciliar, que se activa fisiológicamente por cAMP. El timolol y los antagonistas relacionados son adecuados para el uso local en el ojo porque carecen de propiedades anestésicas locales. Los antagonistas β parecen tener una eficacia comparable a la de la epinefrina o la pilocarpina en el glaucoma de ángulo abierto y son mucho mejor tolerados por la mayoría de los pacientes. Si bien la dosis diaria máxima aplicada localmente (1 mg) es pequeña en comparación con las dosis sistémicas por lo común utilizadas en el tratamiento de la hipertensión o la angina (10-60 mg), se puede absorber suficiente timolol del ojo para causar efectos adversos graves en el corazón y vías respiratorias en individuos susceptibles. El timolol tópico puede interactuar con el verapamilo administrado por vía oral y aumentar el riesgo de bloqueo cardiaco.

El betaxolol, el carteolol, el levobunolol y el metipranolol también están aprobados para el tratamiento del glaucoma. El betaxolol tiene la ventaja potencial de ser selectivo β_1; aún no se ha determinado en qué medida esta posible ventaja podría disminuir

los efectos adversos sistémicos. El fármaco ha causado, en apariencia, el empeoramiento de los síntomas pulmonares en algunos pacientes.

Hipertiroidismo

La acción excesiva de las catecolaminas es un aspecto importante de la fisiopatología del hipertiroidismo, en particular en relación con el corazón (véase capítulo 38). Los antagonistas β son beneficiosos en esta afección. Los efectos se relacionan presumiblemente con el bloqueo de los receptores adrenérgicos y quizás en parte con la inhibición de la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina. La última acción puede variar de un antagonista β a otro. El propranolol se ha usado con amplitud en pacientes con tormenta tiroidea (hipertiroidismo severo); se usa con precaución en pacientes con esta afección para controlar las taquicardias supraventriculares que a menudo precipitan la insuficiencia cardiaca.

Enfermedades neurológicas

El propranolol reduce la frecuencia y la intensidad de la **migraña**. Otros antagonistas del receptor β con eficacia preventiva incluyen el metoprolol y quizá también el atenolol, el timolol y el nadolol. El mecanismo no se conoce. Dado que la actividad simpática puede aumentar el temblor del músculo esquelético, no es sorprendente que se haya encontrado que los antagonistas β reducen ciertos **temblores** (véase capítulo 28). Las manifestaciones somáticas de ansiedad pueden responder de manera drástica a bajas dosis de propranolol, en particular cuando se toman profilácticamente. Por ejemplo, se ha encontrado un beneficio en músicos con **ansiedad de rendimiento** (**"miedo escénico"**). El propranolol puede contribuir al tratamiento sintomático de la abstinencia alcohólica en algunos pacientes.

Miscelánea

Se ha descubierto que los antagonistas del receptor beta disminuyen la presión de la vena porta en pacientes con cirrosis. Existe evidencia de que tanto el propranolol como el nadolol disminuyen la incidencia del primer episodio de hemorragia por **várices esofágicas** y disminuyen la tasa de mortalidad asociada con la hemorragia en pacientes con cirrosis. El nadolol en combinación con mononitrato de isosorbida parece ser más eficaz que la escleroterapia en la prevención de nuevas hemorragias en pacientes que han tenido un sangramiento previo debido a las várices esofágicas. La ligadura con banda en combinación con un antagonista β puede ser más efectiva.

En la era actual de reutilización de medicamentos establecidos que son bien tolerados, pueden surgir beneficios inesperados. Los **hemangiomas infantiles** son los tumores vasculares más comunes de la infancia, que pueden desfigurar o deteriorar las funciones vitales. Se ha descubierto que el propranolol a dosis de 2 mg/kg/d reduce el volumen, el color y la elevación del hemangioma infantil en bebés menores de seis meses y niños de hasta cinco años de edad, tal vez desplazando medicamentos más tóxicos, como los glucocorticoides sistémicos, la vincristina y el interferón alfa.

ELECCIÓN DE UN FÁRMACO ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES BETA ADRENÉRGICOS

El propranolol es el estándar con el cual se han comparado antagonistas β más nuevos para uso sistémico. En muchos años de haberse usado ampliamente, se ha descubierto que el propranolol es un medicamento seguro y efectivo para muchas indicaciones. Dado que es posible que algunas acciones de un antagonista de los receptores β se relacionen con algún otro efecto del medicamento, estos fármacos no deben considerarse intercambiables para todas las aplicaciones. Por ejemplo, sólo los antagonistas β conocidos por ser eficaces en la insuficiencia cardiaca estable o en la terapia profiláctica después de un infarto de miocardio deben usarse para esas indicaciones. Es posible que los efectos beneficiosos de un medicamento en este marco no sean compartidos por otro de la misma clase. Las posibles ventajas y desventajas de los agonistas parciales del receptor β no se han definido con claridad en entornos clínicos, aunque la evidencia actual sugiere que tal vez sean menos eficaces en la prevención secundaria después de un infarto de miocardio en comparación con antagonistas puros.

TOXICIDAD CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR BETA

Se han reportado muchos efectos adversos para el propranolol, pero la mayoría son menores. La bradicardia es el efecto cardiaco adverso más común de los fármacos bloqueadores beta. Algunas veces los pacientes notan frialdad en manos y pies durante el invierno. Los efectos del SNC incluyen sedación leve, sueños vívidos y, rara vez, depresión. La interrupción del uso de bloqueadores beta en cualquier paciente que desarrolle depresión psiquiátrica se debe considerar con seriedad si es clínicamente factible. Se ha afirmado que los fármacos antagonistas de los receptores β con baja solubilidad en los lípidos se asocian con una menor incidencia de efectos adversos en el SNC que los compuestos con mayor solubilidad en los lípidos (cuadro 10-2). Se necesitan más estudios diseñados para comparar los efectos adversos en el SNC de varios medicamentos antes de que se puedan hacer recomendaciones específicas, aunque parece razonable probar los fármacos hidrofílicos nadolol o atenolol en un paciente que experimenta efectos desagradables del SNC con otros bloqueadores β.

Los principales efectos adversos de los fármacos antagonistas del receptor β se relacionan con las consecuencias predecibles del bloqueo β. El bloqueo del receptor β_2 asociado con el uso de agentes no selectivos causa comúnmente un empeoramiento del asma preexistente y otras formas de obstrucción de la vía aérea sin que existan estas consecuencias en individuos normales. De hecho, el asma, en ocasiones trivial, puede volverse grave después del bloqueo β. Sin embargo, debido a su potencial para salvar la vida en enfermedades cardiovasculares, se deben considerar los ensayos terapéuticos individualizados en algunas clases de pacientes, por ejemplo, aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que tienen indicaciones apropiadas para los bloqueadores β. Mientras que los fármacos selectivos β_1 pueden tener menos efecto en las vías respiratorias que los antagonistas β no selectivos, deben usarse con mucha precaución en pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias. Los antagonistas selectivos β_1 son por lo general bien tolerados en pacientes con enfermedad vascular periférica de leve a moderada, pero se requiere precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica grave o trastornos vasoespásticos.

El bloqueo del receptor beta deprime la contractilidad y la excitabilidad del miocardio. En pacientes con función miocárdica anormal, el gasto cardiaco puede depender del impulso simpático. Si este estímulo se elimina por el bloqueo β, puede producirse una descompensación cardiaca. Por tanto, se debe tener precaución al iniciar con un antagonista del receptor β en pacientes con insufi-

ciencia cardiaca compensada, aunque el uso a largo plazo de estos fármacos en dichos pacientes puede prolongar la vida. Un efecto cardiaco adverso potencialmente mortal de un antagonista β puede superarse de manera directa con el isoproterenol o con el glucagón (el glucagón estimula el corazón a través de receptores de glucagón, que no están bloqueados por antagonistas β), pero ninguno de estos métodos está exento de peligro. Una dosis muy pequeña de un antagonista β (p. ej., 10 mg de propranolol) puede provocar insuficiencia cardiaca grave en un individuo vulnerable. Los bloqueadores beta pueden interactuar con el antagonista de calcio verapamilo; se han descrito hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca y anomalías de la conducción cardiaca. Estos efectos adversos pueden surgir incluso en pacientes vulnerables que toman un bloqueador tópico beta (oftálmico) y el verapamilo oral.

Los pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensión renovascular pueden correr un riesgo mayor si el bloqueo β se interrumpe de forma repentina. El mecanismo de este efecto podría implicar una regulación elevada del número de receptores β. Hasta que se disponga de una mejor evidencia sobre la magnitud del riesgo, la prudencia exige el cese gradual y no brusco de la dosificación cuando se suspenden estos fármacos, en especial los medicamentos con semivida corta, como el propranolol y el metoprolol.

Se desconoce la incidencia de episodios de hipoglucemia exacerbados por los agentes bloqueadores β en diabéticos. Sin embargo, es desaconsejable utilizar antagonistas β en pacientes diabéticos insulinodependientes que están sometidos a frecuentes reacciones hipoglucémicas si se dispone de terapias alternativas. Los antagonistas selectivos β_1 ofrecen alguna ventaja en estos pacientes, ya que la tasa de recuperación de la hipoglucemia puede ser más rápida en comparación con la de los diabéticos que reciben antagonistas del receptor β adrenérgico no selectivos. Existe un considerable beneficio potencial de estos medicamentos en diabéticos después de un infarto de miocardio, por lo que el balance de riesgo *versus* beneficio debe evaluarse en pacientes individuales.

RESUMEN Antagonistas simpáticos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ALFA ADRENÉRGICOS				
• Fenoxibenzamida	Bloquea irreversiblemente a α_1 y α_2 • activación indirecta del barorreflejo	Disminuye la presión arterial (BP) • el ritmo cardiaco (HR) aumenta debido a la activación del barorreflejo	Feocromocitoma • estado alto de catecoleminas	Bloqueador irreversible • duración > 1 día • *Toxicidad:* hipotensión ortostática • taquicardia • cardiopatía isquémica
• Fentolamina	Bloquea reversiblemente a α_1 y α_2	Bloquea la vasoconstricción mediada por α, disminuye la BP, aumenta el HR (barorreflejo)	Feocromocitoma	Semivida ~45 min de la inyección IV
• Prazosina • Doxazosina • Terazosina	Bloquean a α_1 pero no a α_2	Disminuyen la BP	Hipertensión • hiperplasia prostática benigna	El efecto depresor mayor con la primera dosis puede causar hipotensión ortostática
• Tamsulosina	Ligeramente selectivo para α_{1A}	El bloqueo α_{1A} puede relajar más el músculo liso prostático que el músculo liso vascular	Hiperplasia prostática benigna	La hipotensión ortostática puede ser menos común con este subtipo
• Yohimbina	Bloquea a α_2 • provoca una mayor actividad simpática central • aumento de la liberación de norepinefrina	Eleva la BP y el HR	Disfunción eréctil masculina • hipotensión	Puede causar ansiedad • exceso del efecto presor si el transportador de norepinefrina está bloqeado
• Labetalol (véase sección del carveridol más abajo)	$\beta > \alpha_1$ bloqueo	Disminuye la BP con un incremento limitado del HR	Hipertensión	Oral, parenteral • *Toxicidad:* menos taquicardia que con otros agentes α_1
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR BETA ADRENÉRGICO				
• Propranolol • Nadolol • Timolol	Bloqueo β_1 y β_2	Disminuyen el HR y la BP • reducen la renina	Hipertensión • angina de pecho • arritmias • migraña • hipertiroidismo • glaucoma (timolol tópico)	Oral, parenteral *Toxicidad:* bradicardia • asma empeorada • fatiga • sueños vívidos • manos frías
• Metoprolol • Atenolol • Betaxolol • Nebivolol	Bloqueo $\beta_1 > \beta_2$	Disminuyen el HR y la BP • reducen la renina • pueden ser más seguros en el asma	Angina de pecho • hipertensión • arritmias • glaucoma (betaxolol tópico)	*Toxicidad:* bradicardia • fatiga • sueños vívidos • manos frías

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
• Butoxamina[1]	Bloqueo $\beta_2 > \beta_1$	Incrementa la resistencia periférica	Sin indicación clínica	*Toxicidad:* provoca asma
• Pindolol • Acebutolol • Carteolol • Bopindolol[1] • Oxprenolol[1] • Celiprolol[1] • Penbutolol	β_1, β_2, con efecto simpaticomimético intrínseco (agonista parcial)	Disminuye la BP • disminuye moderadamente el HR	Hipertensión • arritmias • migraña • puede evitar el empeoramiento de la bradicardia	Oral • *Toxicidad:* fatiga • sueños vívidos • manos frías
• Carvedilol • Medroxalol[1] • Bucindolol[1] (véase "Labetalol" arriba)	$\beta > \alpha_1$ bloqueo		Insuficiencia cardiaca	Oral, vida media larga • *Toxicidad:* fatiga
• Esmolol	$\beta_1 > \beta_2$	Bloqueo β cardiaco muy bajo	Control rápido de la BP y las arritmias, tirotoxicosis y cardiopatía isquémica intraoperatoriamente	Sólo parenteral • semivida ~10 min • *Toxicidad:* bradicardia • hipotensión
INHIBIDOR DE LA TIROSINA HIDROXILASA				
• Metirosina	Bloquea la tirosina hidroxilasa • reduce la síntesis de dopamina, norepinefrina y epinefrina	Disminuye la BP • puede provocar efectos extrapiramidales (debido a la baja concentración de dopamina en el SNC)	Feocromocitoma	*Toxicidad:* síntomas extrapiramidales • hipotensión ortostática • cristaluria

[1] No están disponibles en Estados Unidos.

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
BLOQUEADORES ALFA	
Alfuzosina	Uroxatral
Doxazosina	Genérico, Cardura
Fenoxibenzamina	Dibenzilina
Fentolamina	Genérico
Prazosina	Genérico, Minipress
Silodosina	Rapaflo
Tamsulosina	Flomax
Terazosina	Genérico, Hytrin
Tolazolina	Priscoline
BLOQUEADORES BETA	
Acebutolol	Genérico, Sectral
Atenolol	Genérico, Tenormin
Betaxolol	
Oral	Kerlone
Oftálmico	Genérico, Betoptic
Bisoprolol	Genérico, Zebeta
Carteolol	
Oftálmico	Genérico, Ocupress
Oral	Cartrol
Carvedilol	Coreg
Esmolol	Brevibloc
Labetalol	Genérico, Normodyne, Trandate
Levobunolol	Betagan, Liquifilm, otros
Metipranolol	OptiPranolol
Metoprolol	Genérico, Lopressor, Toprol
Nadolol	Genérico, Corgard
Nebivolol	Bystolic
Penbutolol	Levatol
Pindolol	Genérico, Visken
Propranolol	Genérico, Inderal
Sotalol	Genérico, Betapace
Timolol	
Oral	Genérico, Blocadren
Oftálmico	Genérico, Timoptic
INHIBIDOR DE LA TIROSINA HIDROXILASA	
Metirosina	Demser

* En Estados Unidos

REFERENCIAS

Ambrosio G, *et al*. β-Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart* 2011;97:209.

Arnold AC, *et al*. Combination ergotamine and caffeine improves seated blood pressure and presyncopal symptoms in autonomic failure. *Front Physiol* 2014;5:270.

Ayers K, *et al*. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012;59:893.

Bell CM, *et al.* Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA* 2009;301:1991.

Berruezo A, Brugada J. Beta blockers: Is the reduction of sudden death related to pure electrophysiologic effects? *Cardiovasc Drug Ther* 2008;22:163.

Bird ST, *et al*. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: Risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ* 2013;347:f6320.

Blakely RD, DeFelice LJ. All aglow about presynaptic receptor regulation of neurotransmitter transporters. *Mol Pharmacol* 2007;71:1206.

Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH, *et al*. Beta-blockers: Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995;13:359.

Boyer TD. Primary prophylaxis for variceal bleeding: Are we there yet? *Gastroenterology* 2005;128:1120.

Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N, *et al*. Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *Am J Med* 1982;72:88.

Bristow M. Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: Surprises and new opportunities. *Circulation* 2003;107:1100.

Cleland JG. Beta-blockers for heart failure: Why, which, when, and where. *Med Clin North Am* 2003;87:339.

Eisenhofer G, *et al*. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res* 2008;40:329.

Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. *Drugs* 2005;65:787.

Fitzgerald JD. Do partial agonist beta-blockers have improved clinical utility? *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:303.

Freemantle N, *et al*. Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730.

Hogeling M, Adams S, Wargon O, *et al*. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259.

Jacobs DS. Open-angle glaucoma: Treatment. Disponible en: UpToDate.com 2013, topic 15695.

Kamp O, *et al*. Nebivolol: Haemodynamic effects and clinical significance of combined β-blockade and nitric oxide release. *Drugs* 2010;70:41.

Kaplan SA, *et al*. Combination therapy using oral β-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. *Urology* 1998;52:739.

Kyprianou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: Clinical significance. *J Urol* 2003;169:1520.

Lanfear DE, *et al.* β2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294:1526.

Lepor H, *et al*. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostate hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:533.

Maggio PM, Taheri PA. Perioperative issues: Myocardial ischemia and protection–beta-blockade. *Surg Clin North Am* 2005;85:1091.

McVary KT. Alfuzosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long-term experience. *J Urol* 2006;175:35.

Nickel JC, Sander S, Moon TD, *et al*. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1547.

Nickerson M. The pharmacology of adrenergic blockade. *Pharmacol Rev* 1949;1:27.

Okamoto LE, *et al*. Nebivolol, but not metoprolol lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertension* 2014;64:1241.

Perez DM. Structure-function of alpha1-adrenergic receptors. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1051.

Pojoga L, *et al*. Beta-2 adrenergic receptor diplotype defines a subset of salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2006;48:892.

Raj SR, *et al*. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: Less is more. *Circulation* 2009;120:725.

Robertson D, *et al*. *Primer on the Autonomic Nervous System.* 3a ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2012.

Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171:1029.

Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008;15:193.

Shibao C, *et al*. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2010;56:847.

Tank J, *et al*. Yohimbine attenuates baroreflex-mediated bradycardia in humans. *Hypertension* 2007;50:899.

Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, *et al*. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002081.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El paciente tenía un feocromocitoma. Este tumor secreta catecolaminas, en especial la norepinefrina y la epinefrina, lo que provoca aumentos de la presión arterial (a través de los receptores α_1) y el ritmo cardiaco (a través de los receptores β_1). El feocromocitoma se encontraba en la glándula suprarrenal izquierda y se identificó mediante imágenes con metayodobenzilguanidina (MIBG), las cuales marcan los tejidos que tienen los transportadores de norepinefrina en su superficie celular (véase texto). Además, tenía niveles elevados de norepinefrina plasmática y urinaria, epinefrina y sus metabolitos, normetanefrina y metanefrina. Las catecolaminas hicieron que la presión arterial aumentara, así como el ritmo cardiaco, produciendo un episodio típico durante el examen, tal vez desencadenado, en este caso, por la presión externa cuando el médico palpaba el abdomen. La sudoración profusa fue típica y en parte se debió a los receptores α_1, aunque el abundante sudor en el feocromocitoma nunca se ha explicado del todo. El tratamiento consistiría en el control farmacológico preoperatorio de la presión arterial y la normalización del volumen sanguíneo si se reduce, seguido de la resección quirúrgica del tumor. El control de la presión arterial puede ser necesario durante la cirugía, probablemente con nitroprusiato.

CAPÍTULO 11

Agentes antihipertensivos

Neal L. Benowitz, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 35 años se presenta con una presión arterial de 150/95 mm Hg. En general ha sido saludable, es sedentario, bebe varios cócteles por día y no fuma cigarrillos. Tiene antecedentes familiares de hipertensión y su padre murió de un infarto de miocardio a los 55 años. El examen físico es notable sólo por la obesidad moderada. El colesterol total es de 220 y el nivel de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es de 40 mg/dL. La glucosa en ayunas es de 105 mg/dL. La radiografía de tórax es normal. El electrocardiograma muestra agrandamiento ventricular izquierdo. ¿Cómo tratarías a este paciente?

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común. En una Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*) llevada a cabo entre 2011 y 2012, se encontró hipertensión en 29% de los adultos estadounidenses y en 65% de los adultos de 65 años o más. La prevalencia varía con la edad, la raza, la educación y muchas otras variables. Según algunos estudios, entre 60 y 80% de los hombres y las mujeres desarrollarán hipertensión a los 80 años. La hipertensión arterial sostenida daña los vasos sanguíneos en el riñón, el corazón y el cerebro, y conduce a una mayor incidencia de insuficiencia renal, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, apoplejía y demencia. Se ha demostrado que la reducción farmacológica efectiva de la presión arterial previene el daño a los vasos sanguíneos y reduce sustancialmente las tasas de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, NHANES descubrió que, desafortunadamente, sólo la mitad de los estadounidenses con hipertensión tenían un control adecuado de la presión arterial. Muchos medicamentos efectivos están disponibles. El conocimiento de sus mecanismos antihipertensivos y sitios de acción permite una predicción precisa de la eficacia y la toxicidad. El uso racional de estos agentes, sólo o en combinación, puede disminuir la presión arterial con un riesgo mínimo de toxicidad grave en la mayoría de los pacientes.

HIPERTENSIÓN Y REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Diagnóstico

El diagnóstico de hipertensión se basa en mediciones repetidas y reproducibles de presión arterial elevada (cuadro 11-1). El diagnóstico sirve principalmente como una predicción de las consecuencias para el paciente; rara vez incluye una declaración sobre la causa de la hipertensión.

Los estudios epidemiológicos indican que los riesgos de daño al riñón, corazón y cerebro están directamente relacionados con el grado de elevación de la presión arterial. Incluso la hipertensión leve (presión arterial de 140/90 mm Hg) aumenta el riesgo de un eventual daño a los órganos terminales. A partir de 115/75 mmHg,

CUADRO 11-1 Clasificación de la hipertensión sobre la base de la presión arterial

Presión sistólica/diastólica (mm Hg)	Categoría
<120/80	Normal
120-139/80-89	Prehipertensión
≥140/90	Hipertensión
140-159/90-99	Etapa 1
≥160/100	Etapa 2

Tomado de Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560.

el riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica con cada incremento de 20/10 mm Hg en todo el rango de presión arterial. Tanto la hipertensión sistólica como la hipertensión diastólica se asocian con daño de los órganos terminales; la denominada hipertensión sistólica aislada no es benigna. Los riesgos y, por tanto, la urgencia de instituir la terapia aumentan en proporción a la magnitud de la elevación de la presión arterial. El riesgo de daño en los órganos terminales en cualquier nivel de presión arterial o edad es mayor en los afroamericanos y relativamente menor en las mujeres premenopáusicas que en los hombres. Otros factores de riesgo positivos incluyen fumar; síndrome metabólico, que incluye obesidad, dislipidemia y diabetes; manifestaciones de daño de órgano final en el momento del diagnóstico, y una historial familiar de enfermedad cardiovascular.

Cabe señalar que el diagnóstico de hipertensión depende de la medición de la presión arterial y no de los síntomas informados por el paciente. De hecho, la hipertensión suele ser asintomática hasta que el daño manifiesto de los órganos terminales es inminente o ya ha ocurrido.

Etiología de la hipertensión

Se puede establecer una causa específica de hipertensión en sólo 10-15% de los pacientes. Se dice que los pacientes en quienes no se puede encontrar una causa específica de hipertensión tienen *hipertensión esencial o primaria*. Se dice que los pacientes con una etiología específica tienen *hipertensión secundaria*. Sin embargo, es importante considerar las causas específicas en cada caso, porque algunos de ellos son susceptibles de tratamiento quirúrgico definitivo: constricción de la arteria renal, coartación de la aorta, feocromocitoma, enfermedad de Cushing y aldosteronismo primario.

En la mayoría de los casos, la presión arterial elevada se asocia con un aumento general de la resistencia al flujo de sangre a través de las arteriolas, mientras que el gasto cardiaco suele ser normal. La investigación meticulosa de la función del sistema nervioso autónomo, los reflejos barorreceptores, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el riñón no ha logrado identificar una sola anomalía como la causa del aumento de la resistencia vascular periférica en la hipertensión esencial. Parece que la presión arterial elevada por lo general es causada por una combinación de varias anomalías (multifactoriales). La evidencia epidemiológica apunta a factores genéticos, estrés psicológico y factores ambientales y dietéticos (aumento de sal y disminución de la ingesta de potasio o calcio) como factores que contribuyen al desarrollo de la hipertensión. El aumento de la presión arterial con el envejecimiento no ocurre en poblaciones con baja ingesta diaria de sodio. Los pacientes con hipertensión lábil parecen tener más probabilidades que los controles normales de elevar la presión arterial después de la carga de sal.

La heredabilidad de la hipertensión esencial se estima en alrededor de 30%. Las mutaciones en varios genes se han relacionado con varias causas raras de hipertensión. Las variaciones funcionales de los genes del angiotensinógeno, la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), el receptor de la angiotensina II, el receptor adrenérgico β_2, la aducina α (una proteína del citoesqueleto) y otras parecen contribuir a algunos casos de hipertensión esencial.

Regulación normal de la presión arterial

Según la ecuación hidráulica, la presión arterial (BP, *blood pressure*) es directamente proporcional al producto del flujo sanguíneo (gasto cardiaco, CO) y la resistencia al paso de la sangre a través de las arteriolas precapilares (resistencia vascular periférica, PVR, *peripheral vascular resistance*):

$$BP = CO \times PVR$$

Fisiológicamente, tanto en individuos normales como hipertensos, la presión arterial se mantiene mediante la regulación momento a momento del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica, ejercida en tres sitios anatómicos (figura 11-1): arteriolas, vénulas poscapilares (vasos de capacitancia) y corazón. Un cuarto sitio de control anatómico, el riñón, contribuye al mantenimiento de la presión sanguínea al regular el volumen de fluido intravascular. Los barorreflejos, mediados por nervios autónomos, actúan en combinación con mecanismos humorales, incluido el sistema renina-angiotensina-aldosterona, para coordinar la función en estos cuatro sitios de control y para mantener la presión sanguínea normal. Finalmente, la liberación local de sustancias vasoactivas del endotelio vascular también puede estar involucrada en la regulación de la resistencia vascular. Por ejemplo, la endotelina-1 (véase capítulo 17) contrae y el óxido nítrico (véase capítulo 19) dilata los vasos sanguíneos.

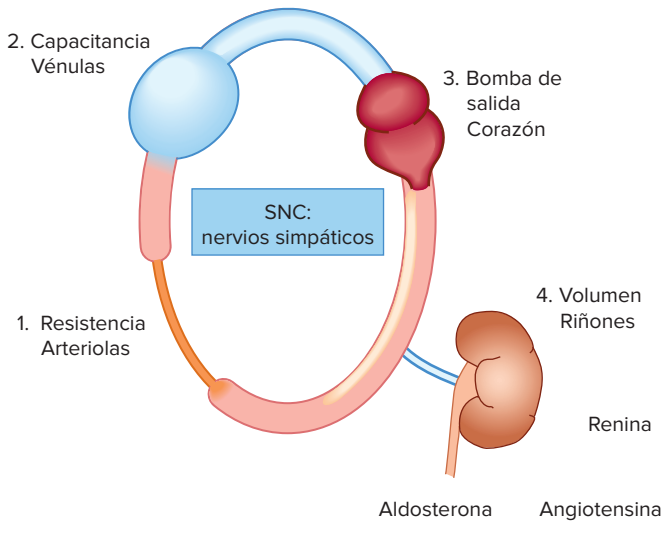


FIGURA 11-1 Sitios anatómicos del control de la presión arterial.

La presión arterial en un paciente hipertenso está controlada por los mismos mecanismos que son operativos en sujetos normotensos. La regulación de la presión arterial en pacientes hipertensos, difiere de la de pacientes sanos en que los barorreceptores y los sistemas de control de volumen-presión sanguíneo renal parecen estar "configurados" a un nivel más alto de presión arterial. Todos los fármacos antihipertensivos actúan interfiriendo con estos mecanismos normales, que se revisan a continuación.

A. Barorreflejo postural

Los barorreflejos son responsables de los ajustes rápidos y de momento a momento de la presión arterial, como la transición de una postura reclinada a una vertical (figura 11-2). Las neuronas simpáticas centrales que surgen del área vasomotora de la médula son tónicamente activas. Los barorreceptores carotídeos son estimulados por el estiramiento de las paredes del vaso provocado por la presión interna (presión arterial). La activación del barorreceptor inhibe la descarga simpática central. Por el contrario, la reducción en el estiramiento da como resultado una reducción en la actividad del barorreceptor. Por tanto, en el caso de una transición a la postura erguida, los barorreceptores detectan la reducción en la presión arterial que resulta de la acumulación de sangre en las venas por debajo del nivel del corazón como un estiramiento de la pared reducido, y la descarga simpática está desinhibida. El aumento reflejo en el flujo de salida simpático actúa a través de las terminaciones nerviosas para aumentar la resistencia vascular periférica (constricción de arteriolas) y el gasto cardiaco (estimulación directa del corazón y constricción de vasos de capacitancia, lo que aumenta el retorno venoso al corazón), restableciendo la presión arterial normal. El mismo barorreflejo actúa en respuesta a cualquier evento que reduzca la presión arterial, incluida una reducción primaria de la resistencia vascular periférica (p. ej., causada por un agente vasodilatador) o una reducción del volumen intravascular (p. ej., debido a hemorragia o pérdida de sal y agua a través del riñón).

B. Respuesta renal a la disminución de la presión arterial

Al controlar el volumen de sangre, el riñón es el principal responsable del control de la presión arterial a largo plazo. Una reducción en la presión de perfusión renal provoca la redistribución intrarrenal del flujo sanguíneo y una mayor reabsorción de sal y agua. Además, la disminución de la presión en las arteriolas renales y la actividad neuronal simpática (a través de los receptores adrenérgicos β) estimula la producción de renina, lo que aumenta la producción de angiotensina II (véase la figura 11-1 y el capítulo 17). La angiotensina II causa 1) la constricción directa de los vasos de resistencia y 2) la estimulación de la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal, lo que aumenta la absorción renal de sodio y el volumen sanguíneo intravascular. La vasopresina liberada de la glándula pituitaria posterior también desempeña un papel en el mantenimiento de la presión sanguínea a través de su capacidad para regular la reabsorción de agua por el riñón (véanse capítulos 15 y 17).

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

Todos los agentes antihipertensivos actúan en uno o más de los cuatro sitios de control anatómico representados en la figura 11-1 y producen sus efectos al interferir con los mecanismos normales de regulación de la presión arterial. Una clasificación útil de estos agentes los categoriza de acuerdo con el sitio o mecanismo regulador principal en el que actúan (figura 11-3). Debido a sus mecanismos comunes de acción, los medicamentos dentro de cada categoría tienden a producir un espectro similar de toxicidades. Las categorías incluyen lo siguiente:

1. **Diuréticos**, que reducen la presión arterial al disminuir el sodio corporal y reducir el volumen de sangre, y tal vez por otros mecanismos.

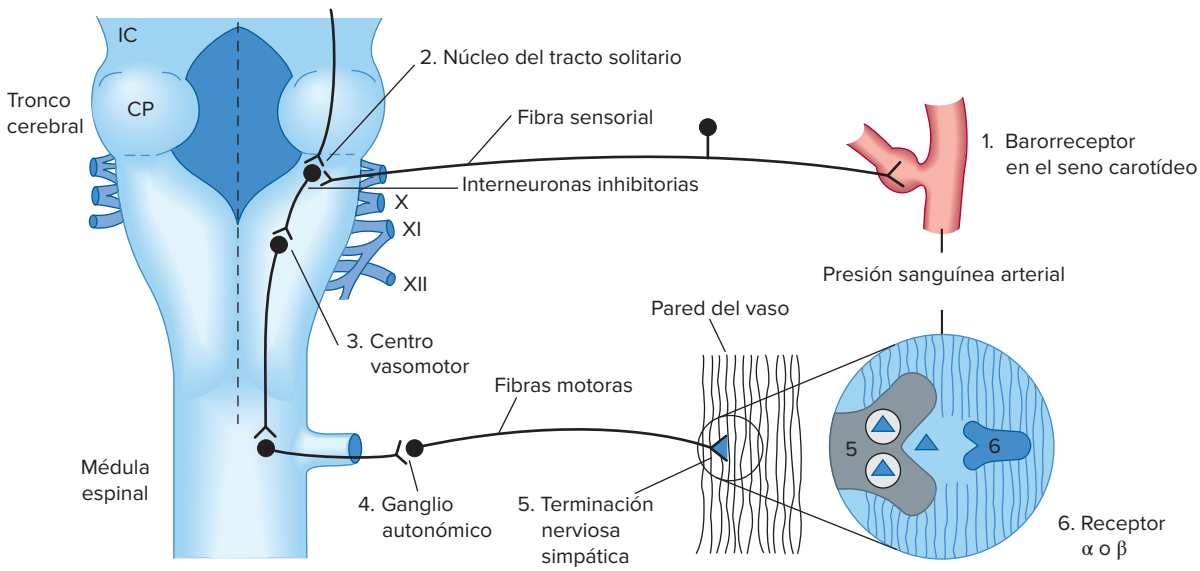


FIGURA 11-2 Arco reflejo barorreceptor. CP: pedúnculo cerebeloso; IC: colículo inferior.

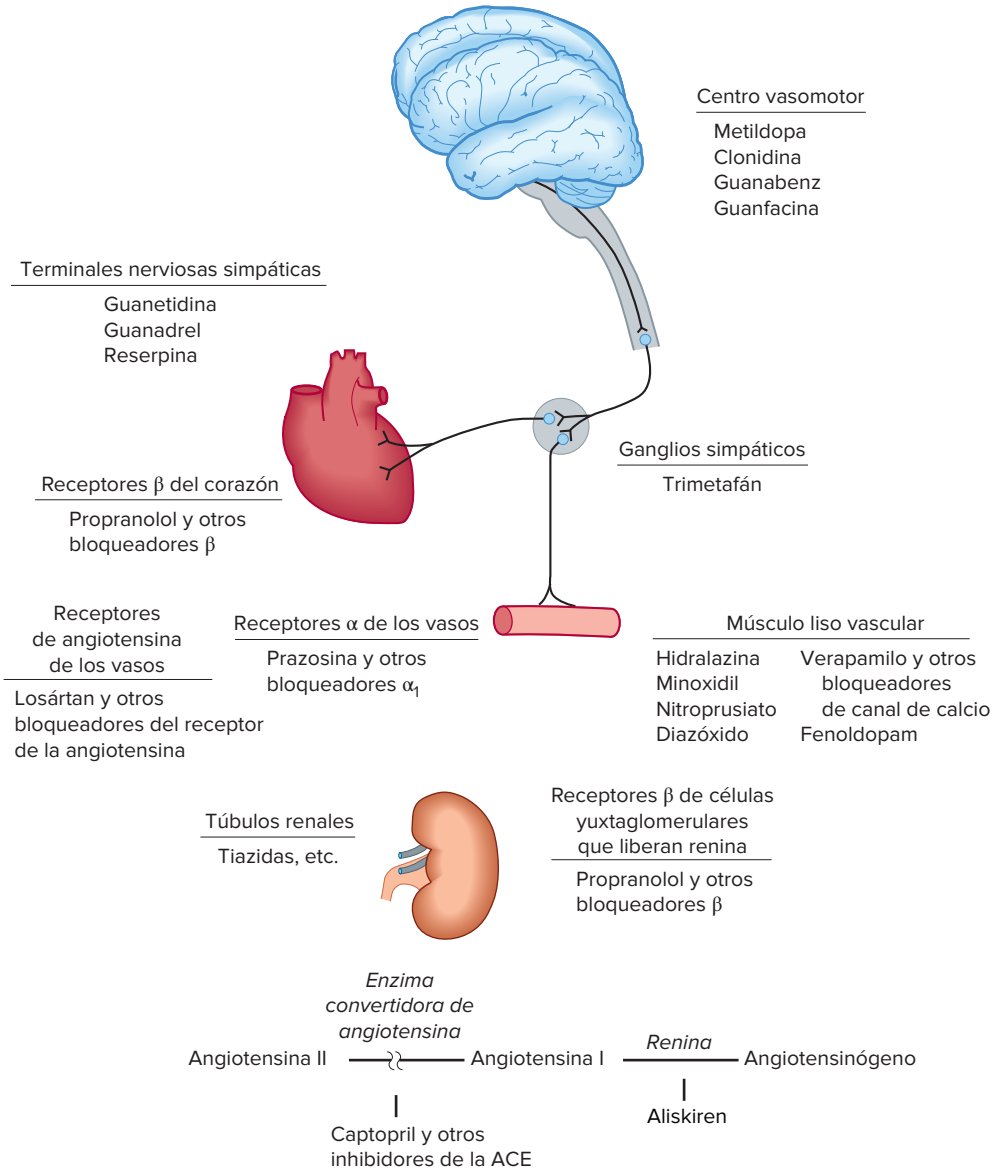


FIGURA 11-3 Sitios de acción de las principales clases de fármacos antihipertensivos.

2. **Agentes simpaticolíticos**, que reducen la presión sanguínea al reducir la resistencia vascular periférica, inhiben la función cardiaca y aumentan la acumulación venosa en los vasos de capacitancia. (Los dos últimos efectos reducen el gasto cardiaco.) Estos agentes se subdividen a su vez de acuerdo con sus sitios de acción putativos en el arco reflejo simpático (ver más abajo).
3. **Vasodilatadores directos**, que reducen la presión al relajar el músculo liso vascular, lo que dilata los vasos de resistencia —en diversos grados— también aumentan la capacitancia.
4. **Agentes que bloquean la producción o la acción de la angiotensina** y, por tanto, reducen la resistencia vascular periférica y (potencialmente) el volumen de sangre.

El hecho de que estos grupos de fármacos actúen por diferentes mecanismos permite la combinación de fármacos de dos o más grupos con mayor eficacia y, en algunos casos, disminución de la toxicidad. (Véase recuadro: "Hipertensión resistente y polifarmacia".)

FÁRMACOS QUE ALTERAN EL EQUILIBRIO DEL AGUA Y EL SODIO

La restricción dietética de sodio se conoce desde hace muchos años para disminuir la presión arterial en pacientes hipertensos. Con el advenimiento de los diuréticos, se pensó que la restricción de sodio era menos importante. Sin embargo, ahora existe un acuerdo general de que el control dietético de la presión arterial es una medida terapéutica relativamente no tóxica e incluso puede ser preventiva. la restricción modesta de sodio en la dieta disminuye la presión arterial (aunque en diferentes grados) en muchas personas hipertensas.

Hipertensión resistente y polifarmacia

La monoterapia de la hipertensión (tratamiento con un solo fármaco) es deseable porque es probable que el cumplimiento sea mejor y el costo sea menor, y porque en algunos casos los efectos adversos son menores. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con hipertensión requieren dos o más medicamentos que actúen por diferentes mecanismos (polifarmacia). Según algunas estimaciones, sólo hasta 40% de los pacientes puede responder inadecuadamente incluso a dos agentes y se considera que tienen "hipertensión resistente". Algunos de estos pacientes tienen hipertensión secundaria tratable que se ha pasado por alto, pero la mayoría no, y tres o más fármacos son requeridos.

Una de las razones de la polifarmacia en la hipertensión es que la mayoría de los medicamentos evoca mecanismos reguladores compensatorios para mantener la presión arterial (véanse las figuras 6-7 y 11-1), que pueden limitar marcadamente su efecto. Por ejemplo, los vasodilatadores como la hidralazina causan una disminución significativa en la resistencia vascular periférica, pero provocan una fuerte taquicardia compensadora y retención de agua y sal (figura 11-4) que son capaces de revertir casi completamente su efecto. La adición de un Bloqueador β previene la taquicardia; la adición de un diurético (p. ej., la hidroclorotiazida) evita la retención de sal y agua. En efecto, los tres fármacos aumentan la sensibilidad del sistema cardiovascular a las acciones de los demás.

Una segunda razón es que algunos medicamentos sólo tienen una eficacia máxima moderada, pero la reducción de la morbilidad a largo plazo exige su uso. Muchos estudios de inhibidores de la enzima convertidora-angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) informan una disminución máxima de la presión arterial de menos de 10 mm Hg. En pacientes con hipertensión más severa (presión >160/100 mm Hg), esto es inadecuado para prevenir todas las secuelas de la hipertensión, pero los inhibidores de la ECA tienen importantes beneficios a largo plazo para prevenir o reducir la enfermedad renal en personas diabéticas y en la reducción de la insuficiencia cardiaca. Finalmente, la toxicidad de algunos medicamentos efectivos impide su uso a dosis máximas efectivas.

En la práctica, cuando la hipertensión no responde de forma adecuada a un régimen de un fármaco, se agrega un segundo medicamento de una clase desigual con un mecanismo de acción y un patrón diferente de toxicidad. Si la respuesta sigue siendo inadecuada y se sabe que el cumplimiento es bueno, se debe agregar un tercer medicamento. Si tres fármacos (por lo general, incluyendo un diurético) son inadecuados, se deben considerar otras causas de hipertensión resistente como el consumo excesivo de sodio en la dieta, el uso de medicamentos estimulantes o antiinflamatorios no esteroideos o la presencia de hipertensión secundaria. En algunos casos, puede ser necesario un fármaco adicional, y se ha encontrado que los antagonistas de mineralocorticoides, como la espironolactona, son en particular útiles. En ocasiones, los pacientes son resistentes a cuatro o más medicamentos, y se han considerado enfoques no farmacológicos. Dos tratamientos prometedores que aún están bajo investigación, en particular para pacientes con enfermedad renal avanzada, son la denervación renal y la baroestimulación carotídea.

Mecanismos de acción y efectos hemodinámicos de los diuréticos

Los diuréticos reducen la presión arterial sobre todo agotando las reservas de sodio en el cuerpo. Inicialmente, los diuréticos reducen la presión arterial al disminuir el volumen sanguíneo y el gasto cardiaco; la resistencia vascular periférica puede aumentar. Después de 6-8 semanas, el gasto cardiaco vuelve a ser normal mientras disminuye la resistencia vascular periférica. Se cree que el sodio contribuye a la resistencia vascular aumentando la rigidez del vaso y la reactividad neuronal, posiblemente relacionada con el intercambio alterado de sodio-calcio con un aumento resultante del calcio intracelular. Estos efectos son revertidos por los diuréticos o la restricción dietética de sodio.

Los diuréticos son efectivos para reducir la presión arterial en 10-15 mm Hg en la mayoría de los pacientes, y los diuréticos solos a menudo proporcionan el tratamiento adecuado para la hipertensión esencial leve o moderada. En la hipertensión más severa, los diuréticos se usan en combinación con fármacos simpaticopléjicos y vasodilatadores para controlar la tendencia a la retención de sodio causada por estos agentes. La reactividad vascular, es decir, la capacidad de contraer o dilatar, se ve disminuida por los fármacos simpaticopléjicos y vasodilatadores, de modo que la vasculatura se comporta como un tubo inflexible. Como consecuencia, la presión arterial se vuelve exquisitamente sensible al volumen de sangre. Por tanto, en la hipertensión severa, cuando se usan múltiples medicamentos, la presión arterial puede controlarse bien cuando el volumen sanguíneo es de 95% de lo normal, pero demasiado alto cuando el volumen sanguíneo es 105% de lo normal.

Uso de diuréticos

Los sitios de acción dentro del riñón y la farmacocinética de varios diuréticos se analizan en capítulo 15. Los diuréticos tiazídicos son apropiados para la mayoría de los pacientes con hipertensión leve o moderada, y función renal y cardiaca normal. Si bien todas las tiazidas reducen la presión arterial, el uso de la clortalidona en lugar de otros está respaldado por la evidencia de un mejor control de la presión arterial durante 24 horas y la reducción de los eventos cardiovasculares en grandes ensayos clínicos. La clortalidona es probable que sea más efectiva que la hidroclorotiazida porque tiene una mayor duración de acción. Los diuréticos más potentes (p. ej., aquellos que actúan sobre el asa de Henle) como la furosemida son necesarios en la hipertensión grave, cuando se usan múltiples fármacos con propiedades de retención de sodio; en insuficiencia renal, cuando la tasa de filtración glomerular es menor a 30-40 mL/min, y en insuficiencia cardiaca o cirrosis, en la que es marcada la retención de sodio.

Los diuréticos ahorradores de potasio son útiles tanto para evitar la depleción excesiva de potasio como para potenciar los efectos natriuréticos de otros diuréticos. Los antagonistas del receptor de aldosterona en particular también tienen un efecto favorable sobre la función cardiaca en personas con insuficiencia cardiaca.

Algunas características farmacocinéticas y las dosis iniciales y habituales de mantenimiento de los diuréticos se enumeran en el cuadro 11-2. Aunque los diuréticos tiazídicos son más natriuréticos a dosis más altas (hasta 100-200 mg de la hidroclorotiazida), cuando se usan como un solo agente, las dosis más bajas (25-50 mg) ejercen tanto efecto antihipertensivo como las dosis más altas. A di-

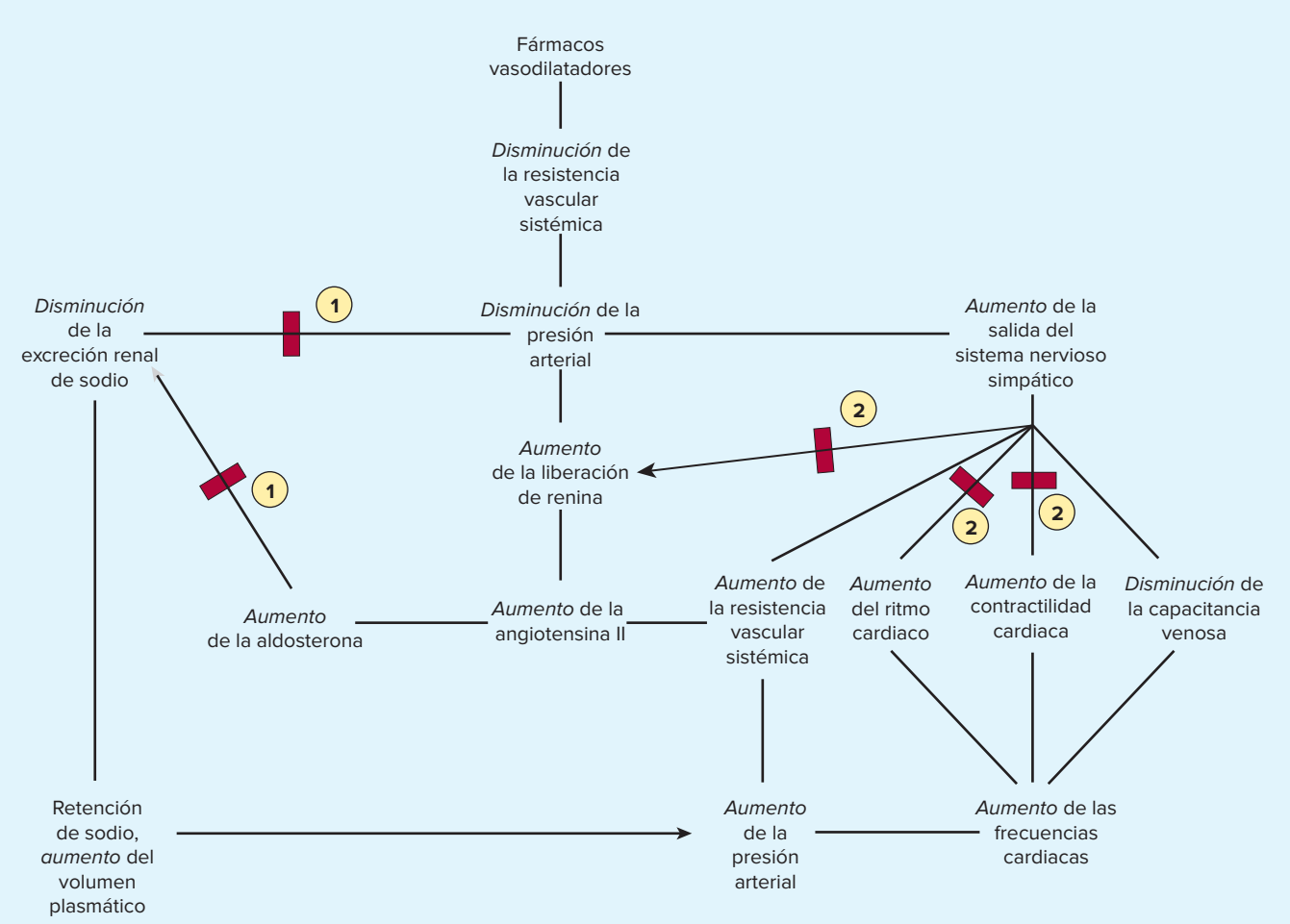

Fármacos vasodilatadores
Disminución de la resistencia vascular sistémica
Disminución de la excreción renal de sodio
1
Disminución de la presión arterial
Aumento de la salida del sistema nervioso simpático
2
Aumento de la liberación de renina
1
2
2
Aumento de la aldosterona
Aumento de la angiotensina II
Aumento de la resistencia vascular sistémica
Aumento del ritmo cardiaco
Aumento de la contractilidad cardiaca
Disminución de la capacitancia venosa
Retención de sodio, aumento del volumen plasmático
Aumento de la presión arterial
Aumento de las frecuencias cardiacas

FIGURA 11-4 Respuestas compensatorias a los vasodilatadores; base para la terapia de combinación con bloqueadores β y diuréticos. ① Efecto bloqueado por diuréticos. ② Efecto bloqueado por bloqueadores β.

ferencia de las tiazidas, la respuesta de la presión sanguínea a los diuréticos de asa continúa aumentando a dosis muchas veces mayores que la dosis terapéutica habitual.

Toxicidad de los diuréticos

En el tratamiento de la hipertensión, el efecto adverso más común de los diuréticos (excepto los diuréticos ahorradores de potasio) es la depleción de potasio. Aunque muchos pacientes toleran bien los grados leves de hipopotasemia, ésta puede ser peligrosa en personas que toman digitálicos, aquellos que tienen arritmias crónicas o aquellos con infarto agudo de miocardio o disfunción del ventrículo izquierdo. La pérdida de potasio se combina con la reabsorción de sodio, y la restricción de la ingesta de sodio en la dieta minimiza la pérdida de potasio. Los diuréticos también pueden causar depleción de magnesio, alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de lípidos. Los diuréticos aumentan las concentraciones de ácido úrico y pueden precipitar la gota. El uso de dosis bajas minimiza estos efectos metabólicos adversos sin afectar la acción antihipertensiva. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden producir hipercalcemia, en particular pacientes con insuficiencia renal y aquellos que toman inhibidores de la ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina; espironolactona (un esteroide) se asocia con ginecomastia.

FÁRMACOS QUE ALTERAN LA FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

En muchos pacientes, la hipertensión se inicia y se mantiene, al menos en parte, por la activación neuronal simpática. En pacientes con hipertensión moderada a severa, los regímenes de medicamentos más efectivos incluyen un agente que inhibe la función del sistema nervioso simpático. Los fármacos en este grupo se clasifican de acuerdo con el sitio en el que afectan el arco reflejo simpático (figura 11-2). Esta clasificación neuroanatómica explica las diferencias prominentes en los efectos cardiovasculares de los medicamentos y permite al clínico predecir las interacciones de estos éntre sí y con otros.

Las subclases de fármacos simpaticopléjicos exhiben diferentes patrones de toxicidad potencial. Los medicamentos que bajan la presión sanguínea por acciones en el sistema nervioso central tienden a causar sedación y depresión mental y pueden producir alte-

CUADRO 11-2 Características farmacocinéticas y dosificación de fármacos antihipertensivos orales seleccionados

Fármaco	Semivida (h)	Biodisponibilidad (porcentaje)	Dosis inicial sugerida	Rango de dosis de mantenimiento habitual	Reducción de la dosis requerida en insuficiencia renal moderada[1]
Amlodipino	35	65	2.5 mg/d	5-10 mg/d	No
Atenolol	6	60	50 mg/d	50-100 mg/d	Sí
Benazepril	0.6[2]	35	5-10 mg/d	20-40 mg/d	Sí
Captopril	2.2	65	50-75 mg/d	75-150 mg/d	Sí
Clortalidona	40-60	65	25 mg/d	25-50 mg/d	No
Clonidina	8-12	95	0.2 mg/d	0.2-1.2 mg/d	Sí
Diltiazem	3.5	40	120-140 mg/d	240-360 mg/d	No
Hidralazina	1.5-3	25	40 mg/d	40-200 mg/d	No
Hidroclorotiazida	12	70	25 mg/d	25-50 mg/d	No
Lisinopril	12	25	10 mg/d	10-80 mg/d	Sí
Losartán	1-2[3]	36	50 mg/d	25-100 mg/d	No
Metildopa	2	25	1 g/d	1-2 g/d	No
Metoprolol	3-7	40	50-100 mg/d	200-400 mg/d	No
Minoxidil	4	90	5-10 mg/d	40 mg/d	No
Nebivolol	12	Nd[4]	5 mg/d	10-40 mg/d	No
Nifedipino	2	50	30 mg/d	30-60 mg/d	No
Prazosina	3-4	70	3 mg/d	10-30 mg/d	No
Propranolol	3-5	25	80 mg/d	80-480 mg/d	No
Reserpina	24-48	50	0.25 mg/d	0.25 mg/d	No
Verapamilo	4-6	22	180 mg/d	240-480 mg/d	No

[1] Liberación de creatinina ≥30 mL/min. Muchos de estos medicamentos requieren un ajuste de dosis si el aclaramiento de creatinina cae por debajo de 30 mL/min.
[2] El metabolito activo de benazepril tiene una vida media de 10 horas.
[3] El metabolito activo de losartán tiene una vida media de 3-4 horas.
[4] Nd, no determinado.

raciones del sueño, incluyendo pesadillas. Los fármacos que actúan inhibiendo la transmisión a través de ganglios autonómicos (bloqueadores ganglionares) producen toxicidad por la inhibición de la regulación parasimpática, además del bloqueo simpático profundo y ya no se usan. Los fármacos que actúan principalmente al reducir la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas provocan efectos similares a los de la simpatectomía quirúrgica, incluida la inhibición de la eyaculación, y la hipotensión aumentada por la postura erguida y después del ejercicio. Los fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos postsinápticos producen un espectro de efectos más selectivo dependiendo de la clase de receptor al que se unen.

Al final, se debe tener en cuenta que *todos* los agentes que disminuyen la presión arterial al alterar la función simpática pueden provocar efectos compensatorios a través de mecanismos que no dependen de los nervios adrenérgicos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de cualquiera de estos agentes usados sólo puede estar limitado por la retención de sodio en el riñón y la expansión del volumen sanguíneo. Por esta razón, los fármacos antihipertensivos simpaticopléjicos son más efectivos cuando se usan concomitantemente con un diurético.

FÁRMACOS SIMPATICOPLÉJICOS QUE ACTÚAN CENTRALMENTE

Los fármacos simpaticopléjicos de acción central alguna vez fueron ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión. Con la excepción de la clonidina, estos medicamentos rara vez se usan hoy en día.

Mecanismos y sitios de acción

Estos agentes reducen el flujo simpático de los centros vasomotores en el tronco encefálico, pero permiten que estos centros retengan o incluso aumenten su sensibilidad al control barorreceptor. En consecuencia, las acciones antihipertensivas y tóxicas de estos fármacos son por lo general menos dependientes de la postura que los efectos de los fármacos que actúan de forma directa sobre las neuronas simpáticas periféricas.

Metildopa (L-α-metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un análogo de L-dopa y se convierte en α-metildopamina y α-metilnoradrenalina; esta vía es paralela a la síntesis de noradrenalina de dopa ilustrada en la figura 6-5. La alfametilnoradrenalina se almacena en vesículas nerviosas adrenérgicas, donde estequiométricamente reemplaza a la noradrenalina, y se libera mediante estimulación nerviosa para interactuar con los receptores adrenérgicos postsinápticos. Sin embargo, este reemplazo de la noradrenalina por un transmisor falso en las neuronas periféricas *no* es responsable del efecto antihipertensivo de la metildopa, porque la α-metilnoradrenalina liberada es un agonista eficaz en los receptores adrenérgicos α que median la constricción simpática periférica de arteriolas y vénulas. De hecho, la acción antihipertensiva de la metildopa parece deberse a la estimulación de los receptores α adrenérgicos *centrales* por la α-metilnoradrenalina o la α-metildopamina.

La acción antihipertensiva de la **clonidina**, un derivado de la 2-imidazolina, se descubrió en el curso de la prueba del fármaco para su uso como descongestionante nasal. Después de la inyección intravenosa, la clonidina produce un aumento breve de la presión arterial seguido de una hipotensión más prolongada. La res-

puesta presora se debe a la estimulación directa de los receptores adrenérgicos α en las arteriolas. El fármaco se clasifica como un agonista parcial en los receptores α porque también inhibe los efectos presores de otros agonistas α.

Una evidencia considerable indica que el efecto hipotensor de la clonidina se ejerce en los receptores adrenérgicos α en la médula del cerebro. En los animales, el efecto hipotensor de la clonidina se previene mediante la administración central de antagonistas α. La clonidina reduce el tono simpático y aumenta el parasimpático, lo que resulta en la disminución de la presión arterial y la bradicardia. La reducción de la presión se acompaña de una disminución en los niveles circulantes de catecolaminas. Estas observaciones sugieren que la clonidina sensibiliza los centros vasomotores del tronco encefálico para la inhibición por los barorreflejos.

Por tanto, los estudios de la clonidina y la metildopa sugieren que la regulación normal de la presión arterial implica neuronas adrenérgicas centrales que modulan los reflejos barorreceptores. La clonidina y la α-metilnoradrenalina se unen más estrechamente a los receptores adrenérgicos α_2 que a α_1. Como se señaló en el capítulo 6, los receptores α_2 se encuentran en las neuronas adrenérgicas presinápticas, así como en algunos sitios postsinápticos. Es posible que la clonidina y la α-metilnoradrenalina actúen en el cerebro para reducir la liberación de noradrenalina en los sitios receptores relevantes. Alternativamente, estos fármacos pueden actuar sobre los receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos para inhibir la actividad de las neuronas apropiadas. Al final, la clonidina también se une a un sitio no receptor adrenérgico, el **receptor de la imidazolina** también puede mediar los efectos antihipertensivos.

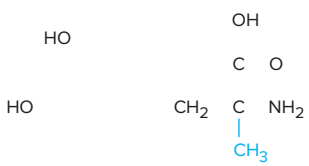
La metildopa y la clonidina producen efectos hemodinámicos ligeramente diferentes: la clonidina reduce la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco más que la metildopa. Esta diferencia sugiere que estos dos medicamentos no tienen sitios de acción idénticos. Pueden actuar de forma especial en diferentes poblaciones de neuronas en los centros vasomotores del tronco encefálico.

Guanabenz y **guanfacina** son fármacos antihipertensivos centralmente activos que comparten los efectos estimulantes del receptor adrenérgico α central de la clonidina. No parecen ofrecer ninguna ventaja sobre la clonidina y rara vez se usan.

METILDOPA

La metildopa fue ampliamente utilizada en el pasado, pero ahora se usa de forma esencial para la hipertensión durante el embarazo. Disminuye la presión arterial, principalmente al reducir la resistencia vascular periférica, con una reducción variable en la frecuencia y el gasto cardiaco.

La mayoría de los reflejos cardiovasculares permanecen intactos después de la administración de la metildopa, y la reducción de la presión arterial no depende en gran medida de la postura. A veces ocurre hipotensión postural (ortostática), en particular en pacientes con depleción de volumen. Una ventaja potencial de la metildopa es que causa una reducción en la resistencia vascular renal.



α-metildopa
(grupo metilo α en color)

Farmacocinética y dosificación

Las características farmacocinéticas de la metildopa se enumeran en el cuadro 11-2. La metildopa ingresa al cerebro a través de un transportador de aminoácidos aromáticos. La dosis oral habitual de la metildopa produce su efecto antihipertensivo máximo en 4-6 horas, y su alcance puede persistir durante y hasta 24 horas. Debido a que el efecto depende de la acumulación y el almacenamiento de un metabolito (α-metilnoradrenalina) en las vesículas de las terminaciones nerviosas, la acción persiste después de que el fármaco original haya desaparecido de la circulación.

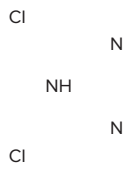
Toxicidad

El efecto indeseable más común de la metildopa es la sedación, en particular al inicio del tratamiento. Con la terapia a largo plazo, los pacientes pueden quejarse de lasitud mental persistente y la concentración mental alterada. Pueden aparecer pesadillas, depresión mental, vértigo y signos extrapiramidales, pero son relativamente infrecuentes. La galactorrea, asociada a una mayor secreción de prolactina, puede ocurrir tanto en hombres como en mujeres tratadas con la metildopa. Esta toxicidad probablemente esté mediada por la inhibición de los mecanismos dopaminérgicos en el hipotálamo.

Otros efectos adversos importantes de la metildopa son el desarrollo de una prueba de Coombs positiva (que ocurre sólo en 10-20% de los pacientes sometidos a terapia durante más de 12 meses), lo que a veces dificulta la compatibilidad entre el donante y el receptor de la transfusión y rara vez se asocia con anemia hemolítica, así como hepatitis y fiebre medicamentosa. La interrupción del medicamento por lo general da como resultado la reversión rápida de estas anomalías.

CLONIDINA

La disminución de la presión arterial mediante la clonidina es el resultado de la reducción del gasto cardiaco debido a la disminución de la frecuencia cardiaca y la relajación de los vasos de capacitancia, así como a la reducción de la resistencia vascular periférica.



Clonidina

La reducción de la presión arterial por parte de la clonidina se acompaña de una disminución de la resistencia vascular renal y del mantenimiento del flujo sanguíneo renal. Al igual que con la metildopa, la clonidina reduce la presión arterial en posición supina y sólo rara vez causa hipotensión postural. Los efectos presores de la clonidina no son observados después de la ingestión de dosis terapéuticas de la misma, pero la hipertensión severa puede complicar una sobredosis masiva.

Farmacocinética y dosificación

Las características farmacocinéticas típicas se enumeran en el cuadro 11-2. La clonidina es soluble en lípidos y entra rápidamente al cerebro desde la circulación. Debido a su semivida relativamente

corta y al hecho de que su efecto antihipertensivo está directamente relacionado con la concentración sanguínea, la clonidina oral debe administrarse dos veces al día (o como un parche, a continuación) para mantener un control ligero de la presión arterial. Sin embargo, como no es el caso con la metildopa, la curva dosis-respuesta de la clonidina es tal que las dosis crecientes son más efectivas (pero también más tóxicas).

También está disponible una preparación transdérmica de la clonidina, que reduce la presión arterial durante 7 días después de una sola aplicación. Esta preparación parece producir menos sedación que las tabletas de clonidina, pero puede estar asociada con reacciones cutáneas locales.

Toxicidad

La boca seca y la sedación son comunes. Ambos efectos son mediados centralmente y dependientes de la dosis, y coinciden de forma temporal con el efecto antihipertensivo del fármaco.

La clonidina no debe administrarse a pacientes con riesgo de depresión mental y debe suspenderse si se produce depresión durante el tratamiento. El tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos puede bloquear el efecto antihipertensivo de la clonidina. Se cree que la interacción se debe a las acciones de bloqueo de los receptores adrenérgicos α de los tricíclicos.

La suspensión de la clonidina después del uso prolongado, en particular con dosis altas (más de 1 mg/d), puede ocasionar una crisis hipertensiva potencialmente mortal mediada por un aumento de la actividad nerviosa simpática. Los pacientes muestran nerviosismo, taquicardia, dolor de cabeza y sudoración después de omitir una o dos dosis del medicamento. Debido al riesgo de una crisis hipertensiva severa cuando la clonidina se suspende de manera repentina, todos los pacientes que toman la clonidina deben ser advertidos de esta posibilidad. Si se debe suspender el medicamento, debe hacerse de forma gradual mientras se están sustituyendo por otros agentes antihipertensivos. El tratamiento de la crisis hipertensiva consiste en la reinstitución de la terapia con la clonidina o la administración de agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos α y β.

AGENTES BLOQUEADORES DE GANGLIOS

Históricamente, los fármacos que bloquean la activación de las neuronas autónomas posganglionares por la acetilcolina se encuentran entre los primeros agentes utilizados en el tratamiento de la hipertensión. La mayoría de estos medicamentos ya no están disponibles clínicamente debido a toxicidades intolerables relacionadas con su acción primaria (véase más abajo).

Los bloqueadores de ganglios bloquean de forma competitiva a los receptores colinérgicos nicotínicos en las neuronas posganglionares tanto en ganglios simpáticos como parasimpáticos. Además, estos medicamentos pueden bloquear de forma directa el canal de la acetilcolina nicotínica, de la misma manera que los bloqueadores nicotínicos neuromusculares.

Los efectos adversos de los bloqueadores ganglionares son extensiones directas de sus efectos farmacológicos. Estos efectos incluyen tanto simpatoplejia (hipotensión ortostática excesiva y disfunción sexual) como parasimpaticoplejía (estreñimiento, retención urinaria, precipitación de glaucoma, visión borrosa, boca seca, etc.). Estas toxicidades graves son la razón principal del abandono de los bloqueadores ganglionares por la terapia de la hipertensión.

AGENTES ADRENÉRGICOS BLOQUEADORES DE NEURONAS

Estos medicamentos reducen la presión arterial al evitar la liberación fisiológica normal de noradrenalina a partir de neuronas simpáticas posganglionares.

Guanetidina

La guanetidina ya no está disponible en Estados Unidos, pero puede usarse en cualquier otro lugar. En dosis suficientemente altas, la guanetidina puede producir una simpaticoplejía profunda. La guanetidina puede producir todas las toxicidades esperadas de la "simpatectomía farmacológica", que incluyen hipotensión postural marcada, diarrea y eyaculación alterada. Debido a estos efectos adversos, la guanetidina ahora se usa rara vez.

La guanetidina es demasiado polar para ingresar al sistema nervioso central. Como resultado, este medicamento no tiene ninguno de los efectos centrales observados con muchos de los otros agentes antihipertensivos descritos en este capítulo.

El **guanadrel** es un fármaco parecido a la guanetidina que ya no se usa en Estados Unidos. **La betanidina** y el **debrisoquin**, agentes antihipertensivos no disponibles para uso clínico en Estados Unidos, son similares.

A. Mecanismo y sitios de acción

La guanetidina inhibe la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas (véase figura 6-4). Este efecto es probablemente responsable de la mayoría de la simpaticoplejía que ocurre en los pacientes. La guanetidina se transporta a través de la membrana del nervio simpático por el mismo mecanismo que transporta la norepinefrina en sí (NET, *transports norepinephrine*, captación 1), y la captación es esencial para la acción del fármaco. Una vez que la guanetidina ha ingresado al nervio, se concentra en las vesículas del transmisor, donde reemplaza a la noradrenalina y causa un agotamiento gradual de los depósitos de noradrenalina en la terminación del nervio.

Debido a que la captación neuronal es necesaria para la actividad hipotensora de la guanetidina, los medicamentos que bloquean el proceso de captación de las catecolaminas o desplazan a las aminas del nervio terminal (la cocaína, las anfetaminas, los antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas y la fenoxibenzamina) bloquean sus efectos.

B. Farmacocinética y dosificación

Debido a la larga semivida de la guanetidina (5 días), el inicio de la simpatoplejia es gradual (efecto máximo en 1 a 2 semanas) y la simpaticoplejía persiste durante un periodo comparable después del cese de la terapia. Por lo general, la dosis no se debe aumentar a intervalos más cortos que dos semanas.

C. Toxicidad

El uso terapéutico de la guanetidina a menudo se asocia con hipotensión postural sintomática e hipotensión después del ejercicio, en particular cuando el medicamento se administra en dosis altas. La simpaticoplejía inducida por la guanetidina en hombres puede asociarse con eyaculación retrasada o retrógrada (en la vejiga). La guanetidina comúnmente causa diarrea, que resulta del aumento de la motilidad gastrointestinal debido al predominio parasimpático en el control de la actividad del músculo liso intestinal.

Las interacciones con otros medicamentos pueden complicar el tratamiento con la guanetidina. Los agentes simpaticomiméticos, a

dosis disponibles en preparaciones de venta libre para el resfriado, pueden producir hipertensión en pacientes que toman la guanetidina. De manera similar, la guanetidina puede producir crisis hipertensivas al liberar catecolaminas en pacientes con feocromocitoma. Cuando se administran antidepresivos tricíclicos a pacientes que toman la guanetidina, el efecto antihipertensivo del fármaco se atenúa y puede producirse una hipertensión grave.

Reserpina

La reserpina, un alcaloide extraído de las raíces de una planta india, *Rauwolfia serpentina*, fue uno de los primeros fármacos eficaces utilizados a gran escala en el tratamiento de la hipertensión. En la actualidad, rara vez se utiliza debido a sus efectos adversos.

A. Mecanismo y sitios de acción

La reserpina bloquea la capacidad de las vesículas aminérgicas transmisoras para absorber y almacenar aminas biogénicas, probablemente al interferir con el transportador asociado a la membrana vesicular (VMAT, *vesicular membrane-associated transporter*) (véase figura 6-4). Este efecto ocurre en todo el cuerpo, lo que resulta en una reducción de la noradrenalina, la dopamina y la serotonina en las neuronas centrales y periféricas. Los gránulos de cromafines de la médula suprarrenal también están agotados de las catecolaminas, aunque en menor medida que las vesículas de las neuronas. Los efectos de la reserpina sobre las vesículas adrenérgicas parecen irreversibles; pequeñas cantidades del fármaco permanecen unidas a las membranas vesiculares durante muchos días.

El agotamiento de aminas periféricas probablemente explica gran parte del efecto antihipertensivo beneficioso de la reserpina, pero no se puede descartar un componente central. La reserpina ingresa de manera fácil en el cerebro y el agotamiento de las reservas de aminas cerebrales causa sedación, depresión mental y síntomas de parkinsonismo.

A dosis más bajas utilizadas para el tratamiento de la hipertensión leve, la reserpina reduce la presión arterial mediante una combinación de disminución del gasto cardiaco y reducción de la resistencia vascular periférica.

B. Farmacocinética y dosificación

Véase cuadro 11-2.

C. Toxicidad

En las dosis bajas por lo general administradas, la reserpina produce poca hipotensión postural. La mayoría de los efectos no deseados de la reserpina son el resultado de acciones en el cerebro o el tracto gastrointestinal.

Las altas dosis de reserpina producen características de sedación, lasitud, pesadillas y depresión mental grave; ocasionalmente, éstos ocurren incluso en pacientes que reciben dosis bajas (0.25 mg/d). Mucho menos frecuentemente, las dosis bajas ordinarias de la reserpina producen efectos extrapiramidales similares a la enfermedad de Parkinson, probablemente como resultado del agotamiento de la dopamina en el cuerpo estriado. Aunque estos efectos centrales son poco comunes, se debe destacar que pueden ocurrir en cualquier momento, incluso después de meses de tratamiento sin incidentes. Los pacientes con antecedentes de depresión mental no deben recibir la reserpina, y el medicamento debe suspenderse si aparece depresión.

La reserpina con frecuencia produce diarrea leve y calambres gastrointestinales y aumenta la secreción de ácido gástrico. El medicamento no debe administrarse a pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

ANTAGONISTAS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

La farmacología detallada de los bloqueadores receptores adrenérgicos α y β se presenta en el capítulo 10.

AGENTES BLOQUEADORES BETA RECEPTORES ADRENÉRGICOS

De la gran cantidad de bloqueadores β probados, la mayoría ha demostrado ser eficaz para reducir la presión arterial. Las propiedades farmacológicas de varios de estos agentes difieren en formas que pueden conferir beneficios terapéuticos en ciertas situaciones clínicas.

Propranolol

El propranolol fue el primer bloqueador β que demostró ser eficaz en la hipertensión y en la cardiopatía isquémica. El propranolol ha sido reemplazado en gran medida por bloqueadores β cardioselectivos, como el metoprolol y el atenolol. Todos los agentes bloqueadores β de los receptores adrenérgicos son útiles para reducir la presión arterial en la hipertensión leve a moderada. En la hipertensión severa, los bloqueadores β son en especial útiles para prevenir la taquicardia refleja que a menudo resulta del tratamiento con vasodilatadores directos. Se ha demostrado que los bloqueadores beta reducen la mortalidad después de un infarto de miocardio y algunos también reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca; son en particular ventajosos para tratar la hipertensión en pacientes con estas afecciones (véase capítulo 13).

A. Mecanismo y sitios de acción

La eficacia del propranolol en el tratamiento de la hipertensión y la mayoría de sus efectos tóxicos se deben al bloqueo β no selectivo. El propranolol disminuye la presión sanguínea principalmente como resultado de una disminución en el gasto cardiaco. Otros bloquedores β pueden disminuir el gasto cardiaco o disminuir la resistencia vascular periférica en diversos grados, dependiendo de la cardioselectividad y las actividades de agonistas parciales.

El propranolol inhibe la estimulación de la producción de renina mediante las catecolaminas (mediadas por receptores β_1). Es probable que el efecto del propranolol se deba en parte a la depresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque es más efectivo en pacientes con alta actividad de renina en plasma, el propranolol también reduce la presión sanguínea en pacientes hipertensos con actividad de renina normal o incluso baja. Los bloqueadores beta también pueden actuar sobre los receptores adrenérgicos β presinápticos periféricos para reducir la actividad nerviosa vasoconstrictora simpática.

En la hipertensión leve a moderada, el propranolol produce una reducción significativa de la presión arterial sin una hipotensión postural prominente.

B. Farmacocinética y dosificación

Véase el cuadro 11-2. La bradicardia en reposo y la reducción de la frecuencia cardiaca durante el ejercicio son indicadores del efecto bloqueador β del propranolol, y los cambios en estos parámetros pueden usarse como guías para la dosificación reguladora. El propranolol se puede administrar dos veces al día, y están disponibles los preparados de liberación-lenta una vez al día.

C. Toxicidad

Las principales toxicidades del propranolol resultan del bloqueo de los receptores β cardiacos, vasculares o bronquiales y se describen

con más detalle en capítulo 10. La más importante de estas extensiones predecibles de la acción bloqueadora β_1 ocurre en pacientes con bradicardia o enfermedad de conducción cardiaca, y los de la acción de bloqueo β_2 ocurren en pacientes con asma, insuficiencia vascular periférica y diabetes.

Cuando los bloqueadores β se suspenden después del uso prolongado y regular, algunos pacientes experimentan un síndrome de abstinencia, que se manifiesta por nerviosismo, taquicardia, aumento de la intensidad de la angina de pecho e incremento de la presión arterial. El infarto de miocardio ha sido reportado en algunos pacientes. Aunque la incidencia de estas complicaciones es probablemente baja, los bloqueadores β no deben suspenderse abruptamente. El síndrome de abstinencia puede implicar una regulación positiva o supersensibilidad de los receptores adrenérgicos β.

Metoprolol y atenolol

El metoprolol y el atenolol, que son cardioselectivos, son los bloqueadores β más utilizados en el tratamiento de la hipertensión. El metoprolol es aproximadamente equivalente al propranolol en la inhibición de la estimulación de los receptores adrenérgicos β_1, como los del corazón, pero de 50 a 100 veces menos potente que el propranolol en el bloqueo de los receptores β_2. La cardioselectividad relativa es ventajosa en el tratamiento de pacientes hipertensos que también padecen asma, diabetes o enfermedad vascular periférica. Aunque la cardioselectividad no es completa, el metoprolol provoca menos constricción bronquial que el propranolol a dosis que producen la misma inhibición de las respuestas del receptor adrenérgico β_1. El metoprolol es ampliamente metabolizado por CYP2D6 con un alto metabolismo de primer paso. El medicamento tiene una vida media relativamente corta de 4 a 6 horas, pero la preparación de liberación-prolongada se puede dosificar una vez al día (cuadro 11-2). El metoprolol de liberación-sostenida es eficaz para reducir la mortalidad por insuficiencia cardiaca y es en particular útil en pacientes con hipertensión e insuficiencia cardiaca.

El atenolol no se metaboliza extensamente y se excreta principalmente en la orina con una semivida de 6 horas; por lo general, se dosifica una vez al día. Se informa que el atenolol es menos efectivo que el metoprolol para prevenir las complicaciones de la hipertensión. Una posible razón para esta diferencia es que la administración una vez al día no mantiene niveles adecuados del atenolol en la sangre. La dosis habitual es de 50-100 mg/d. Los pacientes con función renal reducida deben recibir dosis más bajas.

Nadolol, carteolol, betaxolol y bisoprolol

El nadolol y el carteolol, antagonistas del receptor β no selectivos, no se metabolizan de forma apreciable y se excretan en gran medida en la orina. El betaxolol y el bisoprolol son bloqueadores selectivos β_1 que se metabolizan principalmente en el hígado, pero tienen vidas medias largas. Debido a estas semividas relativamente largas, estos medicamentos se pueden administrar una vez al día. El nadolol por lo general se inicia con una dosis de 40 mg/d, el carteolol a 2.5 mg/d, el betaxolol a 10 mg/d y el bisoprolol a 5 mg/d. Los aumentos en la dosificación para obtener un efecto terapéutico satisfactorio deberían tener lugar no más a menudo que cada 4 o 5 días. Los pacientes con función renal reducida deben recibir dosis reducidas correspondientes del nadolol y el carteolol.

Pindolol, acebutolol y penbutolol

El pindolol, el acebutolol y el penbutolol son agonistas parciales, es decir, bloqueadores β con cierta actividad simpaticomimética intrínseca. Reducen la presión arterial pero rara vez se usan en la hipertensión.

Labetalol, carvedilol y nebivolol

Estos medicamentos tienen efectos bloqueadores β y vasodilatadores. El labetalol se formula como una mezcla racémica de cuatro isómeros (tiene dos centros de asimetría). Dos de estos isómeros (*S,S*) y (*R,S*) son relativamente inactivos, un tercero (*S,R*) es un bloqueador α potente y el último (*R,R*) es un bloqueador β potente. El labetalol tiene una relación 3:1 de antagonismo de β:α después de la dosificación oral. La presión arterial se reduce mediante la reducción de la resistencia vascular sistémica (a través del bloqueo α) sin una alteración significativa en la frecuencia cardiaca o el gasto cardiaco. Debido a su actividad combinada de bloqueo α y β, el labetalol es útil en el tratamiento de la hipertensión del feocromocitoma y las emergencias hipertensivas. Las dosis orales diarias de labetalol varían de 200 a 2 400 mg/d. El labetalol se administra en forma de bolo intravenoso repetido de 20-80 mg para tratar emergencias hipertensivas.

El carvedilol, como el labetalol, se administra como una mezcla racémica. El isómero *S*(–) es un bloqueador de los receptores adrenérgicos β no selectivo, pero ambos isómeros *S*(–) y *R*(+) tienen una potencia de bloqueo α aproximadamente igual. Los isómeros se metabolizan estereoselectivamente en el hígado, lo que significa que sus semividas de eliminación pueden diferir. La semivida promedio es de 7 a 10 horas. La dosificación inicial habitual del carvedilol para la hipertensión común es de 6.25 mg dos veces al día. El carvedilol reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y, por tanto, es de manera particular útil en pacientes con insuficiencia cardiaca e hipertensión.

El nebivolol es un bloqueador selectivo β_1 con propiedades vasodilatadoras que *no* están mediadas por el bloqueo α. El D-nebivolol tiene efectos de bloqueo β_1 altamente selectivos, mientras que el isómero L causa vasodilatación; el medicamento se comercializa como una mezcla racémica. El efecto vasodilatador puede deberse a un aumento en la liberación endotelial de óxido nítrico por inducción de óxido nítrico sintetasa endotelial. Por tanto, los efectos hemodinámicos del nebivolol difieren de los de los bloqueadores β puros en que la resistencia vascular periférica se reduce de forma aguda (por el nebivolol) en oposición a un aumento agudo (por los agentes más antiguos). El nebivolol se metaboliza de forma amplia y tiene metabolitos activos. La semivida es de 10 a 12 horas, pero el medicamento puede administrarse una vez al día. Por lo general, la dosificación comienza a 5 mg/d, con un aumento de dosis tan alto como 40 mg/d, si es necesario. La eficacia del nebivolol es similar a la de otros agentes antihipertensivos, pero varios estudios informan menos efectos adversos.

Esmolol

El esmolol es un bloqueador selectivo β_1 que se metaboliza de forma rápida mediante hidrólisis por las esterasas de los glóbulos rojos. Tiene una semivida corta (9-10 minutos) y se administra por infusión intravenosa. El esmolol por lo general se administra como una dosis de carga (0.5-1 mg/kg), seguido de una infusión constante. La infusión se inicia típicamente a 50-150 mcg/kg/min, y la dosis aumenta cada 5 minutos, hasta 300 mcg/kg/min, según sea necesario para lograr el efecto terapéutico deseado. El esmolol se utiliza para el tratamiento de la hipertensión intraoperatoria y posoperatoria, y algunas veces para emergencias hipertensivas, en particular cuando la hipertensión se asocia con taquicardia o cuando existe preocupación acerca de la toxicidad como el agravamien-

to de la insuficiencia cardiaca severa, en cuyo caso es ventajoso un medicamento con corta duración de acción que puede ser descontinuado rápidamente.

PRAZOSINA Y OTROS BLOQUEADORES ALFA$_1$

Mecanismo y sitios de acción

La **prazosina**, la **terazosina** y la **doxazosina** producen la mayoría de sus efectos antihipertensivos al bloquear selectivamente los receptores α_1 en las arteriolas y las vénulas. Estos agentes producen menos taquicardia refleja al disminuir la presión arterial que los antagonistas α no selectivos, como la fentolamina. La selectividad del receptor alfa$_1$ permite que la noradrenalina ejerza retroalimentación negativa sin oposición (mediada por los receptores α_2 presinápticos) en su propia liberación (véase capítulo 6); en contraste, la fentolamina bloquea tanto los receptores α presinápticos como los postsinápticos, con el resultado de que la activación refleja de las neuronas simpáticas por los efectos de la fentolamina, produce una mayor liberación del transmisor sobre los receptores β y una cardioaceleración correspondientemente mayor.

Los bloqueadores alfa reducen la presión arterial al dilatar los vasos de resistencia y de capacitancia. Como era de esperar, la presión arterial se reduce más en la posición vertical que en la posición supina. La retención de sal y agua ocurre cuando estos medicamentos se administran sin un diurético. Los medicamentos son más efectivos cuando se usan en combinación con otros agentes, como un bloqueador β y un diurético, que cuando se usan solos. Debido a sus efectos beneficiosos en hombres con hiperplasia prostática y síntomas de obstrucción de la vejiga, estos medicamentos se usan principalmente en hombres con hipertensión concurrente e hiperplasia prostática benigna.

Farmacocinética y dosificación

Las características farmacocinéticas de la prazosina se enumeran en el cuadro 11-2. La terazosina también se metaboliza de forma amplia, pero sufre muy poco metabolismo de primer paso y tiene una semivida de 12 horas. La doxazosina tiene una biodisponibilidad intermedia y una semivida de 22 horas.

La terazosina a menudo puede administrarse una vez al día, con dosis de 5-20 mg/d. La doxazosina por lo general se administra una vez al día, comenzando con 1 mg/d y progresando a 4 mg/d o más, según sea necesario. Aunque el tratamiento a largo plazo con estos bloqueadores α causan una hipotensión postural relativamente pequeña, en algunos pacientes se produce una caída abrupta de la presión arterial de pie justo después de que se absorbe la primera dosis. Por esta razón, la primera dosis debe ser pequeña y administrarse antes de acostarse. Aunque el mecanismo de este fenómeno de primera dosis no está claro, se produce con mayor frecuencia en pacientes con depleción de sal y volumen.

Aparte del fenómeno de la primera dosis, las toxicidades informadas de los bloqueadores α_1 son relativamente infrecuentes y leves. Éstos incluyen mareos, palpitaciones, dolor de cabeza y lasitud. Algunos pacientes desarrollan una prueba positiva de factor antinuclear en suero mientras reciben terapia con la prazosina, pero esto no se ha asociado con síntomas reumáticos. Los bloqueadores α_1 no afectan adversamente e incluso pueden dañar de forma beneficiosa los perfiles de lípidos en plasma, pero esta acción no ha demostrado que conlleve ningún beneficio en los resultados clínicos.

OTROS AGENTES BLOQUEADORES-RECEPTORES ALFA ADRENÉRGICOS

Los agentes no selectivos, la **fentolamina** y la **fenoxibenzamina**, son útiles en el diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma y en otras situaciones clínicas asociadas con la liberación exagerada de las catecolaminas (p. ej., la fentolamina puede combinarse con un bloqueador β para tratar el síndrome de abstinencia de la clonidina descrito con anterioridad). Su farmacología se describe en capítulo 10.

VASODILATADORES

Mecanismo y sitios de acción

Esta clase de medicamentos incluye los vasodilatadores orales, la hidralazina y el minoxidil, que se usan para la terapia ambulatoria a largo-plazo de la hipertensión; los vasodilatadores parenterales, el nitroprusiato y el fenoldopam, que se usan para tratar emergencias hipertensivas; los bloqueadores del canal de calcio, que se usan en ambas circunstancias, y los nitratos, que se usan principalmente en la cardiopatía isquémica, pero a veces también en emergencias hipertensivas (cuadro 11-3).

El capítulo 12 contiene una discusión adicional sobre los vasodilatadores. Todos los vasodilatadores que son útiles en la hipertensión relajan el músculo liso de las arteriolas, disminuyendo así la resistencia vascular sistémica. El nitroprusiato de sodio y los nitratos también relajan las venas. La disminución de la resistencia arterial y la reducción de la presión arterial media provocan respuestas compensatorias, mediadas por los barorreceptores y el sistema nervioso simpático (figura 11-4), así como por la renina, la angiotensina y la aldosterona. Debido a que los reflejos simpáticos están intactos, la terapia con vasodilatadores no causa hipotensión ortostática ni disfunción sexual.

Los vasodilatadores funcionan mejor en combinación con otros fármacos antihipertensivos que se oponen a las respuestas cardiovasculares compensatorias. (Véase recuadro: "Hipertensión resistente y polifarmacia".)

HIDRALAZINA

Un derivado de la hidrazina dilata las arteriolas pero no las venas. Ha estado disponible durante muchos años, aunque inicialmente se pensó que no era en particular eficaz porque la taquifilaxia de sus efectos antihipertensivos se desarrolló rápidamente. Ahora se reconocen los beneficios de la terapia de combinación, y la hidralazina se puede usar de manera más efectiva, en particular en la hipertensión severa. La combinación de la hidralazina con nitratos es eficaz en la insuficiencia cardiaca y debe considerarse en pacientes con hipertensión e insuficiencia cardiaca, en especial los pacientes afroamericanos.

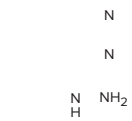
CUADRO 11-3 Mecanismos de acción de los vasodilatadores

Mecanismo	Ejemplos
Liberación de óxido nítrico del fármaco o del endotelio	Nitroprusiato, hidralazina, nitratos,[1] histamina, acetilcolina
Reducción de afluencia de calcio	Verapamilo, diltiazem, nifedipino[1]
Hiperpolarización de las membranas celulares a través de la apertura de los canales de potasio	Minoxidil, diazóxido
Activación de receptores de dopamina	Fenoldopam

[1] Véase el capítulo 12.

Farmacocinética y dosificación

La hidralazina se absorbe bien y se metaboliza rápidamente en el hígado durante el primer paso, por lo que la biodisponibilidad es baja (un promedio de 25%) y variable entre las personas. Se metaboliza en parte por acetilación a una velocidad que parece estar distribuida bimodalmente en la población (véase capítulo 4). Como consecuencia, los acetiladores rápidos tienen un mayor metabolismo de primer paso, niveles sanguíneos más bajos y menos beneficios antihipertensivos, con una dosis dada, que los acetiladores lentos. La semivida de la hidralazina varía de 1.5 a 3 horas, pero los efectos vasculares persisten por más tiempo que las concentraciones sanguíneas, posiblemente debido a la unión ávida al tejido vascular.



Hidralazina

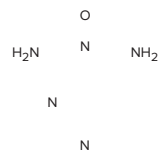
La dosis habitual varía de 40 a 200 mg/d. La dosis más alta se seleccionó como la dosis a la que hay una pequeña posibilidad de desarrollar el síndrome similar al lupus eritematoso descrito en la siguiente sección. Sin embargo, las dosis más altas dan como resultado una mayor vasodilatación y pueden usarse si es necesario. Dosificar dos o tres veces al día proporciona un control ligero de la presión arterial.

Toxicidad

Los efectos adversos más comunes de la hidralazina son dolor de cabeza, náuseas, anorexia, palpitaciones, sudoración y enrojecimiento. En pacientes con cardiopatía isquémica, la taquicardia refleja y la estimulación simpática pueden provocar angina o arritmias isquémicas. Con dosis de 400 mg/d o más, hay una incidencia de 10-20%, principalmente en personas que acetilan lentamente el fármaco, de un síndrome caracterizado por artralgia, mialgia, erupciones cutáneas y fiebre que se asemeja al lupus eritematoso. El síndrome no se asocia con daño renal y se revierte mediante la interrupción de la hidralazina. La neuropatía periférica y la fiebre medicamentosa son otros efectos adversos graves pero poco comunes.

MINOXIDIL

El minoxidil es un vasodilatador oralmente activo muy eficaz. El efecto resulta de la apertura de los canales de potasio en las membranas del músculo liso por el sulfato del minoxidil, el metabolito activo. El aumento de la permeabilidad del potasio estabiliza la membrana en su potencial de reposo y hace que la contracción sea menos probable. Al igual que la hidralazina, el minoxidil dilata las arteriolas pero no las venas. Debido a su mayor efecto antihipertensivo potencial, el minoxidil debe reemplazar a la hidralazina cuando las dosis máximas de estas últimas no son efectivas o en pacientes con insuficiencia renal e hipertensión severa, que no responden bien a la hidralazina.



Minoxidil

Farmacocinética y dosificación

Los parámetros farmacocinéticos del minoxidil se enumeran en el cuadro 11-2. Incluso más que con la hidralazina, el uso del minoxidil se asocia con estimulación simpática refleja y retención de sodio y líquidos. El minoxidil debe usarse en combinación con un bloqueador β y un diurético de asa.

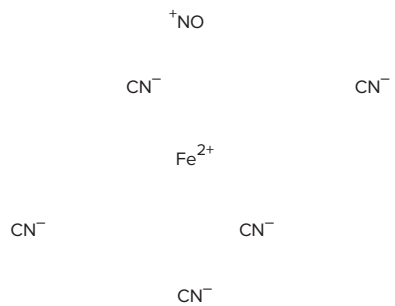
Toxicidad

Se observa taquicardia, palpitaciones, angina y edema cuando las dosis de la administración conjunta de un bloqueador β y un diurético son inadecuadas. Dolor de cabeza, sudoración e hipertricosis (este último en particular molesto en las mujeres) son relativamente comunes. El minoxidil ilustra cómo la toxicidad de una persona puede convertirse en la terapia de otra persona. El minoxidil tópico (como Rogaina) se usa como un estimulante del crecimiento del cabello para la corrección de la calvicie.

NITROPRUSIATO DE SODIO

El nitroprusiato de sodio es un potente vasodilatador administrado por vía parenteral que se utiliza en el tratamiento de emergencias hipertensivas, así como en la insuficiencia cardiaca grave. El nitroprusiato dilata los vasos arteriales y venosos, lo que reduce la resistencia vascular periférica y el retorno venoso. La acción ocurre como resultado de la activación de la guanilil ciclasa, ya sea por liberación de óxido nítrico o por estimulación directa de la enzima. El resultado es un aumento del cGMP intracelular, que relaja el músculo liso vascular (consulte la figura 12-2).

En ausencia de insuficiencia cardiaca, la presión arterial disminuye, debido a la reducción de la resistencia vascular, mientras que el gasto cardiaco no cambia o disminuye ligeramente. En pacientes con insuficiencia cardiaca y bajo gasto cardiaco, el gasto a menudo aumenta debido a la reducción de la poscarga.



Nitroprusiato

Farmacocinética y dosificación

El nitroprusiato es un complejo de hierro, grupos de cianuro y mitad nitroso. Se metaboliza rápidamente por captación en los glóbulos rojos con liberación de óxido nítrico y cianuro. El cianuro a su vez es metabolizado por la enzima mitocondrial rodanosa, en presencia de un donador de azufre, el tiocianato menos tóxico. El tiocianato se distribuye en el fluido extracelular y se elimina lentamente por el riñón.

El nitroprusiato reduce de forma rápida la presión arterial y sus efectos desaparecen entre 1 y 10 minutos después de la interrupción. El medicamento se administra por infusión intravenosa. El nitroprusiato sódico en solución acuosa es sensible a la luz y, por tanto, debe prepararse antes de cada administración y cubrirse con

una lámina opaca. Las soluciones de infusión deben cambiarse después de varias horas. La dosificación típicamente comienza a 0.5 mcg/kg/min y puede aumentarse hasta 10 mcg/kg/min según sea necesario para controlar la presión sanguínea. Mayores tasas de infusión, si se continúa por más de una hora, pueden resultar en toxicidad. Debido a su eficacia y rápida aparición del efecto, el nitroprusiato debe administrarse mediante una bomba de infusión y la presión arterial se monitoriza de forma continua a través del registro intraarterial.

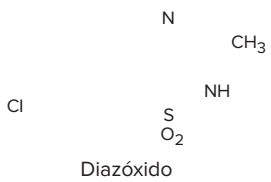
Toxicidad

Aparte de la disminución excesiva de la presión arterial, la toxicidad más grave está relacionada con la acumulación de cianuro; acidosis metabólica, arritmias, hipotensión excesiva y muerte como resultado. En algunos casos, la toxicidad después de dosis relativamente bajas del nitroprusiato sugirió un defecto en el metabolismo del cianuro. La administración de tiosulfato de sodio como donante de azufre facilita el metabolismo del cianuro.

La hidroxocobalamina se combina con el cianuro para formar la cianocobalamina no tóxica. Ambos han sido recomendados para la profilaxis o el tratamiento del envenenamiento por cianuro durante la infusión de nitroprusiato. El tiocianato puede acumularse a lo largo de una administración prolongada, por lo general varios días o más, en particular en pacientes con insuficiencia renal que no excretan el tiocianato a una velocidad normal. La toxicidad del tiocianato se manifiesta como debilidad, desorientación, psicosis, espasmos musculares y convulsiones, y el diagnóstico se confirma al encontrar concentraciones séricas superiores a 10 mg/dL. En raras ocasiones, se produce un hipotiroidismo tardío, debido a la inhibición del tiocianato de la captación de yodo por parte de la tiroides. También se ha reportado la metahemoglobinemia durante la infusión del nitroprusiato.

DIAZÓXIDO

El diazóxido es un abridor de canales de potasio efectivo y de acción relativamente prolongada que causa hiperpolarización en células β del músculo liso y pancreático. Debido a su propiedad dilatadora arteriolar, anteriormente se usaba por vía parenteral para tratar emergencias hipertensivas. La inyección de diazóxido da como resultado una disminución rápida de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media. En la actualidad, se usa por vía oral en Estados Unidos para el tratamiento de la hipoglucemia en el hiperinsulinismo. El diazóxido inhibe la liberación de insulina del páncreas (probablemente al abrir los canales de potasio en la membrana de la célula beta) y se usa para tratar la hipoglucemia secundaria a insulinoma.



Diazóxido

Farmacocinética y dosificación

La dosis oral para la hipoglucemia es de 3-8 mg/kg/día en tres dosis divididas, con un máximo de 15 mg/kg/día. El diazóxido es similar químicamente a los diuréticos tiazídicos pero no tiene actividad diurética. Se une ampliamente a la albúmina sérica y al tejido vascular. El diazóxido se metaboliza de forma parcial; sus vías metabólicas no están bien caracterizadas. El resto se excreta sin cambios. Su vida media es de aproximadamente 24 horas, pero la relación entre la concentración sanguínea y la acción hipotensora no está bien establecida. El efecto reductor de la presión arterial después de una inyección rápida se establece en 5 minutos y dura de cuatro a 12 horas.

Cuando el diazóxido se comercializó por primera vez para su uso en la hipertensión, se recomendó una dosis de 300 mg por inyección rápida. Sin embargo, parece que se puede evitar la hipotensión excesiva comenzando con dosis más pequeñas (50-150 mg). Si es necesario, se pueden repetir dosis de 150 mg cada 5-15 minutos hasta que la presión arterial baje de forma satisfactoria. De manera alternativa, el diazóxido se puede administrar por infusión intravenosa a ritmo de 15-30 mg/min. Debido a la reducción de la unión a proteínas, se deben administrar dosis más pequeñas a las personas con insuficiencia renal crónica. Los efectos hipotensores del diazóxido también son mayores cuando los pacientes son pretratados con bloqueadores β para prevenir la taquicardia refleja y el aumento asociado en el gasto cardiaco.

Toxicidad

La toxicidad más significativa del diazóxido parenteral ha sido la hipotensión excesiva, que resulta de la recomendación original de usar una dosis fija de 300 mg en todos los pacientes. Tal hipotensión ha resultado en apoplejía e infarto de miocardio. La respuesta simpática refleja puede provocar angina, evidencia electrocardiográfica de isquemia e insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica, y el diazóxido debe evitarse en esta situación. En ocasiones, la hiperglucemia complica el uso de diazóxido, en particular en personas con insuficiencia renal.

A diferencia de los diuréticos tiazídicos estructuralmente relacionados, el diazóxido causa *retención* renal de agua y sal. Sin embargo, debido a que el medicamento se usa sólo por periodos cortos, esto rara vez es un problema.

FENOLDOPAM

El fenoldopam es un dilatador arteriolar periférico usado para emergencias hipertensivas e hipertensión posoperatoria. Actúa principalmente como un agonista de los receptores de dopamina D_1, lo que resulta en la dilatación de las arterias periféricas y la natriuresis. El producto comercial es una mezcla racémica con el isómero (*R*) que media la actividad farmacológica.

El fenoldopam se metaboliza de forma rápida, principalmente por conjugación. Su semivida es de 10 minutos. El medicamento se administra por infusión intravenosa continua. El fenoldopam se inicia a una dosis baja (0.1 mcg/kg/min), y luego se valora su aumento cada 15 o 20 minutos hasta un máximo de 1.6 mcg/kg/min, o hasta que se logre la reducción deseada de la presión arterial.

Al igual que con otros vasodilatadores directos, las principales toxicidades son la taquicardia refleja, el dolor de cabeza y el enrojecimiento. El fenoldopam también aumenta la presión intraocular y debe evitarse en pacientes con glaucoma.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Además de sus efectos antianginosos (véase capítulo 12) y antiarrítmicos (véase capítulo 14), los bloqueadores de los canales de calcio también reducen la resistencia periférica y la presión sanguínea. El mecanismo de acción en la hipertensión (y, en parte, en la angina)

es la inhibición de la entrada de calcio en las células del músculo liso arterial.

El **verapamilo**, el **diltiazem** y la familia de la **dihidropiridina** (el **amlodipino**, la **felodipina**, la **isradipina**, la **nicardipina**, la **nifedipina**, la **nisoldipina** y la nitrendipina [retirada en Estados Unidos]) son igualmente efectivos para reducir la presión arterial, y en la actualidad muchas formulaciones están aprobadas para este uso en Estados Unidos. La **clevidipina** es un miembro más nuevo de este grupo que está formulado sólo para uso intravenoso.

Las diferencias hemodinámicas entre los bloqueadores de los canales de calcio pueden influir en la elección de un agente particular. El nifedipino y los otros agentes dihidropiridínicos son más selectivos como vasodilatadores y tienen menos efecto depresor cardiaco que el verapamilo y el diltiazem. La activación simpática refleja con taquicardia leve mantiene o aumenta el gasto cardiaco en la mayoría de los pacientes que reciben dihidropiridinas. El verapamilo tiene el mayor efecto depresivo sobre el corazón y puede disminuir la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. El diltiazem tiene acciones intermedias. La farmacología y la toxicidad de estos fármacos se discuten con más detalle en capítulo 12. Las dosis de bloqueadores de los canales de calcio utilizados en el tratamiento de la hipertensión son similares a las utilizadas en la terapia de la angina. Algunos estudios epidemiológicos informaron un aumento del riesgo de infarto de miocardio o mortalidad en pacientes que reciben el nifedipino de acción corta para la hipertensión. Por tanto, se recomienda que las dihidropiridinas orales de acción-corta no se utilicen para la hipertensión. Los bloqueadores de calcio de liberación-prolongada o los bloqueadores de calcio con semividas-largas proporcionan un control más suave de la presión arterial y son más apropiados para el tratamiento de la hipertensión crónica. La nicardipina intravenosa y la clevidipina están disponibles para el tratamiento de la hipertensión cuando la terapia oral no es factible; El verapamilo y el diltiazem parenterales también pueden usarse para la misma indicación. La nicardipina se infunde típicamente a dosis de 2-15 mg/h. La clevidipina se infunde a partir de 1-2 mg/h y progresa a 4-6 mg/h. Tiene un inicio de acción rápida y se ha utilizado en la hipertensión aguda que ocurre durante la cirugía. El nifedipino oral de acción corta se ha usado en el manejo de emergencia de la hipertensión severa.

INHIBIDORES DE ANGIOTENSINA

La renina, la angiotensina y la aldosterona desempeñan un papel importante en algunas personas con hipertensión esencial. Sólo cerca de 20% de los pacientes con hipertensión esencial tienen niveles inadecuados y 20% tienen una actividad de renina plasmática inapropiadamente alta. La presión arterial de los pacientes con hipertensión con renina alta responde bien a los medicamentos que interfieren con el sistema, lo que respalda el papel del exceso de renina y angiotensina en esta población.

Mecanismo y sitios de acción

La liberación de renina desde la corteza renal se estimula mediante la reducción de la presión arterial renal, la estimulación neuronal simpática y el suministro reducido de sodio o el aumento de la concentración de sodio en el túbulo renal distal (véase capítulo 17). La renina actúa sobre el angiotensinógeno para producir el decapéptido precursor inactivo de angiotensina I. La angiotensina I luego se convierte, principalmente por ACE endotelial, en el vasoconstrictor arterial octapéptido angiotensina II (figura 11-5), que a su vez se convierte en la glándula suprarrenal en angiotensina III.

La angiotensina II tiene actividad vasoconstrictora y de retención de sodio. La angiotensina II y III estimulan la liberación de la aldosterona. La angiotensina puede contribuir a mantener una alta resistencia vascular en los estados hipertensivos asociados con la actividad de renina plasmática alta, como la estenosis arterial renal, algunos tipos de enfermedad renal intrínseca e hipertensión maligna, así como en la hipertensión esencial después del tratamiento con restricciones de sodio, diuréticos o vasodilatadores. Sin embargo, incluso en estados hipertensivos de baja renina, estos medicamentos pueden disminuir la presión arterial (véase a continuación).

Un sistema paralelo para la generación de angiotensina existe en otros varios tejidos (p. ej., corazón) y puede ser responsable de cambios tróficos como la hipertrofia cardiaca. La enzima convertidora implicada en la síntesis de angiotensina II en el tejido también es inhibida por los inhibidores de la ACE.

Tres clases de medicamentos actúan específicamente sobre el sistema renina-angiotensina: inhibidores de la ACE; los inhibidores competitivos de la angiotensina en sus receptores, incluidos el losartán y otros antagonistas no peptídicos, y el aliskiren, un antagonista de la renina activo por vía oral (véase capítulo 17). Un cuarto grupo de medicamentos, los inhibidores del receptor de la aldosterona (p. ej., la espironolactona, la eplerenona), se discute con los diuréticos. Además, los bloqueadores β, como se indicó con anterioridad, pueden reducir la secreción de renina.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ACE)

El **captopril** y otros medicamentos de esta clase inhiben la enzima convertidora peptidil dipeptidasa que hidroliza la angiotensina I a angiotensina II y (bajo el nombre de quininasa plasmática) inactiva la bradiquinina, un vasodilatador potente que funciona al menos en parte estimulando la liberación de óxido nítrico y prostaciclina. La actividad hipotensora del captopril resulta tanto de una acción inhibidora sobre el sistema renina-angiotensina como de una acción estimulante en el sistema calicreína-cinina (figura 11-5). Este último mecanismo se ha demostrado al mostrar que un antagonista del receptor de la bradiquinina, el **icatibant** (véase capítulo 17), mitiga el efecto reductor de la presión sanguínea del captopril.

El **enalapril** es un profármaco oral que se convierte por hidrólisis en un inhibidor de la enzima convertidora, enalaprilato, con efectos similares a los del captopril. El enalaprilato en sí solo está disponible para uso intravenoso, principalmente para emergencias hipertensivas. El lisinopril es un derivado de lisina del enalaprilato. El **benazepril**, el **fosinopril**, el **moexipril**, el **perindopril**, el **quinapril**, el **ramipril** y el **trandolapril** son otros miembros de la clase de acción prolongada. Todos son profármacos, como el enalapril, y se convierten a los agentes activos por hidrólisis, principalmente en el hígado.

Los inhibidores de la angiotensina II reducen la presión sanguínea principalmente al disminuir la resistencia vascular periférica. El gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca no se modifican de forma significativa. A diferencia de los vasodilatadores directos, estos agentes no producen una activación simpática refleja y se pueden usar de forma segura en personas con cardiopatía isquémica. La ausencia de taquicardia refleja puede deberse a un reinicio lento de los barorreceptores o a una actividad parasimpática potenciada.

Aunque los inhibidores de la enzima convertidora son más efectivos en enfermedades asociadas con una alta actividad de la renina plasmática, no existe una buena correlación entre los sujetos me-

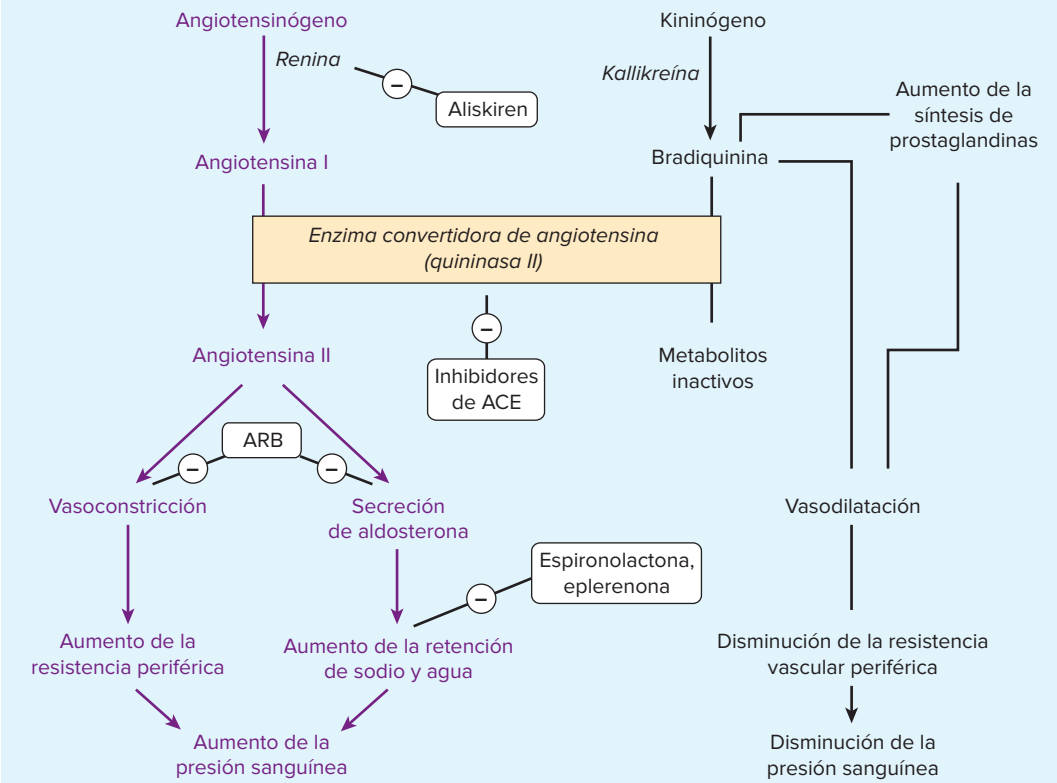


FIGURA 11-5 Sitios de acción de los medicamentos que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. ACE: enzima convertidora de angiotensina; ARB: bloqueadores del receptor de angiotensina.

diante la actividad de la renina plasmática y la respuesta antihipertensiva. Por consiguiente, el perfil de renina es innecesario.

Los inhibidores de ACE tienen un papel particularmente útil en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica porque disminuyen la proteinuria y estabilizan la función renal (incluso en ausencia de disminución de la presión sanguínea). Este efecto en específico es valioso en la diabetes, por lo que estos medicamentos ahora se recomiendan en dichos casos, incluso en ausencia de hipertensión. Estos beneficios probablemente sean el resultado de una hemodinámica intrarrenal mejorada, con una disminución de la resistencia arteriolar eferente glomerular y una reducción resultante de la presión capilar intraglomerular. Los inhibidores de la ACE también han demostrado ser extremadamente útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y como tratamiento después del infarto de miocardio, y existe evidencia de que los inhibidores de la ACE reducen la incidencia de diabetes en pacientes con alto riesgo cardiovascular (véase capítulo. 13).

Farmacocinética y dosificación

Los parámetros farmacocinéticos y las recomendaciones de dosificación del captopril se enumeran en el cuadro 11-2. Las concentraciones máximas del enalaprilato, el metabolito activo del enalapril, ocurren 3-4 horas después de la administración del enalapril. La semivida del enalaprilato es de un aproximado de 11 horas. Las dosis típicas de enalapril son 10-20 mg una o dos veces al día. El lisinopril tiene una semivida de 12 horas. Las dosis de 10-80 mg una vez al día son efectivas en la mayoría de los pacientes. Todos los inhibidores de la ACE, excepto el fosinopril y el moexipril, se eliminan principalmente por los riñones; las dosis de estos medicamentos deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal.

Toxicidad

Puede producirse hipotensión grave después de las dosis iniciales de cualquier inhibidor de la ACE en pacientes que son hipovolémicos como resultado de los diuréticos, restricción de sal o pérdida de líquido gastrointestinal. Otros efectos adversos comunes a todos los inhibidores de la ACE incluyen insuficiencia renal aguda (en particular en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un riñón solitario), hipercalcemia, tos seca a veces acompañada de sibilancias y angioedema. La hipercalcemia es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal o diabetes. La bradiquinina y la sustancia P parecen ser responsables de la tos y el angioedema que se observan con la inhibición de la ACE.

Los inhibidores de la ACE están contraindicados durante el segundo y tercer trimestres del embarazo debido al riesgo de hipotensión fetal, anuria e insuficiencia renal, a veces asociados con malformaciones fetales o muerte. La evidencia reciente también implica la exposición en el primer trimestre a inhibidores de la ACE en el aumento del riesgo teratogénico.

El captopril, en particular cuando se administra en altas dosis a pacientes con insuficiencia renal, puede causar neutropenia o proteinuria. Los efectos tóxicos menores que se observan más típicamente incluyen un sentido del gusto alterado, erupciones alérgicas en la piel y fiebre medicamentosa, que puede ocurrir hasta sólo 10% de los pacientes.

Las interacciones medicamentosas importantes incluyen aquellas con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, que pueden provocar hipercalcemia. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden alterar los efectos hipotensores de los inhibidores de la ACE mediante el bloqueo de la vasodilatación

mediada por la bradiquinina, que al menos en parte está mediada por las prostaglandinas.

AGENTES BLOQUEADORES DEL RECEPTOR ANGIOTENSINA

El **losartán** y el **valsartán** fueron los primeros bloqueadores comercializados del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1). El **azilsartán**, el **candesartán**, el **eprosartán**, el **irbesartán**, el **olmesartán** y el **telmisartán** también están disponibles. No tienen ningún efecto sobre el metabolismo de la bradiquinina y, por tanto, son bloqueadores más selectivos de los efectos de la angiotensina que los inhibidores de la ACE. También tienen el potencial de una inhibición más completa de la acción de la angiotensina en comparación con los inhibidores de la ACE porque existen enzimas distintas de la ACE capaces de generar angiotensina II. Los bloqueadores del receptor de angiotensina proporcionan beneficios similares a los de los inhibidores de la ACE en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. Los parámetros farmacocinéticos de losartán se enumeran en el cuadro 11-2. Los efectos adversos son similares a los descritos para los inhibidores de la ACE, incluido el riesgo de uso durante el embarazo. La tos y el angioedema pueden ocurrir pero son poco comunes. Los fármacos bloqueadores de los receptores de angiotensina se usan con mayor frecuencia en pacientes que han tenido reacciones adversas a los inhibidores de la ACE. No se recomiendan las combinaciones de inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor de la angiotensina o aliskiren, que alguna vez se consideraron útiles para una inhibición más completa del sistema renina-angiotensina, debido a la toxicidad demostrada en ensayos clínicos recientes.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

La hipertensión presenta un problema único en terapéutica. Por lo general, es una enfermedad crónica que causa pocos síntomas hasta la etapa avanzada. Para un tratamiento efectivo, los medicamentos que pueden ser costosos y en ocasiones producir efectos adversos deben consumirse a diario. Por tanto, el médico debe establecer con certeza que la hipertensión es persistente y requiere tratamiento y debe excluir causas secundarias de hipertensión que podrían tratarse mediante procedimientos quirúrgicos definitivos. La persistencia de la hipertensión, en particular en personas con leve elevación de la presión arterial, debe establecerse al encontrar una presión arterial elevada en al menos tres consultas diferentes. La monitorización ambulatoria de la presión arterial puede ser el mejor predictor de riesgo y, por tanto, de la necesidad de tratamiento en la hipertensión leve, y se recomienda para la evaluación inicial de todos los pacientes en las directrices de algunos países. La hipertensión sistólica aislada y la hipertensión en los ancianos también se benefician de la terapia.

Una vez que se establece la presencia de hipertensión, debe considerarse la cuestión de si tratar y qué medicamentos usar. Se debe considerar el nivel de presión arterial, la edad del paciente, la gravedad del daño orgánico (si lo hay) debido a la presión arterial alta y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. La evaluación de la función renal y la presencia de proteinuria son útiles en la selección de fármacos antihipertensivos. Los umbrales y metas de tratamiento se describen en el cuadro 11-1. En esta etapa, el paciente debe ser educado sobre la naturaleza de la hipertensión y la importancia del tratamiento para que pueda tomar una decisión informada con respecto a la terapia.

Una vez que se toma la decisión de tratar, se debe desarrollar un régimen terapéutico. La selección de medicamentos está dictada por el nivel de presión arterial, la presencia y la gravedad del daño en los órganos terminales y la presencia de otras enfermedades. La presión arterial alta severa con complicaciones que amenazan la vida requiere un tratamiento más rápido con medicamentos más eficaces. La mayoría de los pacientes con hipertensión esencial, sin embargo, han tenido presión arterial elevada durante meses o años, y el tratamiento se inicia mejor de forma gradual.

La educación sobre la historia natural de la hipertensión y la importancia de la adherencia al tratamiento, así como los posibles efectos adversos de los medicamentos es esencial. La obesidad debe tratarse y, si es posible, deben eliminarse los medicamentos que aumentan la presión arterial (descongestionantes simpaticomiméticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales y algunos medicamentos a base de hierbas). Las visitas de seguimiento deben ser lo suficientemente frecuentes como para convencer al paciente de que el médico cree que la enfermedad es grave. Con cada visita de seguimiento, se debe reforzar la importancia del tratamiento y se deben alentar las preguntas sobre la dosificación o los efectos secundarios de la medicación. Otros factores que pueden mejorar el cumplimiento son la simplificación de los regímenes de dosificación y que el paciente controle la presión arterial en el hogar.

TERAPIA AMBULATORIA DE LA HIPERTENSIÓN

El paso inicial en el tratamiento de la hipertensión puede ser no farmacológico. La restricción de sodio puede ser un tratamiento efectivo para algunos pacientes con hipertensión leve. La dieta estadounidense promedio contiene un aproximado de 200 mEq de sodio por día. Un objetivo dietético razonable en el tratamiento de la hipertensión es 70-100 mEq de sodio por día, lo que se puede lograr al no salar los alimentos durante o después de la cocción y al evitar los alimentos procesados que contienen grandes cantidades de sodio. Consumir una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa con un contenido reducido de grasas saturadas y totales, y la moderación del consumo de alcohol (no más de dos bebidas al día) también reducen la presión arterial.

Se ha demostrado que la reducción de peso incluso sin restricción de sodio normaliza la presión arterial hasta sólo 75% de los pacientes con sobrepeso con hipertensión leve a moderada. Algunos estudios han demostrado que el ejercicio regular ayuda a disminuir la presión arterial en pacientes hipertensos.

Para el manejo farmacológico de la hipertensión leve, la presión arterial se puede normalizar en muchos pacientes con un solo medicamento. La mayoría de los pacientes con hipertensión de moderada a severa requieren dos o más medicamentos antihipertensivos (véase recuadro: “Hipertensión resistente y polifarmacia”). Se ha demostrado que los diuréticos de la tiazida, los inhibidores de la ACE, los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los bloqueadores de los canales de calcio reducen las complicaciones de la hipertensión y pueden usarse para el tratamiento farmacológico inicial. Ha existido la preocupación de que los diuréticos, al afectar adversamente el perfil lipídico sérico o alterar la tolerancia a la glucosa, pueden aumentar el riesgo de enfermedad coronaria, compensando así el beneficio de la reducción de la presión arterial. Sin embargo, un gran ensayo clínico que comparó diferentes clases de mediaciones antihipertensivas para la terapia inicial encontró que la clortalidona (un diurético tiazídico) fue tan efectiva como otros agentes para reducir la muerte por enfermedad coronaria e infarto

de miocardio no mortal, y fue superior al amlodipino para prevenir la insuficiencia cardiaca y superior al lisinopril en la prevención del accidente cerebrovascular. Los bloqueadores beta son menos efectivos para reducir los eventos cardiovasculares y en la actualidad no se recomiendan como tratamiento de primera línea para la hipertensión no complicada.

La presencia de una enfermedad concomitante debe influir en la selección de fármacos antihipertensivos porque dos enfermedades pueden beneficiarse de un solo fármaco. Por ejemplo, los medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina son en particular útiles en pacientes con diabetes o evidencia de enfermedad renal crónica con proteinuria. Los bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio son útiles en pacientes que también tienen angina; los diuréticos, inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de la angiotensina, bloqueadores β o la hidralazina combinados con nitratos en pacientes que también tienen insuficiencia cardiaca, y bloqueadores α_1 en hombres con hiperplasia prostática benigna. La raza también puede afectar la selección del fármaco: los afroamericanos responden mejor, en promedio, a los diuréticos y a los bloqueadores de los canales de calcio que a los bloqueadores β e inhibidores de la ACE. Los pacientes chinos son más sensibles a los efectos de los bloqueadores β y pueden requerir dosis más bajas.

Si un solo medicamento no controla de forma adecuada la presión arterial, los medicamentos con diferentes sitios de acción se pueden combinar para reducir la presión arterial de manera efectiva y minimizar la toxicidad ("cuidado escalonado"). Si se requieren tres medicamentos, la combinación de un diurético, un inhibidor de la ACE o un bloqueador de los receptores de la angiotensina y un bloqueador de los canales de calcio suele ser efectivo. Si se necesita un cuarto medicamento, debe considerarse un agente simpaticopléjico como un bloqueador β o clonidina. En Estados Unidos, las combinaciones de medicamentos a dosis-fijas que contienen un bloqueador β, más un inhibidor de la ACE o un bloqueador del receptor de la angiotensina, más la tiazida, y un bloqueador de los canales de calcio más un inhibidor de la ACE están disponibles. Las combinaciones de dosis fijas tienen el inconveniente de no permitir la titulación de las dosis individuales de los medicamentos, pero tienen la ventaja de permitir que se tomen menos píldoras, lo que puede potenciar el cumplimiento.

La evaluación de la presión arterial durante las visitas al consultorio debe incluir la medición de las presiones recostada, sentada y de pie. Se debe intentar normalizar la presión arterial en la postura o nivel de actividad que es habitual para el paciente. Aunque aún existe cierto debate sobre la reducción de la presión arterial, el reciente ensayo de intervención de presión arterial sistólica (SPRINT, *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) y varios metaanálisis sugieren una presión arterial sistólica objetivo de 120 mm Hg para pacientes con alto riesgo cardiovascular. La hipertensión sistólica (>150 mm Hg en presencia de presión arterial diastólica normal) es un fuerte factor de riesgo cardiovascular en personas mayores de 60 años y debe tratarse. Los avances recientes en el tratamiento ambulatorio incluyen la telemonitorización domiciliaria de la presión arterial con el manejo de casos farmacéuticos, la cual ha demostrado que mejora el control de la presión arterial.

Además del incumplimiento de la medicación, las causas de la falta de respuesta a la terapia farmacológica incluyen una ingesta excesiva de sodio y una terapia diurética inadecuada con un volumen sanguíneo excesivo, y fármacos como los antidepresivos tricíclicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, simpaticomiméticos sin receta, abuso de estimulantes (la anfetamina o la cocaína), o dosis excesivas de cafeína y anticonceptivos orales que pueden interferir con las acciones de algunos medicamentos antihipertensivos o directamente elevar la presión arterial.

MANEJO DE EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

A pesar del gran número de pacientes con hipertensión crónica, las emergencias hipertensivas son relativamente raras. Sin embargo, la elevación marcada o repentina de la presión sanguínea puede ser una amenaza grave para la vida y está indicado el control inmediato de la presión arterial. Con mayor frecuencia, las emergencias hipertensivas ocurren en pacientes cuya hipertensión es grave y está mal controlada y en aquellos que de forma repentina suspenden los medicamentos antihipertensivos.

Cuadro clínico y fisiopatología

Las urgencias hipertensivas incluyen hipertensión asociada con daño vascular (denominada hipertensión maligna) e hipertensión asociada con complicaciones hemodinámicas como insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular o aneurisma aórtico disecante. El proceso patológico subyacente en la hipertensión maligna es una arteriopatía progresiva con inflamación y necrosis de las arteriolas. Las lesiones vasculares se producen en el riñón, que libera renina, que a su vez estimula la producción de angiotensina y aldosterona, lo que aumenta aún más la presión arterial.

La encefalopatía hipertensiva es una manifestación clásica de la hipertensión maligna. Su presentación clínica consiste en dolor de cabeza severo, confusión mental y aprensión. La visión borrosa, las náuseas y los vómitos, y los déficits neurológicos focales son comunes. Si no se trata, el síndrome puede progresar durante un periodo de 12-48 horas a convulsiones, estupor, coma e incluso la muerte.

Tratamiento de emergencias hipertensivas

El manejo general de las emergencias hipertensivas requiere controlar al paciente en una unidad de cuidados intensivos con registro continuo de la presión arterial. La ingesta y la producción de líquidos deben controlarse cuidadosamente y el peso corporal medido diariamente como un indicador del volumen total de líquido corporal durante el curso de la terapia.

Los medicamentos antihipertensivos parenterales se usan para bajar la presión sanguínea de forma rápida (en pocas horas); tan pronto como se logre un control razonable de la presión arterial, se debe sustituir por la terapia antihipertensiva oral porque esto permite un manejo más ligero a largo-plazo de la hipertensión. El objetivo del tratamiento en las primeras horas o días no es la normalización completa de la presión arterial porque la hipertensión crónica está asociada con cambios autorreguladores en el flujo sanguíneo cerebral. Por tanto, la normalización rápida de la presión arterial puede provocar hipoperfusión cerebral y lesión cerebral. Por el contrario, la presión arterial debe reducirse en aproximadamente un 25%, manteniendo la presión arterial diastólica en no menos de 100-110 mm Hg. Posteriormente, la presión arterial se puede reducir a niveles normales usando medicamentos orales durante varias semanas. Los medicamentos parenterales usados para tratar las emergencias hipertensivas incluyen el nitroprusiato de sodio, la nitroglicerina, el labetalol, bloqueadores de los canales de calcio, el fenoldopam y la hidralazina. El esmolol a menudo se usa para controlar la hipertensión intraoperatoria y posoperatoria. Los diuréticos como la furosemida se administran para prevenir la expansión de volumen que normalmente ocurre durante la administración de vasodilatadores potentes.

RESUMEN Fármacos utilizados en la hipertensión

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
DIURÉTICOS				
• Tiazidas: hidroclorotiazida, clortalidona	Bloqueador del transportador Na/Cl en el túbulo contorneado distal renal	Reduce el volumen de sangre y los efectos vasculares poco conocidos	Hipertensión, insuficiencia cardiaca leve	
• Diuréticos de asa: furosemida	Bloqueador del transportador Na/K/2Cl en el asa de Henle renal	Al igual que las tiazidas • mayor eficacia	Hipertensión severa, insuficiencia cardiaca	Véase capítulo 15
• Espironolactona, eplerenona	Bloquea el receptor de aldosterona en el túbulo colector renal	Aumenta el Na y disminuye la excreción de K • reducción poco conocida de la mortalidad por insuficiencia cardiaca	Aldosteronismo, insuficiencia cardiaca, hipertensión	
SIMPATICOPLÉJICOS, DE ACCIÓN CENTRAL				
• Clonidina, metildopa	Activa los receptores adrenérgicos α_2	Reduce el flujo simpático central • reduce la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas noradrenérgicas	Hipertensión • la clonidina también se usa en la abstinencia del abuso de drogas	Oral • clonidina también como parche • *Toxicidad:* sedación • metildopa anemia hemolítica
BLOQUEADORES TERMINALES DEL NERVIO SIMPÁTICO				
• Reserpina	Bloquea el transportador de amina vesicular en los nervios noradrenérgicos y agota los almacenes de transmisores	Reduce todos los efectos simpáticos, especialmente cardiovasculares, y reduce la presión arterial	Hipertensión, pero rara vez se usa	Oral • larga duración (días) • *Toxicidad:* depresión psiquiátrica, trastornos gastrointestinales
• Guanetidina, guanadrel	Interfiere con la liberación de aminas y reemplaza la noradrenalina en las vesículas	Igual que reserpina	Igual que reserpina	Hipotensión ortostática grave • disfunción sexual • disponibilidad limitada
BLOQUEADORES α				
• Prazosina • Terazosina • Doxazosina	Bloquea de forma selectiva los receptores adrenérgicos α_1	Previene la vasoconstricción simpática • reduce el tono muscular liso de la próstata	Hipertensión • hiperplasia prostática benigna	Oral • *Toxicidad:* hipotensión ortostática
BLOQUEADORES β				
• Metoprolol, otros, • Carvedilol • Nebivolol	Bloquea receptores β_1; carvedilol también bloquea los receptores α; nebivolol también libera óxido nítrico	Prevenir la estimulación cardiaca simpática • reducir la secreción de renina	Hipertensión • insuficiencia cardiaca • enfermedad coronaria	Véase capítulo 10
• *Propranolol: bloqueador β no selectivo*				
• *Metoprolol y atenolol: bloqueadores selectivos β_1 muy utiliza*dos				
VASODILATADORES				
• Verapamilo • Diltiazem	Bloqueo no selectivo de canales de calcio de tipo-L	Reduce la frecuencia y el gasto cardiaco	Hipertensión, angina, arritmias	Véase capítulo 12
• Nifedipino, amlodipino, otras dihidropiridinas	Bloquea los canales vasculares de los canales de calcio > cardiacos de calcio	Reduce la resistencia vascular	Hipertensión, angina	Véase capítulo 12
• Hidralazina • Minoxidil	Causa la liberación de óxido nítrico, el metabolito abre los canales de K en el músculo liso vascular	Vasodilatación • reduce la resistencia vascular • arteriolas más sensibles que las venas • taquicardia refleja	Hipertensión • minoxidil también se usa para tratar la pérdida de cabello	Oral • *Toxicidad:* angina, taquicardia • hidralazina: síndrome similar al lupus • minoxidil: hipertricosis

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos utilizados en la hipertensión (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
AGENTES PARENTERALES				
• Nitroprusiato • Fenoldopam • Diazóxido • Labetalol	Libera óxido nítrico Activa los receptores D_1 Abre canales de K Bloqueador α, β	Potente vasodilatación	Emergencias hipertensivas • el diazóxido ahora se usa sólo en la hipoglucemia	Parenteral • corta duración • *Toxicidad:* hipotensión excesiva, choque
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ACE)				
• Captopril, muchos otros	Inhibir la enzima convertidora de angiotensina	Reduce los niveles de angiotensina II • reduce la vasoconstricción y la secreción de aldosterona • aumenta la bradiquinina	Hipertensión • insuficiencia cardiaca, diabetes	Oral • *Toxicidad:* tos, angioedema • hipercalcemia• insuficiencia renal • teratogénico
BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA (ARBS)				
• Losartán, muchos otros	Bloquear los receptores de angiotensina AT_1	Igual que los inhibidores de la ACE pero no aumenta la bradiquinina	Hipertensión • insuficiencia cardiaca	Oral • *Toxicidad:* igual que los inhibidores de la ACE pero menos tos
INHIBIDOR DE RENINA				
• Aliskiren	Inhibe la actividad de la enzima de renina	Reduce la angiotensina I y II y la aldosterona	Hipertensión	Oral • *Toxicidad:* hipercalcemia, insuficiencia renal • teratógeno potencial

REFERENCIAS

Appel LJ, *et al*. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918.

Arguedas JA, Leiva V, Wright JM, *et al*. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008277.

Aronow WS, *et al*. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434.

Calhoun DA, *et al*. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510.

Diao D, *et al*. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD006742.

Ettehad D *et al*. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957.

James PA, *et al*. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507.

Krause T, *et al*. Management of hypertension: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;343:d4891.

Lv J *et al*. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004136.

Mancia GF, *et al*. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925.

Margolis KL, *et al*. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: A cluster randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:46.

Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: Challenges and management. *Chest* 2007;131:1949.

Mente A, *et al*. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: A pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388:465.

Nwankwo T, *et al*. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief* 2013;133:1.

Olde Engberink RH, *et al*. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033.

Rossignol P, *et al*. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2015;386:1588.

Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: A review and update. *Am J Hypertens* 2016;29:1130.

Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:2102.

Sharma P, *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007751.

SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103.

Thompson AM, *et al*. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: A meta-analysis. *JAMA* 2011;305:913.

Weber MA, *et al*. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32:3.

Whelton PK, *et al*. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: Further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation* 2012;126:2880.

Williamson JD, *et al*. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >/=75 years: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673.

Wiysonge CS, Opie LH. Beta-blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA* 2013;310:1851.

Xie X, *et al*. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
BLOQUEADORES DE LOS BETARRECEPTORES ADRENÉRGICOS	
Acebutolol	Genérico, Sectral
Atenolol	Genérico, Tenormin
Betaxolol	Genérico, Kerlone
Bisoprolol	Genérico, Zebeta
Carvedilol	Genérico, Coreg
Esmolol	Genérico, Brevibloc
Labetalol	Genérico, Normodyne, Trandate
Metoprolol	Genérico, Lopressor, Toprol-XL
Nadolol	Genérico, Corgard
Nebivolol	Bystolic
Penbutolol	Levatol
Pindolol	Genérico, Visken
Propranolol	Genérico, Inderal, Inderal LA
Timolol	Genérico, Blocadren
FÁRMACOS SIMPATICOPLÉJICOS DE ACCIÓN CENTRAL	
Clonidina	Genérico, Catapres, Catapres-TTS
Guanabenz	Genérico, Wytensin
Guanfacina	Genérico, Tenex
Metildopa	Genérico, HCl de metildopato
BLOQUEADORES TERMINALES DEL NERVIO SIMPÁTICO POSGANGLIONAR	
Guanadrel	Hylorel
Guanetidina	Ismelin
Reserpina	Genérico

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
BLOQUEADORES DE LOS ADRENORRECEPTORES SELECTIVOS ALFA$_1$	
Doxazosina	Genérico, Cardura
Prazosina	Genérico, Minipress
Terazosina	Genérico, Hytrin
AGENTES BLOQUEADORES DE GANGLIO	
Mecamilamina	Genérico (fármaco huérfano para el síndrome Tourette)
VASODILATADORES UTILIZADOS EN HIPERTENSIÓN	
Diazóxido	Hyperstat IV, Proglycem (oral para insulinoma)
Fenoldopam	Corlopam
Hidralazina	Genérico, Aprasolina
Minoxidil	Genérico, Loniten
Tópico	Rogaine
Nitroprusiato	Genérico, Nitropress
BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO	
Amlodipino	Genérico, Norvasc
Clevidipino	Cleviprex
Diltiazem	Genérico, Cardizem, Cardizem CD, Cardizem SR, Dilacor XL
Felodipino	Genérico, Plendil
Isradipino	Genérico, DynaCirc, Dynacirc CR
Nicardipino	Genérico, Cardene, Cardene SR, Cardene IV

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Nifedipino	Genérico, Adalat, Procardia, Adalat CC, Procardia-XL
Nisoldipino	Genérico, Sular
Verapamilo	Genérico, Calan, Isoptin, Calan SR, Verelan
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA	
Benazepril	Genérico, Lotensin
Captopril	Genérico, Capoten
Enalapril	Genérico, Vasotec, Enalaprilat (parenteral)
Fosinopril	Genérico, Monopril
Lisinopril	Genérico, Prinivil, Zestril
Moexipril	Genérico, Univasc
Perindopril	Genérico, Aceon
Quinapril	Genérico, Accupril
Ramipril	Genérico, Altace
Trandolapril	Genérico, Mavik
BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA	
Azilsartán	Edarbi
Candesartán	Genérico, Atacand
Eprosartán	Genérico, Teveten
Irbesartán	Genérico, Avapro
Losartán	Genérico, Cozaar
Olmesartán	Benicar
Telmisartán	Genérico, Micardis
Valsartán	Diovan
INHIBIDOR DE RENINA	
Aliskiren	Tekturna

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El paciente tiene hipertensión en estadio 1 según el Comité Nacional Conjunto (véase cuadro 11-1). La primera pregunta en la gestión es qué tan urgente es tratar la hipertensión. Los factores de riesgo cardiovascular en este hombre incluyen antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana y colesterol elevado. La evidencia de impacto en el órgano final incluye agrandamiento del ventrículo izquierdo en el electrocardiograma. La fuerte historia familiar sugiere que este paciente tiene hipertensión esencial. Sin embargo, el paciente debe someterse a las pruebas de detección habituales, incluida la función renal, la función tiroidea y las mediciones de electrólitos séricos. También se debe considerar un ecocardiograma para determinar si el paciente tiene hipertrofia ventricular izquierda secundaria a valvulopatía u otra enfermedad cardiaca estructural, en oposición a la hipertensión.

El manejo inicial en este paciente puede ser conductual, incluidos los cambios en la dieta y ejercicios aeróbicos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes como éste requerirán medicamentos. Los diuréticos tiazídicos en dosis bajas no son costosos, tienen relativamente pocos efectos secundarios y son efectivos en muchos pacientes con hipertensión leve. Otros agentes de primera línea incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio. Los bloqueadores beta podrían considerarse si el paciente tenía enfermedad coronaria o hipertensión lábil. Se debe prescribir un único agente y el paciente debe volver a evaluar en un mes. Si se necesita un segundo agente, uno de los dos agentes debe ser un diurético tiazídico. Una vez que se controla la presión arterial, se debe realizar un seguimiento periódico de los pacientes para reforzar la necesidad de cumplir tanto con los cambios en el estilo de vida como con los medicamentos.

CAPÍTULO

12 Vasodilatadores y el tratamiento de la angina de pecho

Bertram G. Katzung, MD, PhD*

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 56 años de edad se presenta en el consultorio con un historial de comienzo reciente de molestias en el pecho al trotar o nadar con vigor. El dolor es sordo, pero pobremente localizado; desaparece después de cinco a 10 minutos de descanso. Nunca ha fumado, pero tiene antecedentes de hiperlipidemia (nivel de colesterol total de 245 mg/dL y lipoproteína de baja densidad [LDL, *low-density lipoprotein*] de 160 mg/dL registrada hace un año) y admite que no ha seguido la dieta recomendada. Su padre sobrevivió a un "ataque del corazón" a los 55 años, y un tío murió de alguna enfermedad cardiaca a los 60 años. En el examen físico, la presión arterial de la paciente es de 145/90 mm Hg, y su frecuencia cardiaca es de 80 bpm. Ella no tiene dolor agudo, y no hay otros hallazgos físicos significativos; el electrocardiograma es normal a excepción de una leve hipertrofia ventricular izquierda. Suponiendo que el diagnóstico de angina de esfuerzo estable es correcto, ¿qué tratamiento médico debería implementarse?

La cardiopatía isquémica es una de las enfermedades cardiovasculares más comunes en los países desarrollados, y la angina de pecho es la afección más común que involucra isquemia tisular en la que se usan fármacos vasodilatadores. El nombre *angina de pecho* denota dolor en el pecho causado por la acumulación de metabolitos que resultan de la isquemia del miocardio. Los nitratos orgánicos, por ejemplo, la **nitroglicerina**, son la base de la terapia para el alivio inmediato de la angina de pecho. Otro grupo de vasodilatadores, los **bloqueadores del canal de calcio**, también son importantes, especialmente para la profilaxis, y los **bloqueadores beta**, que no son vasodilatadores, también son útiles en la profilaxis. Varios fármacos más recientes están disponibles, incluidos los medicamentos que alteran las corrientes de iones del miocardio y los inhibidores selectivos de la frecuencia cardiaca.

Con mucho, la causa más común de angina de pecho es la obstrucción ateromatosa de los grandes vasos coronarios (enfermedad de la arteria coronaria, CAD, *coronary artery disease*). El flujo sanguíneo inadecuado en presencia de la CAD produce la **angina de esfuerzo**, también conocida como **angina clásica**. El diagnóstico generalmente se hace con base en la historia y las pruebas de estrés. Sin embargo, el espasmo transitorio de porciones localizadas de estos vasos, generalmente asociado con ateromas subyacentes, también puede causar isquemia y dolor del miocardio significativos (**angina vasoespástica** o **variante**). La angina vasoespástica también se conoce como angina de **Prinzmetal**. El diagnóstico se hace con base en la historia.

La causa principal de la angina de pecho es un desequilibrio entre el requerimiento de oxígeno del corazón y el oxígeno que se le suministra a través de los vasos coronarios. En la angina de esfuerzo, el desequilibrio se produce cuando aumenta el requerimiento de oxígeno del miocardio, especialmente durante el ejercicio, y el flujo sanguíneo coronario no aumenta proporcionalmente. La isquemia resultante, con acumulación de metabolitos ácidos, generalmente provoca dolor. De hecho, la reserva del flujo coronario se altera con frecuencia en tales pacientes debido a la disfunción endotelial, que da como resultado una vasodilatación alterada. Como resultado, la isquemia puede incluso ocurrir a un nivel más bajo de demanda de oxígeno del miocardio. En algunos individuos, la isquemia no siempre va acompañada de dolor, lo que provoca una isquemia "silenciosa" o "ambulatoria". En la angina variante, el suministro de oxígeno disminuye como resultado del vasoespasmo coronario reversible, que también causa isquemia y dolor.

La **angina inestable**, un **síndrome coronario agudo**, se dice que está presente cuando los episodios de angina ocurren en reposo y hay un aumento en la gravedad, frecuencia y duración del dolor en el pecho en pacientes con angina previamente estable. La angina inestable es causada por episodios de aumento de la resistencia arterial coronaria epicárdica o por pequeños coágulos de plaquetas que se producen cerca de una placa aterosclerótica. En la mayoría de los casos, la formación de trombos lábiles parcialmente oclusi-

* El autor agradece al Dr. Kanu Chatterjee, MB, FRCP, coautor de este capítulo en ediciones anteriores.

vos en el sitio de una placa fisurada o ulcerada es el mecanismo para la reducción del flujo. La inflamación puede ser un factor de riesgo, ya que los pacientes que toman inhibidores del factor de necrosis tumoral parecen tener un menor riesgo de infarto de miocardio. El curso y el pronóstico de la angina inestable son variables, pero este subconjunto de síndrome coronario agudo se asocia con un alto riesgo de infarto de miocardio y muerte, y se considera una emergencia médica.

En teoría, el desequilibrio entre el suministro de oxígeno y la demanda de oxígeno miocárdico puede corregirse **disminuyendo la demanda de oxígeno** o **aumentando la entrega** (aumentando el flujo coronario). En la angina de esfuerzo, la demanda de oxígeno puede reducirse disminuyendo el trabajo cardiaco o, según algunos estudios, cambiando el metabolismo del miocardio por sustratos que requieren menos oxígeno por unidad de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) producido. En la angina variante, por otro lado, el espasmo de los vasos coronarios puede revertirse por los vasodilatadores bloqueadores de los canales de calcio o nitrato. En la angina inestable se toman medidas enérgicas para lograr ambos: aumentar el suministro de oxígeno (mediante intervenciones médicas o físicas) y disminuir la demanda de oxígeno. Los fármacos hipolipemiantes se han vuelto extremadamente importantes en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad aterosclerótica (véase capítulo 35).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ANGINA

Determinantes de la demanda de oxígeno del miocardio

Los principales determinantes del requerimiento de oxígeno del miocardio se enumeran en el cuadro 12-1. Los efectos de la presión arterial y la presión venosa están mediados por sus efectos sobre el estrés de la pared del miocardio. Como consecuencia de su actividad continua, las necesidades de oxígeno del corazón son relativamente altas y extrae aproximadamente 75% del oxígeno disponible incluso en ausencia de estrés. El requerimiento de oxígeno del miocardio aumenta cuando hay un incremento en la frecuencia cardiaca, la contractilidad, la presión arterial o el volumen ventricular. Estas alteraciones hemodinámicas ocurren durante el ejercicio físico y la descarga simpática, que a menudo precipitan la angina de pecho en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva.

Los medicamentos que reducen el tamaño, la frecuencia o la fuerza cardiaca reducen la demanda cardiaca de oxígeno. Por tanto, los vasodilatadores, los bloqueadores beta y los bloqueadores de calcio tienen beneficios predecibles en la angina. Un componente pequeño y tardío de la corriente de sodio ayuda a mantener la meseta larga y prolongar la corriente de calcio de los potenciales de acción del miocardio. Los medicamentos que bloquean esta corriente tardía de sodio pueden reducir indirectamente la afluencia de calcio y, en consecuencia, disminuir la fuerza contráctil cardiaca. El corazón favorece la utilización de los ácidos grasos como sustrato para la producción de energía. Sin embargo, la oxidación de los ácidos grasos requiere más oxígeno por unidad de ATP generado que la oxidación de los carbohidratos. Por tanto, los medicamentos que cambian el metabolismo del miocardio hacia un mayor uso de la glucosa (inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos), al menos en teoría, pueden reducir la demanda de oxígeno sin alterar la hemodinámica.

CUADRO 12-1 Determinantes hemodinámicos del consumo de oxígeno del miocardio

Estrés en la pared
Presión intraventricular
Radio ventricular (volumen)
Espesor de pared
Frecuencia cardiaca
Contractilidad

Determinantes del flujo sanguíneo coronario y del suministro de oxígeno en el miocardio

En el corazón normal, la mayor demanda de oxígeno se compensa al aumentar el flujo sanguíneo coronario. Debido a que el flujo coronario cae a casi cero durante la sístole, el flujo sanguíneo coronario está directamente relacionado con la presión diastólica aórtica y la duración de la diástole. Por tanto, la duración de la diástole se convierte en un factor limitante para la perfusión miocárdica durante la taquicardia. El flujo sanguíneo coronario es inversamente proporcional a la resistencia vascular coronaria. La resistencia está determinada principalmente por factores intrínsecos, incluidos los productos metabólicos y la actividad autónoma, y puede modificarse en los vasos coronarios normales por diversos agentes farmacológicos. Se ha demostrado que el daño al endotelio de los vasos coronarios altera su capacidad de dilatación y aumenta la resistencia vascular coronaria.

Determinantes del tono vascular

El tono arteriolar y el venoso periférico (tensión del músculo liso) desempeñan un papel en la determinación del estrés de la pared del miocardio (cuadro 12-1). El tono arteriolar controla directamente la resistencia vascular periférica y, por tanto, la presión arterial. En la sístole, la presión intraventricular debe superar la presión aórtica para expulsar sangre; la presión arterial determina así, de una manera importante, el estrés *sistólico de la pared ventricular izquierda*. El tono venoso determina la capacidad de la circulación venosa y controla la cantidad de sangre secuestrada en el sistema venoso en comparación con la cantidad que se devuelve al corazón. De este modo, el tono venoso determina el estrés *distólico de la pared del ventrículo derecho*. La regulación de la contracción y relajación del músculo liso se muestra esquemáticamente en la figura 12-1. Los mecanismos de acción de los principales tipos de vasodilatadores se enumeran en el cuadro 11-3. Como se muestra en las figuras 12-1 y 12-2, los medicamentos pueden relajar el músculo liso vascular de varias maneras:

1. **Incremento de cGMP:** El cGMP facilita la defosforilación de las cadenas ligeras de miosina, evitando la interacción de la miosina con la actina. El **óxido nítrico** (NO, *nitric oxide*) es un activador eficaz de la guanilil ciclasa soluble y actúa principalmente a través de este mecanismo. Los donantes moleculares importantes de óxido nítrico incluyen al **nitroprusiato** (véanse capítulos 11 y 19) y los **nitratos** orgánicos utilizados en la angina de pecho. La enfermedad aterosclerótica puede disminuir la síntesis de NO endotelial endógeno, haciendo que el músculo liso vascular dependa más de las fuentes exógenas de NO.
2. **Disminución de Ca^{2+} intracelular:** Los **bloqueadores de los canales de calcio** causan vasodilatación de manera predecible porque reducen el Ca^{2+} intracelular, un importante modulador de la activación de la cinasa de las cadenas ligeras de miosina (fi-

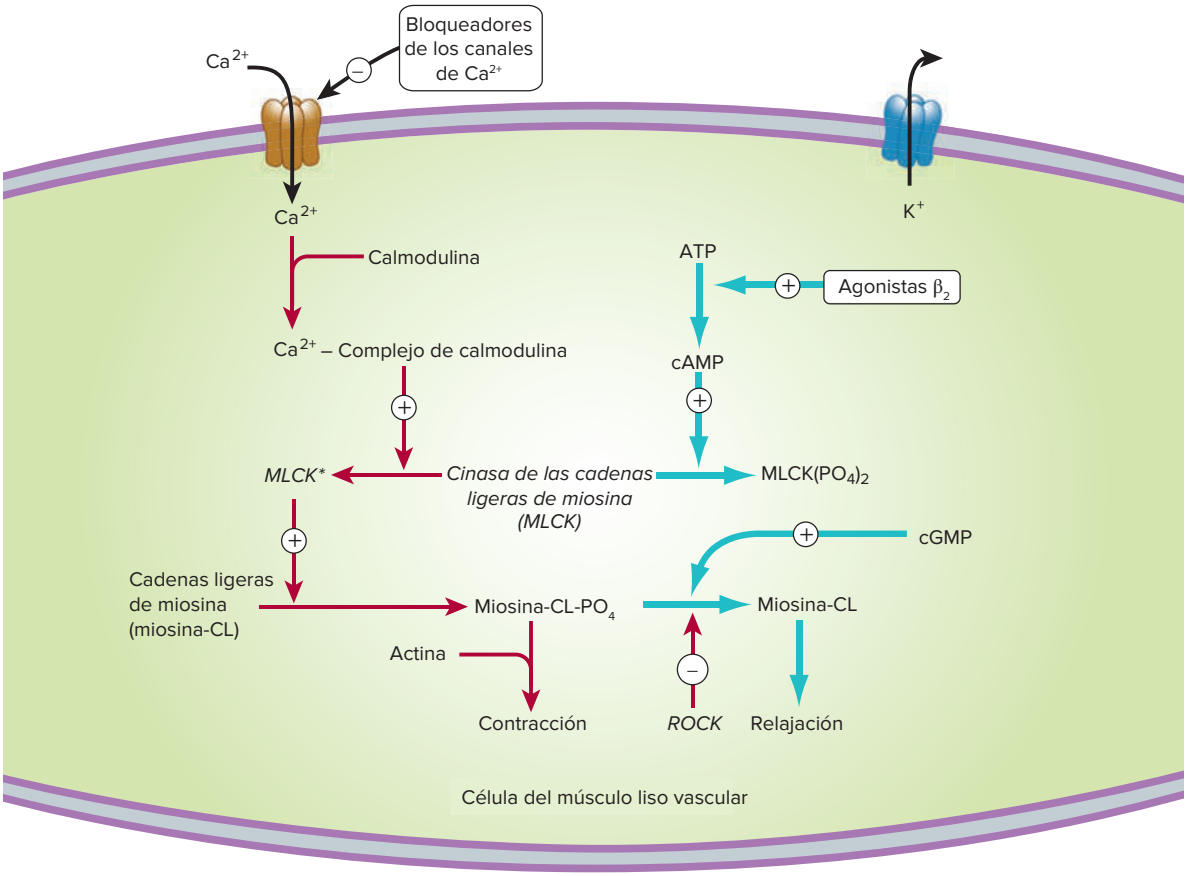


FIGURA 12-1 Diagrama simplificado de la contracción del músculo liso y el sitio de acción de los fármacos bloqueadores del canal de calcio. La contracción se desencadena (*flechas rojas*) por la entrada de calcio (que puede bloquearse por los bloqueadores de los canales de calcio) a través de los canales de calcio transmembrana. El calcio se combina con la calmodulina para formar un complejo que convierte la enzima cinasa de las cadenas ligeras de miosina en su forma activa (*MLCK**). Esta última fosforila las cadenas ligeras de miosina, iniciando así la interacción de la miosina con la actina. Otras proteínas, como la calponina y la caldesmona (no se muestra), inhiben la actividad de la ATPasa de la miosina durante la relajación del músculo liso. La interacción con el complejo Ca^{2+}-calmodulina reduce su interacción con la miosina durante el ciclo de contracción. Los agonistas β_2 (y otras sustancias que aumentan el cAMP) pueden causar relajación en el músculo liso (*flechas azules*) al acelerar la inactivación de MLCK y al facilitar la expulsión de calcio de la célula (no se muestra). El cGMP facilita la relajación mediante el mecanismo que se muestra en la figura 12-2. ROCK (*rho kinase*): Rho cinasa.

gura 12-1) en el músculo liso. Los **betabloqueadores** y los **bloqueadores de los canales de calcio** también reducen la afluencia de Ca^{2+} en las fibras musculares cardiacas, lo que reduce la frecuencia, la contractilidad y el requerimiento de oxígeno en la mayoría de los casos.

3. **Estabilización o prevención de la despolarización de la membrana celular del músculo liso vascular:** El potencial de membrana de las células excitables se estabiliza cerca del potencial de reposo al aumentar la permeabilidad al potasio. El cGMP puede aumentar la permeabilidad de los canales de K^+ activados por Ca^{2+}. Los abridores de canales de potasio, como el sulfato de minoxidil (véase capítulo 11), aumentan la permeabilidad de los canales de K^+, probablemente de los canales de K^+ dependientes de ATP. Ciertos agentes utilizados en otros lugares y bajo investigación en Estados Unidos (p. ej., nicorandil) pueden actuar, en parte, por este mecanismo.
4. **Incremento del cAMP en las células musculares lisas vasculares:** Como se muestra en la figura 12-1, un aumento en el cAMP aumenta la tasa de inactivación de la cinasa de las cadenas ligeras de miosina, la enzima responsable de desencadenar la interacción de la actina con la miosina en estas células. Éste parece ser el mecanismo de vasodilatación causada por los agonistas β_2, medicamentos que *no* se usan en la angina (porque causan demasiada estimulación cardiaca) y el fenoldopam, un agonista D_1 utilizado en emergencias hipertensivas.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA ANGINA

Acción farmacológica en la angina

Los tres grupos farmacológicos utilizados tradicionalmente en la angina (nitratos orgánicos, bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores beta) *disminuyen el requerimiento de oxígeno miocárdico* disminuyendo uno o más de los principales determinantes de la demanda de oxígeno (tamaño del corazón, frecuencia cardiaca, presión arterial y contractilidad). En algunos pacientes, los nitratos y los bloqueadores de los canales de calcio pueden causar una re-

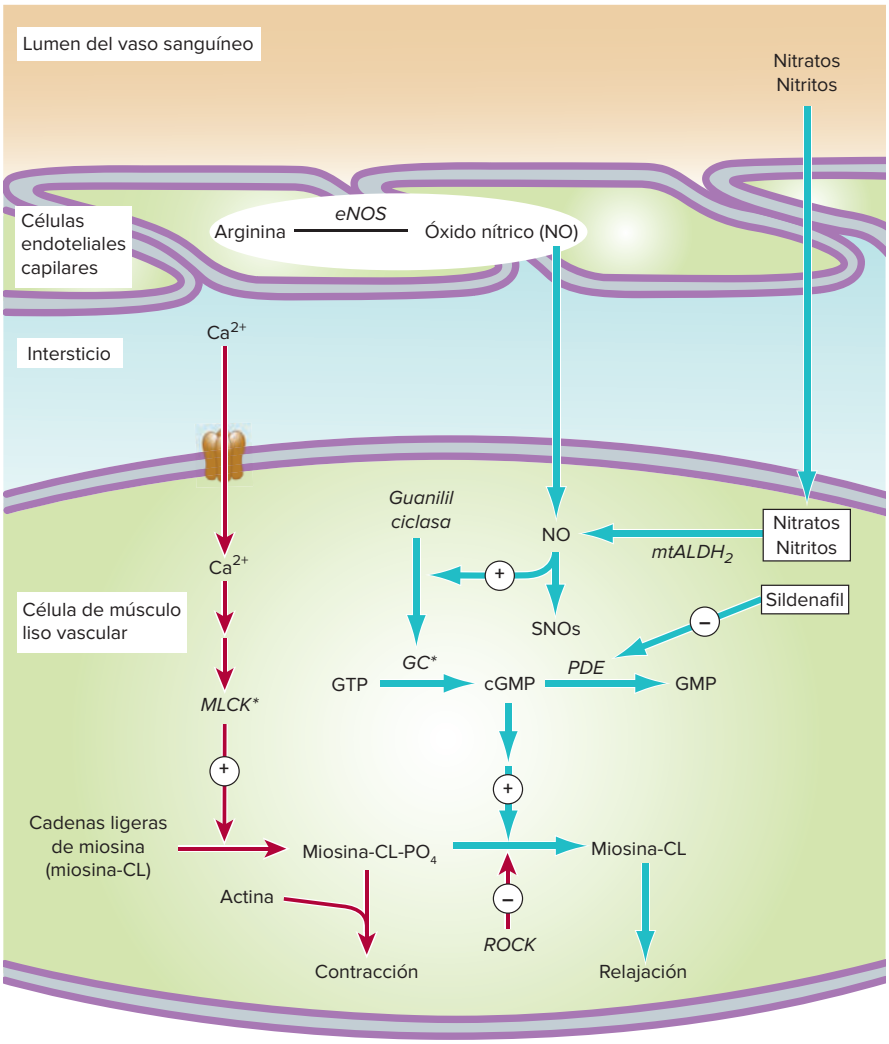


FIGURA 12-2 Mecanismo de acción de nitratos, nitritos y otras sustancias que aumentan la concentración de óxido nítrico (NO) en las células musculares lisas vasculares. Los pasos que conducen a la relajación se muestran con flechas azules. MLCK*, cinasa de las cadenas ligeras de miosina (véase figura 12-1). Los nitrosotioles (SNO, *nitrosothiols*) parecen tener efectos no dependientes de cGMP en los canales de potasio y Ca^{2+}-ATPasa. eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*): óxido nítrico sintetasa endotelial; GC* (*activated guanylyl cyclase*): guanilil ciclasa activada; $mtALDH_2$ (*mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2*): aldehído deshidrogenasa-2 mitocondrial; PDE (*phosphodiesterase*): fosfodiesterasa; ROCK: Rho cinasa.

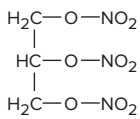
distribución del flujo coronario y *aumentar el suministro de oxígeno* al tejido isquémico. En la angina variante, estos dos grupos de fármacos también aumentan el suministro de oxígeno al miocardio al revertir el espasmo de la arteria coronaria. Los medicamentos más recientes se discuten más adelante.

NITRATOS Y NITRITOS

Química

Se sabe que las dietas ricas en nitratos inorgánicos tienen una pequeña acción para reducir la presión arterial, pero que no tienen ningún valor para la angina. Los agentes útiles en la angina son simples ésteres orgánicos de ácido nítrico y nitroso de polialcoholes. La **nitroglicerina** puede considerarse el prototipo del grupo y se ha usado en las condiciones cardiovasculares por más de 160 años. Aunque la nitroglicerina se usa en la fabricación de dinamita, las formulaciones utilizadas en medicina no son explosivas. La forma convencional de la tableta sublingual de nitroglicerina puede perder potencia cuando se almacena como resultado de la volatilización y la adsorción a las superficies plásticas. Por tanto, debe mantenerse en recipientes de vidrio bien cerrados. La nitroglicerina no es sensible a la luz.

Todos los agentes terapéuticamente activos en el grupo nitrato parecen tener idénticos mecanismos de acción y toxicidades similares, aunque el desarrollo de la tolerancia puede variar. Por lo que los factores farmacocinéticos rigen la elección del agente y el modo de terapia cuando se usan los nitratos.



Nitroglicerina
(trinitrato de glicerilo)

Farmacocinética

El hígado contiene una reductasa de nitrato orgánico de alta capacidad que elimina los grupos nitratos de forma gradual de la molécula madre y finalmente inactiva el fármaco. Por tanto, la biodisponibilidad oral de los nitratos orgánicos tradicionales (p. ej., **nitroglicerina** y **dinitrato de isosorbida**) es baja (típicamente <10-20%). Por esta razón, la ruta sublingual, que evita el efecto del primer paso, se prefiere para alcanzar rápidamente un nivel terapéutico en sangre. Tanto la nitroglicerina como el dinitrato de isosorbida se absorben eficientemente por vía sublingual y alcanzan niveles terapéuticos en sangre en pocos minutos. Sin embargo, la dosis total administrada por esta vía debe estar limitada para evitar un efecto excesivo; de esta forma, la duración total del efecto es breve (15-30 minutos). Cuando se necesita una acción de duración mucho más larga,

se pueden administrar preparaciones orales que contengan una cantidad del fármaco suficiente para producir niveles sanguíneos sistémicos sostenidos del fármaco original más los metabolitos activos. El **tetranitrato de pentaeritritol** (PETN, *pentaerythritol tetranitrate*) es otro nitrato orgánico que se promueve para uso oral como un nitrato de "acción prolongada" (>6 horas). Otras vías de administración disponibles para la nitroglicerina incluyen la absorción transdérmica y bucal de preparaciones de liberación lenta (descritas a continuación).

El **nitrito de amilo** y los nitritos relacionados son líquidos altamente volátiles. El nitrito de amilo está disponible en ampollas de vidrio frágiles empacadas con una cubierta protectora de tela. La ampolla se puede aplastar con los dedos, lo que produce una liberación rápida de los vapores inhalables a través de la cubierta de la tela. La vía de inhalación proporciona una absorción muy rápida y, al igual que la vía sublingual, evita el efecto del primer paso hepático. Debido a su olor desagradable y la duración de la acción extremadamente corta, el nitrito de amilo ahora está obsoleto para la angina de pecho.

Una vez absorbidos, los compuestos orgánicos de nitrato inalterados tienen semividas de sólo 2-8 minutos. Los metabolitos parcialmente desnitrados tienen semividas mucho más largas (hasta 3 horas). De los metabolitos de la nitroglicerina (dos dinitroglicerinas y dos formas mononitro), el derivado 1,2-dinitro tiene una eficacia vasodilatadora significativa y probablemente proporciona la mayor parte del efecto terapéutico de la nitroglicerina administrada por vía oral. El metabolito 5-mononitrato del dinitrato de isosorbida es un metabolito activo de este último fármaco y está disponible para uso oral como **mononitrato de isosorbida**. Tiene 100% de biodisponibilidad.

La excreción, principalmente en forma de derivados glucurónidos de los metabolitos desnitrados, se produce principalmente a través del riñón.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción en el músculo liso

Después de más de un siglo de estudio, el mecanismo de acción de la nitroglicerina aún no se conoce por completo. Existe un acuerdo general de que el fármaco debe ser bioactivado con la liberación de **óxido nítrico**. A diferencia del nitroprusiato y algunos otros donantes directos del óxido nítrico, la activación de la nitroglicerina requiere acción enzimática. La nitroglicerina puede ser desnitrada por la enzima glutatión *S*-transferasa en el músculo liso y otras células. Una enzima mitocondrial, la isoforma 2 de la aldehído deshidrogenasa ($ALDH_2$, *aldehyde dehy-drogenase isoform 2*) y posiblemente la isoforma 3 (ALDH3), parece ser clave en la activación y liberación de óxido nítrico a partir de la nitroglicerina y el tetranitrato de pentaeritritol. Diferentes enzimas pueden estar involucradas en la desnitración del dinitrato de isosorbida y mononitrato. Se libera el ion nitrito libre, que luego se convierte en óxido nítrico (véase capítulo 19). El óxido nítrico (probablemente formando complejo con la cisteína) se combina con el grupo hemo de la guanilil ciclasa soluble, activando esa enzima y causando un aumento en el cGMP. Como se muestra en la figura 12-2, la formación del cGMP representa un primer paso hacia la relajación del músculo liso. También puede estar involucrada la producción de prostaglandina E o prostaciclina (PGI_2, *prostacyclin*) y la hiperpolarización de la membrana. No hay evidencia de que los receptores autonómicos estén involucrados en la respuesta primaria al nitrato. Sin embargo, las respuestas *reflejas* autonómicas, promovidas cuando se administran dosis hipotensivas, son comunes. Como se describe en el siguiente texto, la tolerancia es una consideración importante en el uso de los nitratos. Aunque la tolerancia puede ser causada en parte por una disminución en los grupos sulfhidrilos tisulares, por ejemplo, en la cisteína, la tolerancia puede evitarse o revertirse sólo parcialmente con un agente de regeneración del sulfhidrilo. El aumento de la generación de radicales libres de oxígeno durante la terapia con nitrato puede ser otro mecanismo importante de tolerancia. La evidencia reciente sugiere que la disponibilidad disminuida del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, un vasodilatador potente) también se asocia con la tolerancia al nitrato.

El **nicorandil** y varios otros agentes antianginosos no disponibles en Estados Unidos parecen combinar la actividad de la liberación de óxido nítrico con una acción directa de apertura del canal de potasio, proporcionando así un mecanismo adicional para causar vasodilatación.

B. Efectos sobre el sistema de órganos

La nitroglicerina relaja todos los tipos de músculos lisos, independientemente de la causa del tono muscular preexistente (figura 12-3). Prácticamente no tiene un efecto directo sobre el músculo cardiaco o esquelético.

1. *Músculo liso vascular:* Todos los segmentos del sistema vascular desde las arterias grandes a las venas grandes se relajan en respuesta a la nitroglicerina. La mayoría de las evidencias sugieren un gradiente de respuesta, con venas que responden a las concentraciones más bajas y arterias a las más elevadas. Las arterias coronarias epicárdicas son sensibles, pero los ateromas concéntricos pueden evitar una dilatación significativa. Por otro lado, las lesiones excéntricas permiten un aumento en el flujo cuando los nitratos relajan el músculo liso del lado alejado de la lesión. Las arteriolas y los esfínteres precapilares están menos dilatados, en parte debido a las respuestas reflejas y en parte debido a que diferentes vasos varían en su capacidad de liberar el óxido nítrico del fármaco.

Un resultado primario directo de una dosis efectiva de nitroglicerina es la relajación marcada de las venas con una mayor capacidad venosa y una menor precarga ventricular. Las presiones vasculares pulmonares y el tamaño del corazón se reducen significativamente. En ausencia de la insuficiencia cardiaca, el gasto cardiaco se reduce. Debido a que la capacitancia venosa aumenta, la hipotensión ortostática puede ser marcada y puede producirse un síncope. La dilatación de las grandes arterias coronarias epicárdicas puede mejorar el suministro de oxígeno en presencia de ateromas excéntricos o vasos colaterales. Las pulsaciones de la arteria temporal y el dolor de cabeza palpitante asociado con las pulsaciones de la arteria meníngea son efectos comunes de la nitroglicerina y el nitrito de amilo. En la insuficiencia cardiaca, la precarga suele ser anormalmente alta; los nitratos y otros vasodilatadores, al reducir la precarga, pueden tener un efecto beneficioso sobre el gasto cardiaco en esta condición (véase capítulo 13). Los efectos indirectos de la nitroglicerina consisten en las respuestas compensatorias provocadas por los barorreceptores y los mecanismos hormonales que responden a la disminución de la presión arterial (véase figura 6-7); esto a menudo resulta en taquicardia y aumento de la contractilidad cardiaca. La retención de sal y agua también puede ser importante, especialmente con nitratos de acción intermedia y larga. Estas respuestas compensatorias contribuyen al desarrollo de la tolerancia.

En sujetos normales sin enfermedad coronaria, la nitroglicerina puede inducir un aumento significativo, aunque transitorio, en el

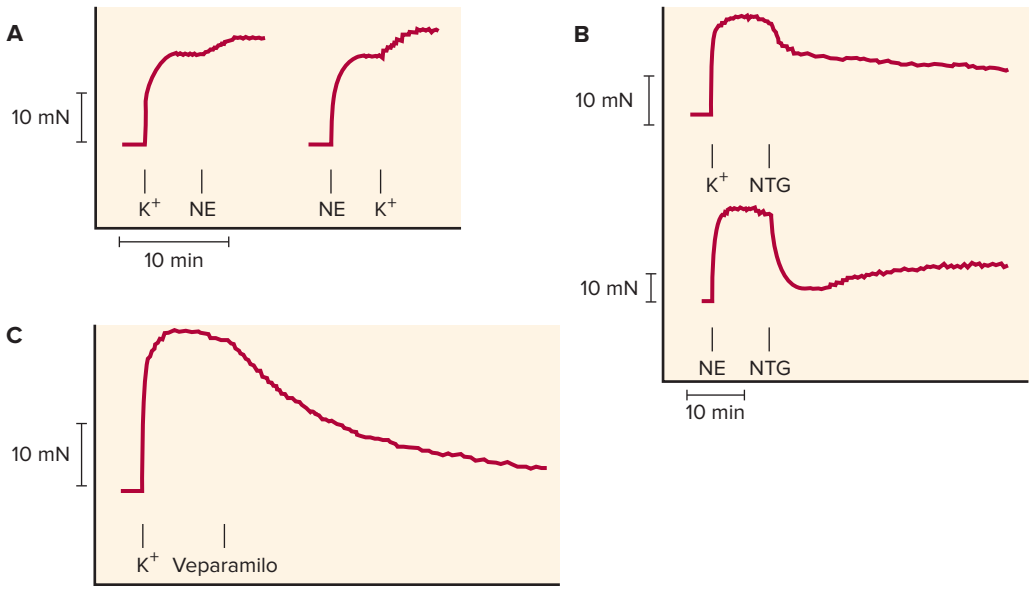


FIGURA 12-3 Efectos de los vasodilatadores en las contracciones de segmentos de vena humana estudiados *in vitro*. **A** muestra contracciones inducidas por dos agentes vasoconstrictores, noradrenalina (NE, *norepinephrine*) y potasio (K^+, *potassium*). **B** muestra la relajación inducida por nitroglicerina (NTG, *nitroglycerin*), 4 µmol/L. La relajación es rápida. **C** muestra la relajación inducida por verapamilo, 2.2 µmol/L. La relajación es más lenta pero más sostenida. mN, *milinewtons*, una medida de fuerza. (Reproducido, con autorización, de Mikkelsen E, Andersson KE, Bengtsson B: Effects of verapamil and nitroglycerin on contractile responses to potassium and noradrenaline in isolated human peripheral veins. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978;42:14).

flujo sanguíneo coronario total. Por el contrario, no hay evidencia de que el flujo coronario total aumente en pacientes con angina de pecho debido a la enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la *redistribución* del flujo coronario de las regiones normales a las isquémicas puede desempeñar un papel en el efecto terapéutico de la nitroglicerina. La nitroglicerina también ejerce un efecto inotrópico negativo débil en el corazón a través del óxido nítrico.

2. *Otros órganos musculares lisos:* La relajación del músculo liso de los bronquios, el tracto gastrointestinal (incluido el sistema biliar) y el tracto genitourinario se ha demostrado de forma experimental. Debido a su breve duración, estas acciones de los nitratos rara vez tienen ningún valor clínico. Durante las últimas décadas, el uso de nitrito de amilo y nitrito de isobutilo (no nitratos) por inhalación como drogas recreativas (potenciadoras del sexo) se ha vuelto popular entre algunos segmentos de la población. Los nitritos liberan fácilmente el óxido nítrico en el tejido eréctil y el músculo liso vascular y activan la guanilil ciclasa. El aumento resultante del cGMP provoca la defosforilación de las cadenas ligeras de miosina y la relajación (figura 12-2), lo que mejora la erección. Este acercamiento farmacológico a la disfunción eréctil se discute en el recuadro: "Fármacos utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil".

3. *Acción sobre las plaquetas:* El óxido nítrico liberado de la nitroglicerina estimula la guanilil ciclasa en las plaquetas y en el músculo liso. El aumento del cGMP que resulta es responsable de una disminución en la agregación plaquetaria. Desafortunadamente, ensayos prospectivos recientes han establecido que no hay beneficio de supervivencia cuando se usa la nitroglicerina en el infarto agudo de miocardio. En contraste, la nitroglicerina intravenosa puede ser valiosa en la angina inestable, en parte a través de su acción sobre las plaquetas.

4. *Otros efectos:* El ion **nitrito** (no el nitrato) reacciona con la hemoglobina (que contiene hierro ferroso) para producir metahemoglobina (que contiene hierro férrico). Debido a que la metahemoglobina tiene una muy baja afinidad por el oxígeno, grandes dosis de nitritos pueden provocar la pseudocianosis, la hipoxia tisular y la muerte. Afortunadamente, el nivel plasmático de nitrito resultante de incluso grandes dosis de nitratos orgánicos e inorgánicos es demasiado bajo para causar una metahemoglobina significativa en adultos. En los lactantes, la microbiota intestinal es capaz de convertir cantidades importantes de nitrato inorgánico, por ejemplo, de agua de pozo, en ion nitrito. Además, el nitrito de sodio se usa como agente de curado para carnes, por ejemplo, carne en conserva. Por tanto, puede ocurrir una exposición inadvertida a grandes cantidades de ion nitrito y puede producir toxicidad grave.

Se ha descubierto una aplicación terapéutica de este efecto tóxico del nitrito. La intoxicación por cianuro resulta de la compleción del citocromo férrico por el ion CN^-. La metahemoglobina de hierro tiene una afinidad muy alta por el CN^-; por tanto, la administración de nitrito de sodio ($NaNO_2$) poco después de la exposición al cianuro regenera el citocromo activo. La cianometahemoglobina producida puede desintoxicarse aún más mediante la administración intravenosa de tiosulfato de sodio (Na_2S2O_3); esto da como resultado la formación de ion tiocianato (SCN^-), un ion menos tóxico que se excreta fácilmente. La metahemoglobinemia, si es excesiva, puede tratarse administrando azul de metileno por vía intravenosa.

Este antídoto contra el envenenamiento por cianuro (nitrito de amilo inhalado más nitrito de sodio intravenoso, seguido de tiocianato de sodio intravenoso y, si es necesario, azul de metileno) ahora está siendo reemplazado por hidroxocobalamina, una forma de vitamina B_{12}, que también tiene una gran afinidad por el cianuro y se combina con él para generar otra forma de vitamina B_{12}.

Toxicidad y tolerancia

A. Efectos adversos agudos

Las principales toxicidades agudas de los nitratos orgánicos son extensiones directas de la vasodilatación terapéutica: hipotensión ortostática, taquicardia y dolor de cabeza palpitante. El glaucoma, que alguna vez se pensó que era una contraindicación, no empeora, y los nitratos se pueden usar de manera segura en presencia de una mayor presión intraocular. Los nitratos están contraindicados, sin embargo, si la presión intracraneal es elevada. En raras ocasiones, los parches transdérmicos de nitroglicerina se han encendido cuando se aplica un electrochoque externo con el desfibrilador en el tórax de los pacientes en la fibrilación ventricular. Dichos parches deben eliminarse antes de utilizar la desfibrilación externa para evitar quemaduras superficiales.

B. Tolerancia

Con la exposición continua a los nitratos, el músculo liso aislado puede desarrollar una tolerancia completa (taquifilaxia), y el humano sin medicación se vuelve progresivamente más tolerante cuando las preparaciones de acción prolongada (oral, transdérmica) o las infusiones intravenosas continuas se usan por más de unas pocas horas sin interrupción. Los mecanismos por los cuales se desarrolla la tolerancia no se comprenden completamente. Como se indicó anteriormente, la liberación disminuida de óxido nítrico como resultado de una bioactivación reducida puede ser parcialmente responsable de la tolerancia a la nitroglicerina. La suplementación de cisteína puede revertir parcialmente la tolerancia, lo que sugiere que la disponibilidad reducida de los donantes de sulfhidrilo puede desempeñar un papel. La compensación sistémica también realiza un papel en la tolerancia en el ser humano sin medicación. Inicialmente, se produce una descarga simpática significativa, y después de uno o más días de tratamiento con nitratos de acción prolongada, la retención de sal y agua puede revertir los cambios hemodinámicos favorables, inicialmente causados por la nitroglicerina.

La tolerancia no ocurre por igual con todos los donantes de óxido nítrico. El nitroprusiato, por ejemplo, retiene la actividad durante largos periodos. Otros nitratos orgánicos parecen ser menos susceptibles que la nitroglicerina para el desarrollo de la tolerancia. En sistemas libres de células, la guanilatociclasa soluble se inhibe, posiblemente por nitrosilación de la enzima, sólo después de una exposición prolongada a concentraciones excesivamente altas de la

Fármacos utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil

La disfunción eréctil en los hombres ha sido durante mucho tiempo objeto de investigación (por parte de científicos aficionados y profesionales). Entre las sustancias utilizadas en el pasado y generalmente desacreditadas están la "mosca española" (irritante de la vejiga y la uretra), yohimbina (un antagonista α_2, véase capítulo 10), nuez moscada y mezclas que contienen plomo, arsénico o estricnina. Las sustancias actualmente preferidas por los médicos de medicina herbal, pero de valor dudoso, incluyen ginseng y kava.

Los estudios científicos del proceso han demostrado que la erección requiere la *relajación* del músculo liso no vascular de los cuerpos cavernosos. Esta relajación permite la entrada de sangre casi a presión arterial en los senos de la cavernosa, y es la presión de la sangre la que causa la erección. (Con respecto a otros aspectos de la función sexual masculina, la eyaculación requiere una función motora simpática intacta, mientras que el orgasmo implica nervios sensoriales superficiales y profundos independientes.) La erección fisiológica ocurre en respuesta a la liberación de óxido nítrico de los nervios no adrenérgicos no colinérgicos (véase capítulo 6) asociado con la descarga parasimpática. Por tanto, la inervación motora parasimpática debe estar intacta y la síntesis de óxido nítrico debe estar activa. (Parece que se produce un proceso similar en los tejidos eréctiles femeninos.) Otros relajantes del músculo liso, por ejemplo, análogos de PGE1 o antagonistas de los receptores adrenérgicos α, si están presentes en una concentración lo suficientemente alta, pueden provocar una relajación cavernosa suficiente como para producir erección. Como se señala en el texto, el óxido nítrico activa la guanilil ciclasa, que aumenta la concentración del cGMP, y el segundo mensajero estimula la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina (figura 12-2) y la relajación del músculo liso. Por tanto, cualquier fármaco que aumente el cGMP podría ser valioso en la disfunción eréctil si la inervación normal está presente. El **sildenafil** (viagra) actúa para aumentar el cGMP al inhibir su degradación por la isoforma fosfodiesterasa 5 (PDE-5). El fármaco ha tenido mucho éxito en el mercado porque se puede tomar de forma oral. Sin embargo, el sildenafil es de poco o ningún valor en los hombres con pérdida de la potencia debido a lesión en el cordón u otro daño de la inervación y en hombres que carecen de libido. Además, el sildenafil potencia la acción de los nitratos utilizados para la angina de pecho, y se ha informado de hipotensión grave y de algunos infartos de miocardio en hombres que toman ambos fármacos. Se recomienda pasar al menos seis horas entre el uso de un nitrato y la ingesta de sildenafil. El sildenafil también tiene efectos sobre la visión del color, lo que causa dificultad en la discriminación entre el azul y el verde. Tres inhibidores similares de PDE-5, el **tadalafil**, el **vardenafil** y el **avanafil**, están disponibles. Es importante tener en cuenta que numerosos productos de venta libre sin receta que contienen análogos del sildenafil como hidroxitio-homosildenafil y sulfoaildenafil se han comercializado como agentes de "mejora masculina". Estos productos no están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) e incurren en el mismo riesgo de interacciones peligrosas con los nitratos que los agentes aprobados.

También se han estudiado los inhibidores del PDE-5 para su posible uso en otras afecciones. Los estudios clínicos muestran un beneficio claro en algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar, pero no en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática avanzada. Los medicamentos tienen un posible beneficio en la hipertensión sistémica, la fibrosis quística y la hiperplasia prostática benigna. Tanto el sildenafil como el tadalafil están aprobados actualmente para la hipertensión pulmonar. Los estudios preclínicos sugieren que el sildenafil puede ser útil para prevenir la apoptosis y la remodelación cardiaca después de la isquemia y la reperfusión.

El fármaco más comúnmente utilizado para la disfunción eréctil en pacientes que no responden al sildenafil es **alprostadil**, un análogo del PGE1 (véase capítulo 18) que puede inyectarse directamente en la cavernosa o colocarse en la uretra como un minisupositorio, del cual se difunde en el tejido cavernosal. La fentolamina puede usarse por inyección en la cavernosa. Estos fármacos causarán la erección en la mayoría de los hombres que no responden al sildenafil.

nitroglicerina. Por el contrario, el tratamiento con antioxidantes que protegen la ALDH2 y las enzimas similares parece prevenir o reducir la tolerancia. Esto sugiere que la tolerancia es una función de la disminución de la bioactivación de los nitratos orgánicos y, en menor grado, una pérdida de la respuesta de la guanilatociclasa soluble al óxido nítrico.

La exposición continua a altos niveles de nitratos puede ocurrir en la industria química, especialmente donde se fabrican explosivos. Cuando la contaminación del lugar de trabajo con compuestos de nitrato orgánicos volátiles es grave, los trabajadores descubren que al comenzar su semana laboral (lunes), sufren dolor de cabeza y mareos transitorios ("**enfermedad del lunes**"). Después de un día más o menos, estos síntomas desaparecen debido al desarrollo de la tolerancia. Durante el fin de semana, cuando se reduce la exposición a los productos químicos, la tolerancia desaparece, por lo que los síntomas se repiten cada lunes. Se han informado otros peligros de la exposición industrial, incluida la dependencia. No hay evidencia de que la dependencia física se desarrolle como resultado del uso **terapéutico** de nitratos de acción corta para la angina, incluso en grandes dosis.

C. Carcinogenicidad de los derivados de nitrato y nitrito

Las nitrosaminas son moléculas pequeñas que tienen la estructura R_2—N—NO formada a partir de la combinación de nitratos y nitritos con aminas. Algunas nitrosaminas son poderosos carcinógenos en los animales, aparentemente a través de la conversión a derivados reactivos. Aunque no hay pruebas directas de que estos agentes causen cáncer en humanos, existe una fuerte correlación epidemiológica entre la incidencia de carcinoma esofágico y gástrico y el contenido de nitratos de los alimentos en ciertas culturas. Las nitrosaminas también se encuentran en el tabaco y en el humo del cigarrillo. No hay evidencia de que las pequeñas dosis de nitratos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho den lugar a niveles significativos de nitrosaminas en el cuerpo.

Mecanismos de efecto clínico

Los efectos beneficiosos y nocivos de la vasodilatación inducida por nitrato se resumen en el cuadro 12-2.

A. Efectos del nitrato en la angina de esfuerzo

La disminución del retorno venoso al corazón y la reducción resultante del volumen intracardiaco son importantes efectos hemodinámicos beneficiosos de los nitratos. La presión arterial también disminuye. La disminución de la presión intraventricular y el volumen del ventrículo izquierdo se asocian con una disminución de la tensión de la pared (relación de Laplace) y una reducción de la necesidad de oxígeno en el miocardio. En raras ocasiones, puede producirse un *aumento* paradójico en la demanda de oxígeno del miocardio como resultado de una taquicardia refleja excesiva y un aumento de la contractilidad.

La administración intracoronaria, intravenosa o sublingual de nitrato aumenta consistentemente el calibre de las arterias coronarias epicárdicas grandes, excepto cuando están bloqueadas por ateromas concéntricos.

La resistencia arteriolar coronaria tiende a disminuir, aunque en menor medida. Sin embargo, los nitratos administrados por las vías sistémicas usuales pueden *disminuir* el flujo sanguíneo coronario general (y el consumo de oxígeno miocárdico) si el gasto cardiaco se reduce debido a la disminución del retorno venoso. La reducción de la demanda de oxígeno es el mecanismo principal para el alivio de la angina de esfuerzo.

CUADRO 12-2 Efectos beneficiosos y nocivos de los nitratos en el tratamiento de la angina

Efecto	Mecanismo y resultado
Posibles efectos beneficiosos	
Disminución del volumen ventricular	Disminución del trabajo y el requerimiento de oxígeno del miocardio
Disminución de la presión arterial	
Disminución del tiempo de eyección	
Vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas	Alivio del espasmo de la arteria coronaria
Aumento del flujo colateral	Perfusión mejorada del miocardio isquémico
Disminución de la presión diastólica del ventrículo izquierdo	Perfusión subendocárdica mejorada
Posibles efectos nocivos	
Taquicardia refleja	Mayor requerimiento de oxígeno en el miocardio; disminución del tiempo de perfusión diastólica y perfusión coronaria
Aumento reflejo en la contractilidad	Aumento del requerimiento de oxígeno en el miocardio

B. Efectos del nitrato en la angina variante

Los nitratos benefician a los pacientes con angina variante relajando el músculo liso de las arterias coronarias epicárdicas y aliviando el espasmo de la arteria coronaria.

C. Efectos del nitrato en la angina inestable

Los nitratos también son útiles en el tratamiento del síndrome coronario agudo de la angina inestable, pero el mecanismo preciso para sus efectos beneficiosos no está claro. Debido a que tanto el aumento del tono vascular coronario como el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno pueden precipitar la angina de reposo en estos pacientes, los nitratos pueden ejercer sus efectos beneficiosos dilatando las arterias coronarias epicárdicas y al mismo tiempo reduciendo la demanda de oxígeno del miocardio. Como se indicó anteriormente, la nitroglicerina también disminuye la agregación plaquetaria, y este efecto puede ser de importancia en la angina inestable.

Uso clínico de los nitratos

Algunas de las formas de la nitroglicerina, sus congéneres y sus dosis se enumeran en el cuadro 12-3. Debido al rápido inicio de su acción (1-3 minutos), la nitroglicerina sublingual es el agente más frecuentemente utilizado para el tratamiento inmediato de la angina de pecho. Debido a que la duración de su acción es corta (no excede los 20-30 minutos), no es adecuado para la terapia de mantenimiento. El inicio de acción de la nitroglicerina intravenosa también es rápido (minutos), pero sus efectos hemodinámicos se revierten rápidamente cuando se detiene la infusión. El uso clínico de la nitroglicerina por vía intravenosa está por tanto restringido al tratamiento de la angina de reposo grave y recurrente. Las preparacio-

CUADRO 12-3 Medicamentos de nitrato y nitrito utilizados en el tratamiento de la angina de pecho

Medicamento	Dosis	Duración de la acción
De acción corta		
Nitroglicerina, sublingual	0.15-1.2 mg	10-30 minutos
Dinitrato de isosorbida, sublingual	2.5-5 mg	10-60 minutos
Nitrito de amilo, inhalante (obsoleto)	0.18-0.3 mL	3-5 minutos
Acción larga		
Nitroglicerina, acción oral sostenida	6.5-13 mg por 6-8 horas	6-8 horas
Nitroglicerina, ungüento al 2%, transdérmico	1-1.5 pulgadas por 4 horas	3-6 horas
Nitroglicerina, de liberación lenta, bucal	1-2 mg por 4 horas	3-6 horas
Nitroglicerina, parche de liberación lenta, transdérmico	10-25 mg por 24 horas (un parche por día)	8-10 horas
Dinitrato de isosorbida, sublingual	2.5-10 mg por 2 horas	1.5-2 horas
Dinitrato de isosorbida, oral	10-60 mg por 4-6 horas	4-6 horas
Dinitrato de isosorbida, oral masticable	5-10 mg por 2-4 horas	2-3 horas
Mononitrato de isosorbida, oral	20 mg por 12 horas	6-10 horas
Tetranitrato de pentaeritritol (PETN)	50 mg por 12 horas	10-12 horas

nes de nitroglicerina que se absorben lentamente incluyen una forma bucal, preparaciones orales y varias formas transdérmicas. Se ha demostrado que estas formulaciones proporcionan concentraciones en sangre durante periodos prolongados, pero como se indicó anteriormente, esto conduce al desarrollo de la tolerancia.

Los efectos hemodinámicos del dinitrato de isosorbida sublingual o masticable y los nitratos orgánicos orales son similares a los de la nitroglicerina administrada por las mismas vías. Aunque la administración transdérmica puede proporcionar niveles de nitroglicerina en sangre durante 24 horas o más, los efectos hemodinámicos completos generalmente no persisten durante más de 8 a 10 horas. La eficacia clínica de las formas de liberación lenta de la nitroglicerina en la terapia de mantenimiento de la angina de pecho está, por tanto, limitada por el desarrollo de la tolerancia. Por lo que se debe observar un periodo libre de nitratos de al menos 8 horas entre las dosis de formas de acción prolongada y de liberación lenta para reducir o prevenir la tolerancia.

OTROS NITROVASODILATADORES

El **nicorandil** es un éster de nitrato de nicotinamida que tiene propiedades vasodilatadoras en las arterias coronarias normales, pero efectos más complejos en los pacientes con angina. Estudios recientes en miocitos aislados indican que el fármaco activa un intercambiador de Na^+/Ca^{2+} y reduce la sobrecarga del Ca^{2+} intracelular. Los estudios clínicos sugieren que reduce tanto la precarga como la poscarga. También proporciona cierta protección al miocardio a través del preacondicionamiento mediante la activación de los canales cardiacos K_{ATP}. Un ensayo grande mostró una reducción significativa en el riesgo relativo de eventos coronarios fatales y no fatales en los pacientes que recibieron el medicamento. Actualmente, el nicorandil está aprobado para su uso en el tratamiento de la angina en Europa y Japón, pero no ha sido aprobado en Estados Unidos. La **molsidomina** es un profármaco que se convierte en un metabolito liberador de óxido nítrico. Se dice que tiene una eficacia comparable a la de los nitratos orgánicos y no está sujeto a la tolerancia. Estudios recientes sugieren que puede reducir el vasoespasmo cerebral en el accidente cerebrovascular. No está disponible en Estados Unidos.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Se sabe desde finales de 1800 que la entrada de calcio transmembrana es necesaria para la contracción de los músculos lisos y cardiacos. El descubrimiento de un canal de calcio en el músculo cardiaco fue seguido por el hallazgo de varios tipos diferentes de canales de calcio en distintos tejidos (cuadro 12-4). El descubrimiento de estos canales hizo posible la medición de la corriente de calcio, I_{Ca} y, posteriormente, el desarrollo de fármacos bloqueadores clínicamente útiles. Aunque los bloqueadores actualmente disponibles para uso clínico en condiciones cardiovasculares son exclusivamente bloqueadores de los canales de calcio de tipo L, los bloqueadores selectivos de otros tipos de canales de calcio están bajo investigación intensiva. Se cree que ciertos medicamentos anticonvulsivos actúan, al menos en parte, a través del bloqueo del canal de calcio (especialmente del tipo T) en las neuronas (véase capítulo 24).

Química y farmacocinética

El verapamilo, el primer miembro clínicamente útil de este grupo, fue el resultado de los intentos de sintetizar análogos más activos de la papaverina, un alcaloide vasodilatador que se encuentra en la adormidera. Desde entonces, se ha encontrado que docenas de agentes de estructura variable tienen la misma acción farmacológica fundamental (cuadro 12-5). En la figura 12-4 se muestran tres bloqueadores de los canales de calcio químicamente diferentes. La nifedipina es el prototipo de la familia de los bloqueadores dihidropiridínicos de los canales de calcio; se han investigado docenas de moléculas en esta familia, y varias están actualmente aprobadas en Estados Unidos para la angina, la hipertensión y otras indicaciones. Los bloqueadores de los canales de calcio son agentes activos por vía oral y se caracterizan por un alto efecto en el primer paso, alta proteína plasmática vinculante y metabolismo

CUADRO 12-4 Propiedades de varios canales de calcio activados por voltaje

Tipo	Nombre del canal	Fue encontrado en	Propiedades de la corriente de calcio	Bloqueado por
L	$Ca_V1.1$-$Ca_V1.4$	Cardiaco, esquelético, músculo liso, neuronas ($Ca_V1.4$ se encuentra en la retina), células endocrinas, hueso	Umbral largo, grande y alto	Verapamilo, DHP, Cd^{2+}, ω-aga-IIIA
T	$Ca_V3.1$-$Ca_V3.3$	Corazón, neuronas	Umbral corto, pequeño y bajo	sFTX, flunarizina, Ni^{2+} (sólo $Ca_V3.2$), mibefradil[1]
N	$Ca_V2.2$	Neuronas, esperma[2]	Umbral corto y alto	Ziconotida,[3] gabapentina,[4] ω-CTXGVIA, ω-aga-IIIA, Cd^{2+}
P/Q	$Ca_V2.1$	Neuronas	Umbral largo y alto	ω-CTX-MVIIC, ω-aga-IVA
R	$Ca_V2.3$	Neuronas, esperma[2]	Marcapasos	SNX-482, ω-aga-IIIA

[1] Medicamento antianginoso retirado del mercado.

[2] Los tipos de canales asociados con la actividad flagelar de los espermatozoides pueden ser de la variedad Catsper 1-4.

[3] Analgésico peptídico sintético de caracol (véase capítulo 31).

[4] Agente anticonvulsivo (véase capítulo 24).

DHP (*dihydropyridines*): dihidropiridinas (p. ej., nifedipina); sFTX (*synthetic funnel web spider toxin*): toxina de araña de tela en embudo sintética; ω-CTX (*conotoxins*): conotoxinas extraídas de varios caracoles marinos del género *Conus*; ω-aga-IIIA y ω-aga-IVA, toxinas de la araña de tela en embudo, *Agelenopsis aperta*; SNX-482, una toxina de la tarántula africana, *Hysterocrates gigas*.

extenso. El verapamilo y el diltiazem también se usan por vía intravenosa.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

El tipo L, regulado por el voltaje, es el tipo dominante de canal de calcio en el músculo cardiaco y liso, y se sabe que contiene varios receptores de fármacos. Está formado por las subunidades α_1 (la subunidad más grande, formadora de poros), α_2, β, γ y δ. Se han reconocido cuatro variantes de subunidades α_1. Se ha demostrado que la nifedipina y otras dihidropiridinas se unen a un sitio en la subunidad α_1, mientras que el verapamilo y el diltiazem parecen unirse a receptores estrechamente relacionados, pero no idénticos en otra región de la misma subunidad. La unión alostérica de un fármaco a los receptores del verapamilo o del diltiazem afecta la unión de la dihidropiridina. Estas regiones receptoras son estereoselectivas, ya que se observan marcadas diferencias en la afinidad de la unión al estereoisómero y en la potencia farmacológica de los enantiómeros del verapamilo, del diltiazem y los congéneres de nifedipina ópticamente activos.

El bloqueo de los canales de calcio por estos fármacos se asemeja al bloqueo del canal de sodio por los anestésicos locales (véanse capítulos 14 y 26). Los fármacos actúan desde el lado interno de la membrana y se unen más eficazmente a los canales abiertos y los canales inactivados. La unión del fármaco reduce la frecuencia de apertura en respuesta a la despolarización. El resultado es una marcada disminución en la corriente de calcio transmembrana, que en el músculo liso da como resultado una relajación duradera (figura 12-3) y en el músculo cardiaco reduce la contractilidad en

CUADRO 12-5 Farmacología clínica de algunos fármacos bloqueantes de los canales de calcio

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	Semivida (horas)	Indicación	Dosificación
Dihidropiridinas				
Amlodipina	65-90	30-50	Angina, hipertensión	5-10 mg por vía oral una vez al día
Felodipina	15-20	11-16	Hipertensión, fenómeno de Raynaud	5-10 mg por vía oral una vez al día
Isradipina	15-25	8	Hipertensión	2.5-10 mg por vía oral dos veces al día
Nicardipina	35	2-4	Angina, hipertensión	20-40 mg por vía oral cada 8 horas
Nifedipina	45-70	4	Angina, hipertensión, fenómeno de Raynaud	3-10 mcg/kg IV; 20-40 mg por vía oral cada 8 horas
Nisoldipina	<10	6-12	Hipertensión	20-40 mg por vía oral una vez al día
Nitrendipina	10-30	5-12	Investigacional	20 mg por vía oral una o dos veces al día
Diversos				
Diltiazem	40-65	3-4	Angina, hipertensión, fenómeno de Raynaud	75-150 mcg/kg IV; 30-80 mg por vía oral cada 6 horas
Verapamilo	20-35	6	Angina, hipertensión, arritmias, migraña	75-150 mcg/kg IV; 80-160 mg por vía oral cada 8 horas

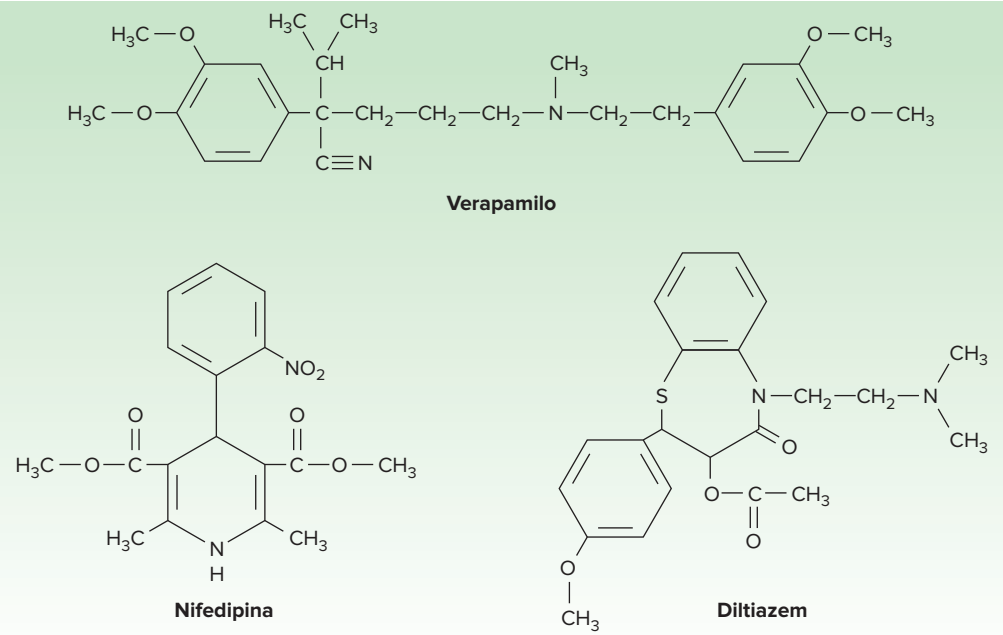


FIGURA 12-4 Estructuras químicas de varios fármacos bloqueadores de los canales de calcio.

todo el corazón y disminuye la velocidad del marcapaso y la velocidad de conducción del nodo auriculo ventricular.* Aunque algunas células neuronales albergan canales de calcio de tipo L, su sensibilidad a estos fármacos es menor porque los canales en estas células pasan menos tiempo en los estados abierto e inactivado.

Las respuestas del músculo liso a la afluencia de calcio a través de los canales de calcio unidos a ligandos también se reducen con estos fármacos, pero no tan marcadamente.

El bloqueo puede revertirse parcialmente al elevar la concentración de calcio, aunque los niveles de calcio requeridos no son alcanzables fácilmente en los pacientes. El bloqueo también se puede revertir parcialmente mediante el uso de medicamentos que aumentan el flujo transmembranal de calcio, como los simpaticomiméticos.

Otros tipos de canales de calcio son menos sensibles al bloqueo por estos bloqueadores de los canales de calcio (cuadro 12-4). Por tanto, los tejidos en los que estos otros tipos de canales desempeñan un papel principal, las neuronas y la mayoría de las glándulas secretoras, se ven mucho menos afectados por estos fármacos que el músculo cardiaco y el músculo liso. El **mibefradil** es un bloqueador de los canales de calcio selectivo del tipo T que se introdujo para el uso antiarrítmico, pero se ha retirado. Los canales de iones distintos a los canales de calcio son mucho menos sensibles a estos medicamentos. El verapamilo inhibe los canales de potasio en el músculo liso vascular, lo que limita la vasodilatación producida por este fármaco. Los canales de sodio y los canales de calcio son bloqueados por el **bepridil**, un medicamento antiarrítmico obsoleto.

B. Efectos en los sistemas de órganos

1. *Músculo liso:* La mayoría de los tipos de músculos lisos dependen de la afluencia de calcio transmembrana para el tono de reposo normal y las respuestas contráctiles. Estas células son relajadas por los bloqueadores de los canales de calcio (figura 12-3). El músculo liso vascular parece ser el más sensible, pero se puede observar una relajación similar para el músculo liso bronquiolar, gastrointestinal y uterino. En el sistema vascular, las arteriolas parecen ser más sensibles que las venas; la hipotensión ortostática no es un efecto adverso común. La presión arterial se reduce con todos los bloqueadores de los canales de calcio (véase capítulo 11). Las mujeres pueden ser más sensibles que los hombres a la acción hipotensora del diltiazem. La reducción en la resistencia vascular periférica es un mecanismo por el cual estos agentes pueden beneficiar al paciente con angina de esfuerzo. Se ha demostrado la reducción del espasmo de la arteria coronaria en pacientes con angina variante.

Existen importantes diferencias en la selectividad vascular entre los bloqueadores de los canales de calcio. En general, las dihidropiridinas tienen una mayor proporción de efectos en el músculo liso vascular en relación con los efectos cardiacos del diltiazem y el verapamilo. El efecto relativamente más pequeño del verapamilo sobre la vasodilatación puede ser el resultado del bloqueo simultáneo de los canales de potasio del músculo liso vascular descrito anteriormente. Además, las dihidropiridinas pueden diferir en su potencia en diferentes lechos vasculares. Por ejemplo, se dice que la **nimodipina** es particularmente selectiva para los vasos sanguíneos cerebrales. Las variantes de empalme en la estructura de la subunidad α_1 del canal parecen dar cuenta de estas diferencias.

2. *Músculo cardiaco:* El músculo cardiaco depende en gran medida del influjo de calcio durante cada potencial de acción para la función normal. La generación de impulsos en el nodo sinoauricular y la conducción en el nodo auriculoventricular, llamado potenciales de acción de respuesta lenta o dependientes del calcio, pueden verse reducidos o bloqueados por todos los bloqueadores del canal de calcio. El acoplamiento excitación-contracción en todas las células cardiacas requiere la afluencia de calcio, por lo que estos fármacos reducen la contractilidad cardiaca de una manera dependiente de la dosis. En algunos casos, el gasto cardiaco también puede disminuir. Esta reducción en la función mecánica cardiaca es otro mecanismo mediante el cual los bloqueadores de los canales de calcio pueden reducir el requerimiento de oxígeno en pacientes con angina.

* En dosis muy bajas y bajo ciertas circunstancias, algunas dihidropiridinas aumentan la afluencia de calcio. Algunas dihidropiridinas especiales, por ejemplo, Bay K 8644, en realidad aumentan la afluencia de calcio en la mayor parte de su intervalo de dosis.

Las diferencias importantes entre los bloqueadores de los canales de calcio disponibles surgen de los detalles de sus interacciones con los canales iónicos cardiacos y, como se señaló anteriormente, diferencias en los efectos relativos sobre el músculo liso frente a sus efectos cardiacos. El bloqueo del canal de sodio es modesto con el verapamilo y aún menos marcado con el diltiazem. Es insignificante con la nifedipina y otras dihidropiridinas. El verapamilo y el diltiazem interactúan cinéticamente con el receptor del canal de calcio de una manera diferente que las dihidropiridinas; bloquean las taquicardias en células dependientes del calcio, por ejemplo, el nódulo auriculoventricular, de forma más selectiva que las dihidropiridinas (véase capítulo 14 para obtener detalles adicionales). Por otro lado, las dihidropiridinas parecen bloquear los canales de calcio del músculo liso a concentraciones inferiores a las requeridas para obtener efectos cardiacos significativos; por tanto, son menos depresivos en el corazón que el verapamilo o el diltiazem.

3. *Músculo esquelético:* Los bloqueadores de los canales de calcio no deprimen el músculo esquelético porque utilizan acumulaciones intracelulares de calcio para soportar el acoplamiento de la excitación-contracción y no requieren tanto flujo de calcio transmembrana.

4. *Vasoespasmo cerebral e infarto después de una hemorragia subaracnoidea:* La nimodipina, un miembro del grupo dihidropiridinas de los bloqueadores de los canales de calcio, tiene una gran afinidad por los vasos sanguíneos cerebrales y reduce la morbilidad después de una hemorragia subaracnoidea. La nimodipina fue aprobada para su uso en pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular hemorrágico, pero se ha retirado. La **nicardipina** tiene efectos similares y se usa por infusión arterial intravenosa e intracerebral para prevenir el vasoespasmo cerebral asociado con la apoplejía. El verapamilo, a pesar de su falta de vasoselectividad, también se usa por vía intraarterial en el accidente cerebrovascular. Algunas evidencias sugieren que los bloqueadores de los canales de calcio también pueden reducir el daño cerebral después del accidente cerebrovascular tromboembólico.

5. *Otros efectos:* Los bloqueadores de los canales de calcio interfieren mínimamente con el acoplamiento estímulo-secreción en las glándulas y terminaciones nerviosas debido a las diferencias entre el tipo de canal de calcio y la sensibilidad en diferentes tejidos. Se ha demostrado que el verapamilo inhibe la liberación de la insulina en humanos, pero las dosis requeridas son mayores que las utilizadas en el tratamiento de la angina y otras afecciones cardiovasculares.

Un importante cuerpo de evidencia sugiere que los bloqueadores de los canales de calcio pueden interferir con la agregación plaquetaria *in vitro* y prevenir o atenuar el desarrollo de lesiones ateromatosas en animales. Sin embargo, los estudios clínicos no han establecido su papel en la coagulación de la sangre humana y la aterosclerosis.

Se ha demostrado que el verapamilo bloquea la glucoproteína P responsable del transporte de muchos fármacos foráneos fuera de las células cancerosas (entre otras) (véase capítulo 1); otros bloqueadores de los canales de calcio parecen tener un efecto similar. Esta acción no es estereoselectiva. Se ha demostrado que el verapamilo revierte parcialmente la resistencia de las células cancerosas a muchos fármacos quimioterapéuticos *in vitro*. Algunos resultados clínicos sugieren efectos similares en pacientes (véase capítulo 54). La investigación en animales sugiere posibles roles futuros de los bloqueadores del calcio en el tratamiento de la osteoporosis, los trastornos de la fertilidad y la anticoncepción masculina, la modulación inmunitaria e incluso la esquistosomiasis. El verapamilo no parece bloquear los transportadores de iones metálicos divalentes transmembrana como el DMT1.

Toxicidad

Los efectos tóxicos más importantes reportados para los bloqueadores de los canales de calcio son extensiones directas de su acción terapéutica. La inhibición excesiva de la afluencia de calcio puede causar depresión cardiaca grave, que incluye bradicardia, bloqueo auriculoventricular, paro cardiaco e insuficiencia cardiaca. Estos efectos han sido raros en el uso clínico.

Estudios retrospectivos en casos y controles informaron que la nifedipina de acción inmediata aumentó el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con hipertensión. Los bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridina de liberación prolongada y de acción prolongada suelen ser bien tolerados. Sin embargo, se ha informado que las dihidropiridinas, en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), aumentan el riesgo de eventos cardiacos adversos en pacientes con hipertensión con o sin diabetes. Estos resultados sugieren que los bloqueadores de los canales de calcio de acción relativamente corta, como la nifedipina de liberación rápida, tienen el potencial de aumentar el riesgo de eventos cardiacos adversos y deben evitarse. Los pacientes que reciben fármacos bloqueadores beta, son más sensibles a los efectos cardiodepresores que los que reciben bloqueadores de los canales de calcio. Las toxicidades menores (problemáticas pero que generalmente no requieren la interrupción de la terapia) incluyen enrojecimiento, mareos, náuseas, estreñimiento y edema periférico. El estreñimiento es particularmente común con el verapamilo.

Mecanismos de los efectos clínicos

Los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, lo que reduce los requerimientos de oxígeno del miocardio. El bloqueo del canal de calcio en el músculo liso arterial disminuye la presión arterial e intraventricular. Algunos de estos medicamentos (p. ej., verapamilo, diltiazem) también poseen un efecto antiadrenérgico inespecífico, que puede contribuir a la vasodilatación periférica. Como resultado de todos estos efectos, el estrés de la pared del ventrículo izquierdo disminuye, lo que reduce los requerimientos de oxígeno del miocardio. La disminución de la frecuencia cardiaca con el uso del verapamilo o el diltiazem causa una disminución adicional en la demanda de oxígeno del miocardio. Los agentes bloqueadores del canal de calcio también alivian y previenen el espasmo focal de la arteria coronaria en la angina variante. El uso de estos agentes se ha convertido en el tratamiento profiláctico más efectivo para esta forma de angina de pecho.

Los tejidos ganglionares sinoauricular y auriculoventricular, que se componen principalmente de las células de respuesta lenta dependientes de calcio, se ven afectados de forma notable por el verapamilo, moderadamente por el diltiazem y mucho menos por las dihidropiridinas. Por tanto, el verapamilo y el diltiazem disminuyen la conducción nodal auriculoventricular y con frecuencia son eficaces en el tratamiento de la taquicardia por reentrada supraventricular y en la disminución de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular o el aleteo. La nifedipina no afecta la con-

Vasodilatadores coronarios especiales

Se puede demostrar que muchos vasodilatadores aumentan el flujo coronario en ausencia de la enfermedad aterosclerótica. Éstos incluyen el **dipiridamol** y la **adenosina**. De hecho, el dipiridamol es un dilatador coronario extremadamente eficaz, pero no lo es en la angina de pecho debido al robo coronario (véase a continuación). La adenosina, el nucleósido de origen natural, actúa sobre receptores específicos unidos a la membrana, que incluyen al menos cuatro subtipos (A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3). La adenosina, que actúa sobre los receptores A_{2A}, causa una dilatación muy breve pero marcada de los vasos de resistencia coronaria y se ha utilizado como fármaco para medir el flujo coronario máximo ("reserva de flujo fraccional", **FFR, *"fractional flow reserve"***) en pacientes con enfermedad coronaria. El fármaco también ralentiza o bloquea marcadamente la conducción auriculoventricular (AV, *atrioventricular*) en el corazón y se usa para convertir las taquicardias del nódulo AV en ritmo sinusal normal (véase capítulo 14). El **regadenoson** es un agonista A_{2A} selectivo y se ha desarrollado para su uso en las pruebas de estrés en enfermedad sospechada de la arteria coronaria y para obtener imágenes de la circulación coronaria. Parece tener una mejor relación beneficio/riesgo que la adenosina en estas aplicaciones. Los agonistas A_{2A} similares (binodenoson, apadenoson) están en investigación. Los ligandos del receptor de adenosina también se están investigando para aplicaciones antiinflamatorias y antinociceptivas y otras aplicaciones neurológicas.

El **robo coronario** es el término que se le da a la acción de los dilatadores arteriolares coronarios no selectivos en pacientes con obstrucción parcial de una porción de la vasculatura coronaria. Resulta del hecho de que, en ausencia de fármacos, las arteriolas en las áreas isquémicas del miocardio suelen estar dilatadas al máximo como resultado de los factores de control local, mientras que los vasos de resistencia en las regiones bien perfundidas son capaces de una mayor dilatación en respuesta al ejercicio. Si se administra un dilatador arteriolar potente, sólo los vasos en las regiones bien perfundidas son capaces de una mayor dilatación, por lo que se desvía más el flujo ("robado") de la región isquémica a la región normal. El dipiridamol, que actúa en parte inhibiendo la captación de adenosina, generalmente produce este efecto en pacientes con angina. En pacientes con angina inestable, el robo coronario transitorio puede precipitar un infarto de miocardio. La adenosina y el regadenoson están etiquetados con advertencias de este efecto.

ducción auriculoventricular. El antagonismo simpático inespecífico es más marcado con el diltiazem y mucho menos con el verapamilo. La nifedipina no parece tener este efecto, probablemente porque la taquicardia refleja en respuesta a la hipotensión ocurre con mayor frecuencia con la nifedipina y mucho menos con el diltiazem y el verapamilo. Estas diferencias en los efectos farmacológicos deben considerarse al seleccionar los agentes bloqueadores del canal de calcio para el tratamiento de la angina de pecho.

Usos clínicos de los fármacos bloqueadores del canal de calcio

Además de la angina, los bloqueadores de los canales de calcio tienen una eficacia bien documentada en la hipertensión (véase capítulo 11) y las taquiarritmias supraventriculares (véase capítulo 14). También muestran una eficacia moderada en una variedad de otras afecciones, que incluyen la miocardiopatía hipertrófica, la migraña y el fenómeno de Raynaud. La nifedipina tiene cierta eficacia en el trabajo de parto prematuro, pero es más tóxica y no tan efectiva como el **atosiban**, un antagonista de la oxitocina que está en investigación (véase capítulo 17).

Las propiedades farmacocinéticas de estos fármacos se establecen en el cuadro 12-5. La elección de un agente bloqueador del canal de calcio en particular debe hacerse con conocimiento de sus posibles efectos adversos específicos, así como sus propiedades farmacológicas. La nifedipina no disminuye la conducción auriculoventricular y, por tanto, puede usarse con más seguridad que el verapamilo o el diltiazem en presencia de anomalías de la conducción auriculoventricular. Una combinación del verapamilo o el diltiazem con los bloqueadores beta puede producir bloqueo auriculoventricular y depresión de la función ventricular. En presencia de la insuficiencia cardiaca manifiesta, todos los bloqueadores de los canales de calcio pueden causar un empeoramiento adicional del fallo como resultado de su efecto inotrópico negativo. La **amlodipina**, sin embargo, no aumenta la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca debido a la disfunción sistólica no isquémica del ventrículo izquierdo y puede utilizarse de forma segura en estos pacientes.

En los pacientes con presión arterial relativamente baja, las dihidropiridinas pueden causar una disminución de la presión aún más perjudicial. El verapamilo y el diltiazem parecen producir menos hipotensión y pueden tolerarse mejor en estas circunstancias. En los pacientes con antecedentes de taquicardia auricular, aleteo y fibrilación, el verapamilo y el diltiazem brindan una clara ventaja debido a sus efectos antiarrítmicos. En el paciente que recibe digitales, el verapamilo debe usarse con precaución, ya que puede aumentar los niveles de digoxina en sangre a través de una interacción farmacocinética. Aunque aumentos en la sangre del nivel de digoxina también se han demostrado con el diltiazem y la nifedipina, tales interacciones son menos consistentes que con el verapamilo.

En los pacientes con angina inestable, los bloqueadores de los canales de calcio de acción inmediata y de liberación inmediata pueden aumentar el riesgo de eventos cardiacos adversos y, por tanto, están contraindicados (véase toxicidad, arriba). Sin embargo, en pacientes con infarto de miocardio sin onda Q, el diltiazem puede disminuir la frecuencia de la angina posinfarto y se puede utilizar.

FÁRMACOS BLOQUEADORES BETA

Aunque no son vasodilatadores (a excepción del carvedilol y el nebivolol), los fármacos bloqueadores beta (véase capítulo 10) son extremadamente útiles en el tratamiento de la angina de esfuerzo y se consideran fármacos de primera línea en la angina de esfuerzo crónica. Los efectos beneficiosos de los agentes bloqueadores beta están relacionados con sus efectos hemodinámicos (disminución de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad) que disminuyen los requerimientos de oxígeno del miocardio en reposo y durante el ejercicio. La frecuencia cardiaca más baja también se asocia con un aumento en el tiempo de perfusión diastólica que puede aumentar la perfusión coronaria. Sin embargo, la reducción de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, y en consecuencia, la

disminución del consumo de oxígeno en el miocardio, parecen ser los mecanismos más importantes para el alivio de la angina y la tolerancia mejorada al ejercicio. Los bloqueadores beta también pueden ser valiosos en el tratamiento de la isquemia silenciosa o ambulatoria. Debido a que esta condición no causa dolor, generalmente se detecta por la aparición de signos electrocardiográficos típicos de isquemia. La cantidad total de "tiempo de isquemia" por día se reduce mediante la terapia a largo plazo con un bloqueador beta. Los bloqueadores beta disminuyen la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio reciente, mejoran la supervivencia y previenen el accidente cerebrovascular en pacientes con hipertensión. Los ensayos aleatorizados en pacientes con angina estable han mostrado mejores resultados y mejoría sintomática con los bloqueadores beta en comparación con los bloqueadores de los canales de calcio.

Los efectos indeseables de los agentes bloqueadores beta en la angina incluyen un aumento en el volumen telediastólico y un aumento en el tiempo de eyección, ambos tienden a aumentar el requerimiento de oxígeno del miocardio. Estos efectos deletéreos de los agentes bloqueadores beta pueden equilibrarse mediante el uso concomitante de nitratos como se describe a continuación.

Las contraindicaciones para el uso de los bloqueadores beta son el asma y otras afecciones broncoespásticas, la bradicardia severa, el bloqueo auriculoventricular, el síndrome de taquicardia-bradicardia y la insuficiencia ventricular izquierda grave e inestable. Las posibles complicaciones incluyen la fatiga, la tolerancia al ejercicio alterada, el insomnio, los sueños desagradables, el empeoramiento de la claudicación y la disfunción eréctil.

NUEVOS FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

Debido a la alta prevalencia de la angina, se buscan activamente nuevos medicamentos para su tratamiento. Algunos de los fármacos o grupos de fármacos actualmente bajo investigación se enumeran en el cuadro 12-6.

La **ranolazina** parece actuar al reducir una corriente de sodio tardía (I_{Na}) que facilita la entrada de calcio a través del intercambiador de sodio-calcio (véase capítulo 13). La reducción en la concentración de calcio intracelular que resulta de la ranolazina reduce la tensión diastólica, la contractilidad cardiaca y el trabajo. La ranolazina está aprobada para su uso en la angina en Estados Unidos. Varios estudios demuestran su efectividad en la angina estable, pero no reduce la incidencia de muerte en los síndromes coronarios agudos. La ranolazina prolonga el intervalo QT en pacientes con enfermedad arterial coronaria (pero la acorta en pacientes con síndrome de QT largo, LQT3). No se ha asociado con la arritmia *torsade des pointes* (torcida de puntas) y puede inhibir el metabolismo de la digoxina y la simvastatina.

CUADRO 12-6 **Nuevos fármacos o grupos de fármacos bajo investigación para uso en la angina**

Medicamentos
Amilorida
Capsaicina
Agentes bradicárdicos directos, por ejemplo, ivabradina
Inhibidores de la corriente de sodio de inactivación lenta, por ejemplo, ranolazina
Moduladores metabólicos, por ejemplo, trimetazidina
Donantes de óxido nítrico, por ejemplo, L-arginina
Activadores del canal de potasio, por ejemplo, nicorandil
Facilitadores de la proteína cinasa G, por ejemplo, detanonoato
Inhibidores de la Rho-cinasa, por ejemplo, fasudil
Sulfonilureas, por ejemplo, glibenclamida
Tiazolidinedionas
Inhibidores de vasopeptidasa
Inhibidores de xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol

Ciertos moduladores metabólicos (p. ej., **trimetazidina**) se conocen como **inhibidores pFOX** porque inhiben parcialmente la vía de oxidación de los ácidos grasos en el miocardio. Debido a que el metabolismo cambia a la oxidación de los ácidos grasos en el miocardio isquémico, aumenta el requerimiento de oxígeno por unidad de ATP producido. La inhibición parcial de la enzima requerida para la oxidación de los ácidos grasos (3-cetoacil-tiolasa de cadena larga, LC-3KAT, *long-chain 3-ketoacyl thiolase*) parece mejorar el estado metabólico del tejido isquémico (la ranolazina se asignó inicialmente a este grupo de agentes, pero carece de esta acción en concentraciones clínicamente relevantes). La trimetazidina inhibe la LC-3KAT en concentraciones alcanzables y ha demostrado eficacia en la angina estable. Sin embargo, no está aprobada para su uso en Estados Unidos.

Se descubrió que la **perexilina** beneficia a algunos pacientes con angina hace décadas, pero fue abandonada debido a los informes de hepatotoxicidad y neuropatía periférica. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos sugirieron que la toxicidad se debía al aclaramiento variable del fármaco, con concentraciones plasmáticas extremadamente altas en pacientes con una actividad CYP2D6 deficiente. Este fármaco puede cambiar el metabolismo del miocardio de la oxidación de los ácidos grasos a una oxidación más eficiente de la glucosa (en comparación con la trimetazidina). Debido a que no involucra la vasodilatación, puede ser útil en pacientes refractarios al tratamiento médico ordinario si la concentración plasmática se controla cuidadosamente. La perexilina está aprobada actualmente en sólo unos pocos países (no en Estados Unidos).

Los llamados *fármacos bradicárdicos*, bloqueadores de los canales de sodio relativamente selectivos (p. ej., **ivabradina**), reducen la frecuencia cardiaca al inhibir el canal de sodio activado por la hiperpolarización en el nodo sinoauricular. No se han informado otros efectos hemodinámicos significativos. La ivabradina parece reducir los ataques de angina con una eficacia similar a la de los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores beta. La falta de efecto sobre el músculo liso gastrointestinal y bronquial es una ventaja de la ivabradina, y está aprobada para uso en angina e insuficiencia cardiaca fuera de Estados Unidos. En este país está aprobada para la insuficiencia cardiaca y se utiliza de forma no específica para la angina de pecho en combinación con bloqueadores beta.

Las Rho cinasas (ROCK) comprenden una familia de enzimas que inhiben la relajación vascular y diversas funciones de muchos otros tipos de células. La actividad excesiva de estas enzimas ha sido implicada en el espasmo coronario, la hipertensión pulmonar, la apoptosis y otras afecciones. Por tanto, se han buscado fármacos dirigidos a la enzima para posibles aplicaciones clínicas. El **fasudil** es un inhibidor de Rho cinasa del músculo liso y reduce el vasoespasmo coronario en animales experimentales. En ensayos clínicos en pacientes con CAD, ha mejorado el rendimiento en las pruebas de estrés. Está en investigación en la angina.

El **alopurinol** representa otro tipo de modificador metabólico. Inhibe la xantina oxidasa (capítulo 36), una enzima que contribuye al estrés oxidativo y la disfunción endotelial, además de reducir la síntesis de ácido úrico y su mecanismo de acción en la gota. Los estudios sugieren que una dosis alta de alopurinol (p. ej., 600 mg/día) prolonga el tiempo de ejercicio en pacientes con angina aterosclerótica. El mecanismo es incierto, pero el fármaco parece mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio. El alopurinol no está aprobado actualmente para su uso en la angina de pecho.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA ANGINA

La terapia de la enfermedad de las arterias coronarias (CAD, *coronary artery disease*) es importante porque la angina y otras manifestaciones de la CAD afectan severamente la calidad de vida e incluso la vida misma. Se han diseñado varios sistemas de clasificación para calificar la gravedad de la enfermedad basándose en la limitación de la actividad física del paciente y para guiar la terapia (véase referencia de Goldman). El tratamiento incluye métodos médicos y quirúrgicos. La angina refractaria y los síndromes coronarios agudos se tratan mejor con revascularización física, es decir, intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*), con inserción de estent o injerto de revascularización coronaria (CABG, *coronary artery bypass grafting*). El estándar de atención para el síndrome coronario agudo (ACS, *acute coronary syndrome*) es el estent urgente. Sin embargo, la prevención del ACS y el tratamiento de la angina crónica se pueden lograr en muchos pacientes con terapia médica.

Debido a que la causa más común de la angina es la enfermedad aterosclerótica de las coronarias, la terapia debe abordar las causas subyacentes de la CAD así como los síntomas inmediatos de la angina de pecho. Además de reducir la necesidad de terapia antianginosa se ha demostrado que este tratamiento primario reduce los principales eventos cardiacos, como el infarto de miocardio.

La terapia de primera línea de la CAD depende de la modificación de los factores de riesgo, como la hipertensión (capítulo 11), la hiperlipidemia (capítulo 35), la obesidad, el tabaquismo y la depresión clínica. Además, los medicamentos antiplaquetarios (véase capítulo 34) son muy importantes.

La terapia farmacológica específica para prevenir el infarto del miocardio y la muerte consiste en los agentes antiplaquetarios (aspirina, bloqueadores del receptor de ADP, capítulo 34) y los agentes hipolipemiantes, especialmente las estatinas (capítulo 35). Se ha demostrado que la terapia agresiva con las estatinas reduce la incidencia y la gravedad de la isquemia en los pacientes durante la prueba de esfuerzo y la incidencia de eventos cardiacos (incluidos el infarto y la muerte) en los ensayos clínicos. Los inhibidores de la ACE también reducen el riesgo de eventos cardiacos adversos en pacientes con alto riesgo de CAD, aunque no se ha demostrado consistentemente que ejerzan efectos antianginosos. En pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, se recomienda una terapia agresiva consistente en colocación de estent coronario, fármacos antilipídicos, heparina y antiagregantes plaquetarios.

El tratamiento de la angina establecida y otras manifestaciones de la isquemia miocárdica incluye las medidas correctivas descritas anteriormente, así como el tratamiento para prevenir o aliviar los síntomas. El tratamiento de los síntomas se basa en la reducción de la demanda de oxígeno del miocardio y en el aumento del flujo sanguíneo coronario al miocardio potencialmente isquémico para restablecer el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio.

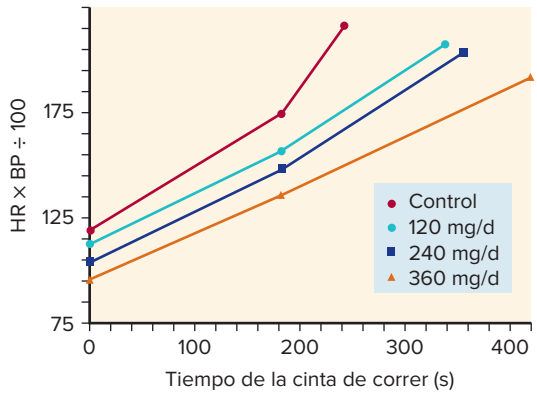


FIGURA 12-5 Efectos del diltiazem en el producto doble (frecuencia cardiaca × presión arterial sistólica) en un grupo de 20 pacientes con angina de esfuerzo. En un estudio doble ciego usando un protocolo estándar, los pacientes fueron evaluados en una cinta de correr durante el tratamiento con placebo y tres dosis del medicamento. La frecuencia cardiaca (HR, *heart rate*) y la presión arterial sistólica (BP, *blood pressure*) se registraron a los 180 segundos del ejercicio (puntos medios de las líneas) y en el momento del inicio de los síntomas anginosos (puntos más a la derecha). Téngase en cuenta que el tratamiento farmacológico disminuyó el doble del producto en el punto medio durante el ejercicio y prolongó el tiempo hasta la aparición de los síntomas. (Datos de Lindenberg BS, *et al*. Efficacy and safety of incremental doses of diltiazem for the treatment of angina. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1129).

Angina de esfuerzo

Muchos estudios han demostrado que los nitratos, los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores beta aumentan el tiempo hasta el inicio de la angina y la depresión del ST durante las pruebas en cinta de correr en pacientes con angina de esfuerzo (figura 12-5). Aunque la tolerancia al ejercicio aumenta, por lo general no hay cambios en el umbral de la angina, es decir, el producto de la razón de la presión al cual ocurren los síntomas.

Para la terapia de mantenimiento de la angina estable crónica, se pueden elegir bloqueadores beta, agentes bloqueadores del canal de calcio o nitratos de acción prolongada; el medicamento de elección depende de la respuesta individual del paciente. En pacientes hipertensos, puede ser adecuada la monoterapia con bloqueadores de los canales de calcio de liberación lenta o de acción prolongada o los bloqueadores beta. En pacientes normotensos, los nitratos de acción prolongada pueden ser adecuados. La combinación de un bloqueador beta con un bloqueador de los canales de calcio (p. ej., propranolol con nifedipina) o dos bloqueadores de los canales de calcio diferentes (p. ej., nifedipina y verapamilo) ha demostrado ser más eficaz que los fármacos individuales utilizados solos. Si se utiliza una dihidropiridina, se debe elegir un agente de acción más prolongada (amlodipina o felodipina). Si la respuesta a un solo fármaco es inadecuada, se debe agregar un medicamento de una clase diferente para maximizar la reducción beneficiosa del trabajo

CUADRO 12-7 Efectos de los nitratos solos y con bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio en la angina de pecho

	Nitratos solos	Bloqueadores beta o bloqueadores del canal de calcio	Nitratos combinados con bloqueadores beta o bloqueadores del canal de calcio
Ritmo cardiaco	*Aumento reflejo*[1]	Disminuye	Disminuye
Presión arterial	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Volumen final-diastólico	Disminuye	*Incrementa*	Ninguno o disminuye
Contractilidad	*Aumento reflejo*[1]	Disminuye	Ninguno
Tiempo de eyección	Disminuye[1]	*Incrementa*	Ninguno

[1] Reflejo del barorreceptor.

Nota: los efectos indeseables se muestran en cursiva.

cardiaco mientras se minimizan los efectos indeseables (cuadro 12-7). Algunos pacientes pueden requerir terapia con los tres grupos de fármacos. La ranolazina o la ivabradina (uso fuera de indicación), combinada con los bloqueadores beta, puede ser efectiva en algunos pacientes refractarios a los medicamentos tradicionales. La mayoría de los expertos recomiendan la angiografía coronaria y la revascularización (si no está contraindicada) en pacientes con angina crónica estable refractaria al tratamiento médico con tres medicamentos. En el futuro, agentes como el alopurinol o la perexilina pueden ser útiles en pacientes que no son candidatos para la revascularización.

Angina vasoespática

Los nitratos y los bloqueadores de los canales de calcio, pero no los bloqueadores beta, son fármacos eficaces para aliviar y prevenir los episodios de isquemia en pacientes con angina variante. En aproximadamente 70% de los pacientes tratados con nitratos más los bloqueadores de los canales de calcio, los ataques de angina de pecho son completamente abolidos; en otro 20% se observa una marcada reducción de la frecuencia de episodios anginosos. La prevención del espasmo de la arteria coronaria (con o sin lesiones arteriales coronarias ateroscleróticas) es el mecanismo principal para esta respuesta beneficiosa. Todos los bloqueadores de los canales de calcio actualmente disponibles parecen ser igualmente efectivos, y la elección de un medicamento en particular debería depender del paciente. La revascularización quirúrgica y la angioplastia no están indicadas en pacientes con angina variante.

Angina inestable y síndromes coronarios agudos

En pacientes con angina inestable con episodios isquémicos recurrentes en reposo, la formación recurrente de trombos no oclusivos ricos en plaquetas es el mecanismo principal. El tratamiento agresivo indicado es antiagregante plaquetario con una combinación de aspirina y clopidogrel. La heparina intravenosa o la heparina subcutánea de bajo peso molecular también están indicadas en la mayoría de los pacientes. Si se requiere intervención coronaria percutánea con colocación de estent (y la mayoría de los pacientes con ACS son tratados con estent), se deben agregar inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa como abciximab. Además, se debe considerar el tratamiento con nitroglicerina y bloqueadores beta; en casos refractarios, para el alivio de la isquemia miocárdica, se deben agregar bloqueadores de los canales de calcio. También se debe iniciar un tratamiento de reducción primaria de lípidos y una terapia con el inhibidor de la ACE.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Y CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

La aterosclerosis puede ocasionar isquemia de los músculos periféricos al igual que la enfermedad de la arteria coronaria causa isquemia cardiaca. El dolor (claudicación) ocurre en los músculos esqueléticos, especialmente en las piernas, durante el ejercicio y desaparece con el descanso. Aunque la claudicación no es una amenaza inmediata para la vida, la arteriopatía periférica (PAD, *peripheral artery disease*) se asocia con una mayor mortalidad, puede limitar severamente la tolerancia al ejercicio y puede asociarse con úlceras isquémicas crónicas, susceptibilidad a la infección y la necesidad de amputación.

La claudicación intermitente resulta de la obstrucción del flujo sanguíneo por los ateromas en las arterias grandes y medianas. La inserción de estent en los vasos obstruidos se está volviendo más común. La terapia de ejercicio supervisada es beneficiosa para reducir la claudicación y aumentar la distancia en que es posible caminar sin dolor. Para el tratamiento médico dirigido a la reversión o el control de la aterosclerosis es necesario medir y controlar la hiperlipidemia (capítulo 35), la hipertensión (capítulo 11) y la obesidad; el cese de fumar, y el control de la diabetes, si está presente. La fisioterapia y el entrenamiento físico son de beneficio comprobado. Los vasodilatadores convencionales no son beneficiosos porque los vasos distales a las lesiones obstructivas normalmente ya están dilatados en reposo. Los medicamentos antiplaquetarios como **ácido acetilsalicílico** o **clopidogrel** (véase capítulo 34) se usan a menudo para prevenir la coagulación en la región de las placas y tienen beneficios documentados para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte vascular, aunque tengan poco o ningún efecto sobre la claudicación. Se usan dos medicamentos casi exclusivamente para PAD. El **cilostazol**, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 3 (PDE3, *phosphodiesterase type 3*), puede tener efectos antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores selectivos. Se ha demostrado que este fármaco aumenta la tolerancia al ejercicio en pacientes con claudicación grave. La **pentoxifilina**, un derivado de la xantina, se promociona ampliamente para su uso en esta afección, pero no se recomienda. Se cree que actúa reduciendo la viscosidad de la sangre y quizás aumentando la deformabilidad de los glóbulos rojos, permitiendo que la sangre fluya más fácilmente a través de áreas parcialmente obstruidas. El **naftidrofurilo**, un antagonista del 5-HT2, está disponible fuera de Estados Unidos y parece tener beneficios similares a los del cilostazol. La angioplastia percutánea con colocación de estent puede ser efectiva en pacientes con signos y síntomas médicamente intratables de isquemia de la extremidad inferior.

RESUMEN Fármacos utilizados en la angina de pecho

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
NITRATOS				
• Nitroglicerina	Libera óxido nítrico en el músculo liso, lo que activa la guanilil ciclasa y aumenta el cGMP	Relajación del músculo liso, especialmente en los vasos • otro músculo liso es relajado, pero no tan marcadamente • la vasodilatación disminuye el retorno venoso y el tamaño del corazón • puede aumentar el flujo coronario en algunas áreas y en la angina variante	Angina: forma sublingual para episodios agudos • formas oral y transdérmica para la profilaxis • forma IV para el síndrome coronario agudo	Alto efecto de primer paso, por lo que la dosis sublingual es mucho menor que la oral • la alta solubilidad en lípidos asegura una rápida absorción • *Toxicidad:* hipotensión ortostática, taquicardia, dolor de cabeza • *Interacciones:* hipotensión sinérgica con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, etc.)
• *Dinitrato de isosorbida: muy similar a la nitroglicerina, la duración de la acción es ligeramente mayor; sin forma transdérmica*				
• *Mononitrato de isosorbida: metabolito activo del dinitrato; utilizado por vía oral para la profilaxis*				
BLOQUEADORES BETA				
• Propranolol	Antagonista competitivo no selectivo en betareceptores adrenérgicos	Disminución de la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y la presión arterial • disminuye la demanda de oxígeno del miocardio	Profilaxis de angina • para otras aplicaciones, véanse capítulos 10, 11 y 13	Oral y parenteral, 4-6 h de duración de acción • *Toxicidad:* asma, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca aguda, sedación • *Interacciones:* aditivo con todos los depresores cardiacos
• *Atenolol, metoprolol, otros: bloqueadores selectivos, menos riesgo de broncoespasmo, pero aún significativo*				
• *Véanse capítulos 10 y 11 para otros bloqueadores beta y sus aplicaciones*				
BLOQUEADORES CANALES DE CALCIO				
• Verapamilo, diltiazem	Bloqueo no selectivo de canales de calcio de tipo L en vasos y corazón	Reducción de la resistencia vascular, la frecuencia cardiaca y la fuerza cardiaca dan como resultado una disminución de la demanda de oxígeno	Profilaxis de angina, hipertensión, otros	Oral, IV, duración 4-8 h • *Toxicidad:* bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca aguda; estreñimiento, edema • *Interacciones:* aditivo con otros depresores cardiacos y medicamentos hipotensores
• Nifedipina (una dihidropiridina)	Bloqueo de canales de calcio de tipo L vascular > canales cardiacos	Como verapamilo y diltiazem; menos efecto cardiaco	La profilaxis de la angina y el tratamiento de la hipertensión, pero la liberación rápida de nifedipina está contraindicada	Oral, duración 4-6 h • *Toxicidad:* hipotensión excesiva, taquicardia refleja barorreceptora • *Interacciones*: aditivo con otros vasodilatadores
• *Amlodipina, felodipina, otras dihidropiridinas: como nifedipina, pero de inicio más lento y de mayor duración (hasta 12 horas o más)*				
DIVERSOS				
• Ranolazina	Inhibe la corriente tardía de sodio en el corazón • también puede modificar la oxidación de los ácidos grasos en dosis mucho más altas	Reduce la demanda de oxígeno cardiaco • la modificación de la oxidación de ácidos grasos podría mejorar la eficiencia de la utilización del oxígeno cardiaco	Profilaxis de la angina de pecho	Oral, duración 6-8 h • *Toxicidad:* prolongación del intervalo QT (pero no aumento de *torsade des pointes*), náuseas, estreñimiento, mareos • *Interacciones:* los inhibidores de CYP3A aumentan la concentración de ranolazina y la duración de la acción
• *Ivabradina: inhibidor del marcapasos sinusal; la reducción de la frecuencia cardiaca reduce la demanda de oxígeno*				
• *Trimetazidina, alopurinol, perhexilina, fasudil: véase texto*				

REFERENCIAS

Amsterdam EA, *et al*. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130: 2354.

Borer JS. Clinical effect of 'pure' heart rate slowing with a prototype If inhibitor: Placebo-controlled experience with ivabradine. *Adv Cardiol* 2006;43:54.

Burashnikov A, *et al*. Ranolazine effectively suppresses atrial fibrillation in the setting of heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:627.

Carmichael P, Lieben J. Sudden death in explosives workers. *Arch Environ Health* 1963;7:50.

Catterall WA, Swanson TM. Structural basis for pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. *Mol Pharmacol* 2015;88:141.

Chaitman BR, *et al*. Effects of ranolazine, with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309.

Chang C-R, Sallustio B, Horowitz JD. Drugs that affect cardiac metabolism: Focus on perhexiline. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:399.

Chen JF, Eltschig HK, Fredholm BB. Adenosine receptors as targets—What are the challenges? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:265.

Chen Z, Zhang J, Stamler JS. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:8306.

Cooper-DeHoff RM, Chang S-W, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:301.

DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004;23:223.

Fihn SD, *et al*. Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: Executive summary. *Circulation* 2012;126:3097.

Fraker TD Jr, Fihn SD. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264.

Goldman L, *et al*. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64:1227.

Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015;386:691.
Ignarro LJ, *et al*. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside, and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:739.
Kannam JP, Aroesty JM, Gersh BJ. Overview of the management of stable angina pectoris. Actualizado en 2016. http://www.uptodate.com.
Kast R, *et al*. Cardiovascular effects of a novel potent and highly selective asaindole- based inhibitor of Rho-kinase. *Br J Pharmacol* 2007;152:1070.
Lacinova L. Voltage-dependent calcium channels. *Gen Physiol Biophys* 2005;24(Suppl 1):1.
Li H, Föstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthesis in atherosclerosis and vascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:161.
Mayer B, Beretta M. The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: News, views and troubles. *Br J Pharmacol* 2008;155:170.
McGillian MM, *et al*. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314.
McGillian MM, *et al*. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol* 2012;28(Suppl2):S20.
McLaughlin VV, *et al*. Expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573.
Mohler ER III. Medical management of claudication. Actualizado en 2013. www.uptodate.com.
Moss AJ, *et al*. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long QT syndrome. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2008;19:1289.
Müller CE, Jacobson KA. Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1808:1290.
Münzel T, *et al*. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3′,5′-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Circulation* 2003;108:2172.
Münzel T, Gori T. Nitrate therapy and nitrate tolerance in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:251.
Ohman EM. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2016; 374:1167.
Peng J, Li Y-J. New insights into nitroglycerin effects and tolerance: Role of calcitonin gene-related peptide. *Eur J Pharmacol* 2008;586:9.
Rajendra NS, *et al*. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820.
Saint DA. The cardiac persistent sodium current: An appealing therapeutic target? *Br J Pharmacol* 2008;153:1133.
Sayed N, *et al*. Nitroglycerin-induced S-nitrosylation and desensitization of soluble guanylyl cyclase contribute to nitrate tolerance. *Circ Res* 2008; 103:606.
Stone GW, *et al*. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226.
Triggle DJ. Calcium channel antagonists: Clinical uses—Past, present and future. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1.
Wei J, *et al*. Nicorandil stimulates a Na+/Ca2+ exchanger by activating guanylate cyclase in guinea pig cardiac myocytes. *Pflugers Arch* 2016; 468:693.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
NITRATOS Y NITRITOS	
Nitrito de amilo	Genérico
Dinitrato de isosorbida (oral, liberación sostenida oral, sublingual)	Genérico, Isordil
Mononitrato de isosorbida	Ismo, otros
Nitroglicerina (sublingual, bucal, liberación sostenida oral, parenteral, parche transdérmico, ungüento tópico)	Genérico, otros
BLOQUEADORES CANALES CALCIO	
Amlodipina	Genérico, Norvasc, AmVaz
Clevidipina (aprobado sólo para uso en emergencias hipertensivas)	Cleviprex
Diltiazem (oral, de liberación sostenida oral, parenteral)	Genérico, Cardizem
Felodipino	Genérico, Plendil
Isradipina (oral, de liberación controlada oral)	DynaCirc
Nicardipina (oral, liberación sostenida oral, parenteral)	Cardene, otros
Nifedipina (oral, de liberación prolongada oral)	Adalat, Procardia, otros
Nisoldipina	Sular
Verapamilo (oral, de liberación sostenida, parenteral)	Genérico, Calan, Isoptin
BLOQUEADORES BETA	
	Véase capítulo 10
BLOQUEADORES CANALES DE SODIO	
Ranolazina	Ranexa
FÁRMACOS PARA DISFUNCIÓN ERÉCTIL	
Avanafil	Stendra
Sildenafil	Viagra, Revatio
Tadalafil	Cialis, Adcirca
Vardenafil	Levitra
FÁRMACOS PARA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	
Cilostazol	Genérico, Pletal
Pentoxifilina	Genérico, Trental

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El caso descrito es típico de la enfermedad arterial coronaria en un paciente con hiperlipidemia. Su hiperlipidemia debe tratarse enérgicamente para ralentizar la progresión y, si es posible, revertir las lesiones coronarias que están presentes (capítulo 35). La angiografía coronaria no está indicada a menos que los síntomas sean mucho más frecuentes y severos; entonces puede considerarse la revascularización. El tratamiento médico en sus episodios agudos de angina debe incluir tabletas sublinguales o aerosol de nitroglicerina sublingual de 0.4-0.6 mg. Se puede esperar un alivio de la incomodidad en 2-4 minutos. Para prevenir los episodios de angina, primero se debe probar un bloqueador beta como el metoprolol. Si hay contraindicaciones para el uso del bloqueador beta, es probable que un bloqueador de los canales de calcio de acción media o larga como verapamilo, diltiazem o amlodipina sea efectivo. Debido a los antecedentes familiares de este paciente, está indicado un medicamento antiplaquetario, como una dosis baja de aspirina. El seguimiento cuidadoso es obligatorio, con análisis repetidos de lípidos, asesoramiento dietético repetitivo y terapia hipolipemiante; si su condición empeora también debe considerarse la angiografía coronaria.

CAPÍTULO

13 Fármacos utilizados en la insuficiencia cardiaca

Bertram G. Katzung, MD, PhD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 55 años informó dificultad para respirar al hacer esfuerzo durante unas vacaciones de camping en un parque nacional. Él tiene una historia de 15 años de hipertensión mal controlada. La dificultad para respirar fue acompañada por el inicio de la inflamación de los pies y tobillos, y aumento de la fatiga. En el examen físico en la clínica se encuentra que tiene una ligera dificultad para respirar acostado, pero se siente mejor sentado en posición vertical. El pulso es de 100 bpm y regular, y la presión arterial es de 165/100 mm Hg. Los estertores crepitantes se notan en ambos lóbulos pulmonares, y su presión venosa yugular es elevada. El hígado está agrandado, y hay un edema de 3+ en los tobillos y pies. Un ecocardiograma muestra el corazón agrandado, mala contractilidad, con una fracción de eyección ventricular izquierda de alrededor de 30% (normal: 60%). El presunto diagnóstico es insuficiencia cardiaca fase C, clase III con fracción de eyección reducida. ¿Qué tratamiento está indicado?

La insuficiencia cardiaca se produce cuando el rendimiento del órgano es inadecuado para proveer el oxígeno necesario. Ésta es una afección altamente letal con un rango de mortalidad de 5 años, registrada de manera convencional entre 50% de los pacientes. La causa más común en la insuficiencia cardiaca en Estados Unidos es la enfermedad arterial coronaria, con la hipertensión como un factor importante. Se pueden identificar dos tipos principales de insuficiencia cardiaca. Cerca de 50% de los pacientes más jóvenes tienen **insuficiencia sistólica**, con el mecanismo de bombeo mecánico reducido (contractibilidad) y una fracción de eyección reducida (**HFrEF**, *reduced ejection fraction*). El grupo restante tiene **insuficiencia diastólica** con rigidez y pérdida de la relajación adecuada desempeñando una importante función en la reducción del llenado y el rendimiento cardiaco. La fracción de eyección puede ser normal (preservada, **HFpEF**) en la insuficiencia diastólica, aunque el volumen sistólico está significativamente reducido. La proporción de pacientes con insuficiencia diastólica se incrementa con la edad. Debido a que otras afecciones cardiovascuares (sobre todo el infarto agudo de miocardio) son tratadas de manera más eficaz, un mayor número de pacientes sobrevive lo suficiente para presentar insuficiencia cardiaca, motivo por el cual ésta ha aumentado su prevalencia en algunos países.

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad progresiva que se caracteriza por una reducción gradual del rendimiento cardiaco, calificada en muchos pacientes por episodios de descompensación aguda, que a menudo requieren hospitalización. Por tanto, el tratamiento se dirige a dos objetivos algo diferentes: 1) reducir los síntomas y disminuir la progresión tanto como sea posible durante periodos relativamente estables y 2) manejar los episodios agudos de insuficiencia descompensada. Estos factores son analizados en Farmacología clínica de fármacos utilizados en la insuficiencia cardiaca.

Aunque se cree que el defecto primario en la insuficiencia sistólica temprana reside en la maquinaria de acoplamiento excitación-contracción del miocardio, la afección clínica también involucra muchos otros procesos y órganos, incluyendo el reflejo barorreceptor, el sistema nervioso simpático, los riñones, la angiotensina II y otros péptidos, aldosterona y apoptosis de células cardiacas. El reconocimiento de estos factores ha dado como resultado la evolución de una variedad de estrategias de tratamiento farmacológico (véase cuadro 13-1) que constituyen el estándar de atención actual.

Extensos ensayos clínicos han demostrado que la terapia dirigida a objetivos no cardiacos es más valiosa en el tratamiento a largo plazo de insuficiencia cardiaca que los agentes inotrópicos positivos tradicionales (glucósidos cardiacos [digitalis]). Extensas investigaciones también han demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*), ciertos bloqueadores β, antagonistas del receptor de aldosterona y el bloquedor del receptor de angiotensina más el inhibidor de la neprilisina (ARNI, *angiotensin receptor blocker plus neprilysin inhibitor*) son los únicos agentes en uso que en la actualidad prolongan la vida y reducen la hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Estas estrategias son útiles tanto en la insuficiencia sistólica como diastólica. Estudios más pequeños respaldan el uso de la combinación de hidrala-

* El autor agradece al Dr. William W. Parmley, MD, coautor de este capítulo en ediciones previas.

CUADRO 13-1 Terapias usadas en la insuficiencia cardiaca

Insuficiencia cardiaca sistólica crónica	Insuficiencia cardiaca aguda
Diuréticos	Diuréticos
Antagonistas del receptor de aldosterona	Vasodilatadores
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Agonistas beta
Bloqueadores del receptor de angiotensina	Bipiridinas
Bloqueadores beta	Péptido natriurético
Glucósidos cardiacos	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda
Vasodilatadores, inhibidor de neprilisina	
Resincronización y terapia cardioversora	

zina y nitrato en los afroamericanos y el uso de la ivabradina en pacientes con taquicardia persistente a pesar del manejo óptimo. Los fármacos inotrópicos positivos, por otro lado, son útiles principalmente en la insuficiencia sistólica aguda. Los glucósidos cardiacos también reducen los síntomas en la insuficiencia cardiaca sistólica crónica. Hasta la fecha, en grandes ensayos clínicos, otros fármacos inotrópicos positivos por lo general han *reducido* la supervivencia en casos de insuficiencia crónica o no han tenido ningún beneficio, y se desaconseja su uso.

Control de contractilidad cardiaca normal

El vigor de la contracción del músculo cardiaco está determinado por varios procesos que conducen al movimiento de los filamentos de actina y miosina en el sarcómero cardiaco (véase figura 13-1). En última instancia, la contracción es el resultado de la interacción del calcio *activador* (durante la sístole) con el sistema de la actina-troponina-tropomiosina, liberando así la interacción actina-miosina. Este calcio activador se libera del retículo sarcoplásmico (SR, *sarcoplasmic reticulum*). La cantidad liberada depende de la cantidad almacenada en el SR y de la cantidad de calcio *disparador* que ingresa a la célula durante la meseta del potencial de acción.

A. Sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio y otras modificaciones de proteínas contráctiles

Los determinantes de la sensibilidad al calcio, es decir, la curva que relaciona el acortamiento de las miofibrillas cardiacas con la concentración de calcio citoplásmico, no se conocen por completo, pero se puede demostrar que varios tipos de fármacos afectan la sensibilidad al calcio *in vitro*. El **levosimendán** es un ejemplo reciente de un fármaco que aumenta la sensibilidad al calcio (también puede inhibir la fosfodiesterasa) y reduce los síntomas en modelos de insuficiencia cardiaca. Un informe reciente sugiere que un fármaco experimental, el **omecamtiv mecarbil** (CK-1827452), altera la transición de la miosina de un estado de bajo grado de unión a uno de fuerte unión a la actina, generador de fuerza. Esta acción podría aumentar la contractilidad sin aumentar el consumo de energía, es decir, aumentar la eficiencia.

B. Cantidad de calcio liberado desde el retículo sarcoplásmico

Un pequeño aumento del calcio citoplasmático libre, provocado por la afluencia de calcio durante el potencial de acción, desencadena la apertura de los canales de calcio sensibles a la rianodina (RyR2) calcio-regulados en la membrana de la SR cardiaca, y la liberación rápida de una gran cantidad de iones en el citoplasma en las proximidades del complejo actina-troponina-tropomiosina. La cantidad liberada es proporcional a la cantidad almacenada en el SR y a la cantidad de calcio que ingresa a la célula a través de la membrana celular. (La rianodina es un potente alcaloide de origen vegetal inotrópico negativo que interfiere con la liberación de calcio a través de los canales de SR cardiacos.)

C. Cantidad de calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico

La membrana SR contiene un transportador de captación de calcio muy eficiente conocido como retículo endoplásmico sarcoplásmico Ca^{2+}-ATPasa (SERCA, *sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca2+-ATPase*). Esta bomba mantiene el calcio citoplásmico libre a niveles muy bajos durante la diástole al bombear calcio a la SR. El SERCA por lo regular es inhibido por el fosfolamban; la fosforilación del fosfolamban por la proteína cinasa A (activada, p. ej., por cAMP) elimina esta inhibición. (Alguna evidencia sugiere que la actividad de SERCA se ve afectada en la insuficiencia cardiaca.) La cantidad de calcio secuestrado en la SR está determinada, en parte, por la cantidad accesible para este transportador y la actividad del sistema nervioso simpático. Esto a su vez depende del balance de afluencia de calcio (en esencia a través de los canales de calcio de tipo L de la membrana regulados por voltaje) y el eflujo de calcio, la cantidad eliminada de la célula (máxime por medio del intercambiador de sodio-calcio, un transportador en la membrana celular). La cantidad de Ca^{2+} liberada de la SR depende de la respuesta de los canales de RyR para activar el Ca^{2+}.

D. Cantidad de desencadenante de calcio

La cantidad de desencadenante de calcio que ingresa a la célula depende de la concentración de calcio extracelular, la disponibilidad de los canales de calcio de la membrana y la duración de su apertura. Como se explica en los capítulos 6 y 9, los simpatomiméticos causan un aumento en la afluencia de calcio a través de una acción en estos canales. Por el contrario, los bloqueadores de los canales de calcio (véase capítulo 12) reducen esta afluencia y deprimen la contractilidad.

E. Actividad del intercambiador de sodio y calcio

Este translocador (NCX) utiliza el movimiento hacia el interior de tres iones de sodio para mover un ion de calcio contra su gradiente de concentración desde el citoplasma al espacio extracelular. Las concentraciones extracelulares de estos iones son mucho menos lábiles que las concentraciones intracelulares en condiciones fisiológicas. La capacidad del translocador de sodio-calcio para llevar a cabo este transporte depende mucho de las concentraciones intracelulares de ambos iones, en especial del sodio.

F. Concentración de sodio intracelular y actividad de Na^+/K^+-ATPasa

La Na^+/K^+-ATPasa, por eliminar el sodio intracelular, es el principal determinante de la concentración de sodio en la célula. La afluencia de sodio a través de canales regulados por el voltaje, que ocurre como una parte normal de casi todos los potenciales de ac-

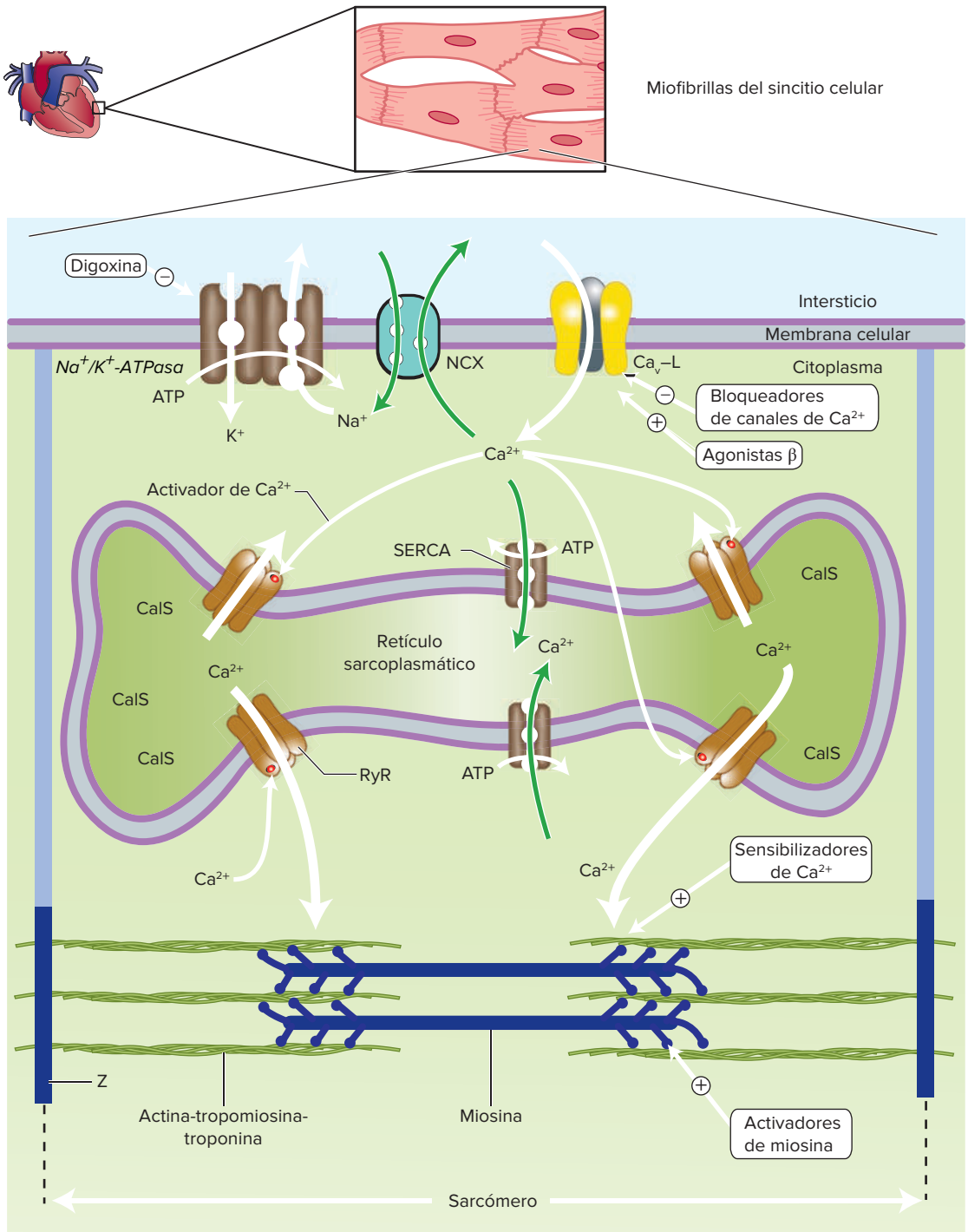


FIGURA 13-1 Diagrama esquemático de un sarcómero del músculo cardiaco, con sitios de acción de varios fármacos que alteran la contractilidad. (Las mitocondrias, que son esenciales para la generación de ATP, se omiten por simplicidad.) La Na^+/K^+-ATPasa, la bomba de sodio, es el sitio de acción de los glucósidos cardiacos. El NCX es el translocador de sodio-calcio. La Ca_v-L es el canal de calcio de tipo L regulado por voltaje. El SERCA (retículo endoplásmico sarcoplásmico Ca^{2+}-ATPasa) es una ATPasa transportadora de calcio que bombea calcio al interior del retículo sarcoplásmico. El CaIS es calcio unido a la calsecuestrina, una proteína de unión de Ca^{2+} de gran capacidad. El RyR (receptor RyR2 de rianodina) es un canal de calcio activado por calcio en la membrana de la SR, que es desencadenante de la liberación de calcio almacenado. La Z es la línea Z, que delimita el sarcómero. Los sensibilizadores del calcio actúan en el complejo actina-troponina-tropomiosina, donde el calcio activador provoca la interacción contráctil de la actina y la miosina. Las *flechas negras* representan procesos que inician la contracción o soportan el tono basal. Las *flechas verdes* representan procesos que promueven la relajación.

ción cardiaca, es otro determinante, aunque la cantidad de sodio que ingresa con cada potencial de acción es mucho menor a 1% del sodio intracelular total. La Na^+/K^+-ATPasa parece ser el blanco principal de la **digoxina** y otros glucósidos cardiacos.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un síndrome con muchas causas que pueden afectar uno o ambos ventrículos. El gasto cardiaco por lo general está por debajo del rango normal (insuficiencia de "bajo gasto"). La disfunción sistólica, con gasto cardiaco reducido y fracción de eyección significativamente reducida (FE <45%, normal >60%), es típica de la insuficiencia aguda, en particular la que es resultado de un infarto de miocardio. La disfunción diastólica a menudo ocurre como resultado de la hipertrofia y la rigidez del miocardio, y aunque el gasto cardiaco se reduce, la fracción de eyección puede ser normal. La insuficiencia cardiaca debida a la disfunción diastólica por lo general no responde de manera óptima a los fármacos inotrópicos positivos.

La insuficiencia de "gasto elevado" es una forma rara de insuficiencia cardiaca. En esta condición, las demandas del cuerpo son tan grandes que incluso el aumento del gasto cardiaco es insuficiente. La insuficiencia de gasto elevado puede ser el resultado de hipertiroidismo, beriberi, anemia y derivaciones arteriovenosas. Esta forma de insuficiencia responde mal a los fármacos que se analizan en este capítulo y debe tratarse corrigiendo la causa subyacente.

Los principales signos y síntomas de todos los tipos de insuficiencia cardiaca incluyen taquicardia, disminución de la tolerancia al ejercicio, dificultad para respirar y cardiomegalia. El edema periférico y pulmonar (la congestión de la insuficiencia cardiaca *congestiva*) a menudo, pero no siempre, está presente. La disminución de la tolerancia al ejercicio con fatiga muscular rápida es la principal consecuencia directa de la disminución del gasto cardiaco. Las otras manifestaciones son el resultado de los intentos del cuerpo de compensar el defecto cardiaco intrínseco.

La compensación neurohumoral (extrínseca) implica dos mecanismos principales (presentados con anterioridad en la figura 6-7) —el sistema nervioso simpático y la respuesta hormonal renina-angiotensina-aldosterona— además de otros muchos. Algunas de las características perjudiciales y beneficiosas de estas respuestas compensatorias se ilustran en la figura 13-2. El reflejo barorreceptor parece restablecerse, con una menor sensibilidad a la presión arterial, en pacientes con insuficiencia cardiaca. Como resultado, la entrada sensorial del barorreceptor al centro vasomotor se reduce incluso a presiones normales; el tono simpático de salida aumenta y el parasimpático disminuye. El aumento del tono simpático causa taquicardia, aumento de la contractilidad cardiaca y aumento del tono vascular. El tono vascular se ve incrementado por la angiotensina II y la endotelina, un potente vasoconstrictor liberado por las células endoteliales vasculares. La vasoconstricción aumenta la poscarga, lo que reduce aún más la fracción de eyección y el gasto cardiaco. El resultado es un círculo vicioso que es característico de la insuficiencia cardiaca (véase figura 13-3). Los antagonistas y vasodilatadores neurohumorales reducen la mortalidad por insuficiencia cardiaca al interrumpir el ciclo y disminuir la espiral descendente.

Después de una exposición relativamente corta para aumentar el impulso simpático, se producen cambios complejos de regulación negativa en el sistema efector del receptor adrenérgico β_1 de la proteína G cardiaco, que dan como resultado efectos estimulantes disminuidos. Los receptores beta$_2$ *no* están regulados negativamente y

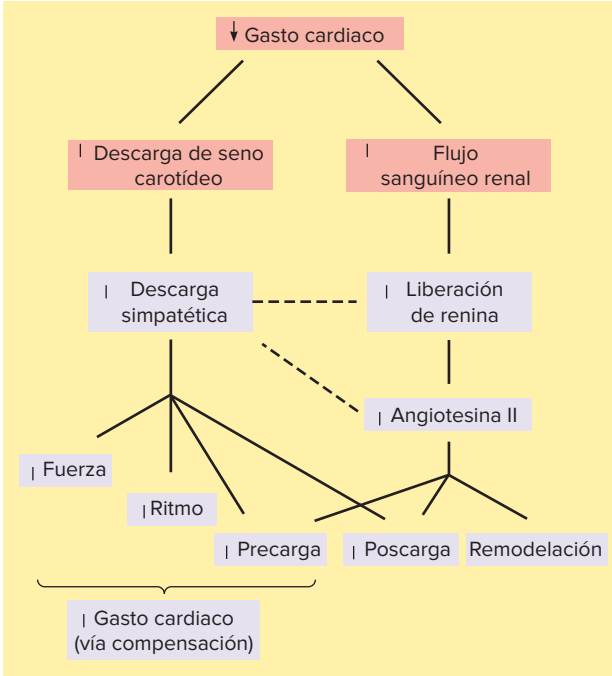


FIGURA 13-2 Algunas respuestas compensatorias (*recuadros anaranjados*) que ocurren durante la insuficiencia cardiaca congestiva. Además de los efectos mostrados, la descarga simpática facilita la liberación de renina y la angiotensina II aumenta la liberación de la norepinefrina por las terminaciones nerviosas simpáticas (*flechas discontinuas*).

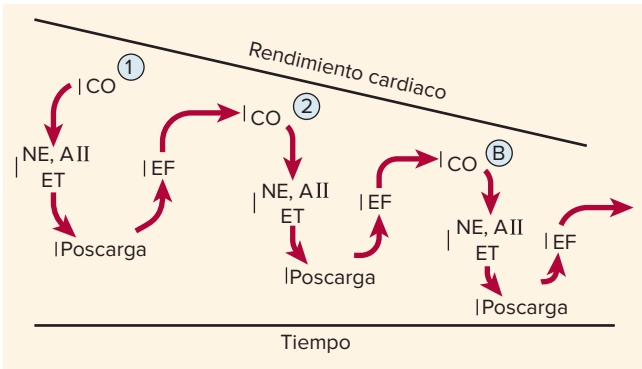


FIGURA 13-3 Espiral viciosa de la progresión de la insuficiencia cardiaca. La disminución del gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) activa la producción de neurohormonas (NE, norepinefrina [*norepinephrine*]; AII, angiotensina II [*angiotensin II*]; ET, endotelina [*endothelin*]), que provocan vasoconstricción y aumento de la poscarga. Esto reduce aún más la fracción de eyección (EF, *ejection fraction*) y el CO, y el ciclo se repite. La espiral descendente continúa hasta que se alcanza un nuevo estado estable donde el CO es más bajo y la poscarga es más alta que la óptima para la actividad normal. Los puntos en círculos 1, 2 y B representan puntos en las curvas de función ventricular representadas en la figura 13-4.

pueden desarrollar un aumento en el acoplamiento a la cascada de inositol 1,4,5-trisfosfato-diacilglicerol (IP_3-DAG, *inositol 1,4,5-trisphosphate-diacylglycerol*). También se ha sugerido que los receptores β_3 cardiacos (que no parecen tener regulación negativa en la insufi-

ciencia) pueden mediar efectos inotrópicos *negativos*. La activación excesiva de β puede conducir a la fuga de calcio de la SR a través de los canales de RyR y contribuye a la rigidez de los ventrículos y las arritmias. La recaptura de Ca^{2+} en la SR por SERCA también puede verse afectada. La activación prolongada de β también aumenta las caspasas, las enzimas responsables de la apoptosis. El aumento de la producción de angiotensina II conduce a una mayor secreción de aldosterona (con retención de sodio y agua), al aumento de la poscarga y a la remodelación del corazón y los vasos sanguíneos. Se liberan otras hormonas, incluidos el péptido natriurético, la endotelina y la vasopresina (véase capítulo 17). Es de destacar que los péptidos natriuréticos liberados del corazón, y quizá de otros tejidos, incluyen el **pro-péptido natriúretico cerebral *N*-terminal (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)**, el cual se ha utilizado como un marcador sustituto, de la presencia y la gravedad de la insuficiencia cardiaca. Dentro del corazón, se han documentado cambios inducidos por insuficiencia en el manejo del calcio en el SR por SERCA y el fosfolamban; en factores de transcripción que conducen a hipertrofia y fibrosis; en la función mitocondrial, que es esencial para la producción de energía en el corazón con exceso de trabajo, y en los canales iónicos, en especial los canales de potasio, que facilitan la arritmogénesis, una causa principal de muerte por insuficiencia cardiaca. La fosforilación de los canales de RyR en la SR se intensifica y la defosforilación reduce la liberación de Ca^{2+}; los estudios en modelos animales indican que la enzima principal responsable de la defosforilación de RyR, la proteína fosfatasa 1 (PP1, *protein phosphatase 1*), está regulada positivamente en la insuficiencia cardiaca. Estos cambios celulares proporcionan muchos blancos potenciales para futuros fármacos.

El mecanismo compensatorio intrínseco más obvio es la **hipertrofia miocárdica**. El aumento de la masa muscular ayuda a mantener el rendimiento cardiaco. Sin embargo, después de un efecto beneficioso inicial, la hipertrofia puede conducir a cambios isquémicos, deterioro del llenado diastólico y alteraciones en la geometría ventricular. La **remodelación** es el término que se aplica a la dilatación (aparte de la debida al estiramiento pasivo) y otros cambios estructurales lentos que ocurren en el miocardio estresado. Puede incluir la proliferación de células del tejido conectivo, así como células anormales del miocardio con algunas características bioquímicas de los miocitos fetales. En última instancia, los miocitos en el corazón que falla mueren a un ritmo acelerado a través de la apoptosis, dejando a los miocitos restantes sujetos a un estrés aún mayor.

Fisiopatología del rendimiento cardiaco

El rendimiento cardiaco es una función de cuatro factores principales:

1. **Precarga:** Cuando se representa una medida de la función del ventrículo izquierdo como volumen sistólico o trabajo sistólico en función de la presión de llenado del ventrículo izquierdo o de la longitud de la fibra telediastólica, la curva resultante se denomina **curva de función ventricular izquierda** (véase figura 13-4). La extremidad ascendente (<15 mm Hg de presión de llenado) representa la relación clásica de Frank-Starling descrita en los textos de fisiología. Más allá de aproximadamente 15 mm Hg hay una meseta de rendimiento. Las precargas superiores a 20-25 mm Hg producen congestión pulmonar. Como se indicó con anterioridad, la precarga suele aumentar en la insuficiencia cardiaca debido al aumento del volumen sanguíneo y del tono venoso. Debido a que la curva de función del corazón defectuoso es menor, la meseta se alcanza a valores mucho más bajos de trabajo o gasto. El aumento de la longitud de la fibra o la presión de llenado aumenta la demanda de oxígeno en el miocardio, como se describe en el capítulo 12. La reducción de la presión de llenado es el objetivo de la restricción de la sal y la terapia diurética en la insuficiencia cardiaca. Los fármacos venodilatadores (p. ej., la nitroglicerina) también reducen la precarga al redistribuir la sangre desde el pecho hacia las venas periféricas.
2. **Poscarga:** La poscarga es la resistencia contra la cual el corazón debe bombear sangre y está representada por la impedancia aórtica y la resistencia vascular sistémica. Como se observa en la figura 13-2, a medida que disminuye el gasto cardiaco en la insuficiencia crónica, se produce un aumento reflejo en la resistencia vascular sistémica, mediado en parte por un aumento del flujo simpático y las catecolaminas circulantes y quizá por la activación del sistema renina-angiotensina. La endotelina, un potente péptido vasoconstrictor, también está involucrada. Esto prepara el escenario para el uso de fármacos que reducen el tono arteriolar en la insuficiencia cardiaca.
3. **Contractilidad:** El músculo cardiaco obtenido por biopsia de pacientes con insuficiencia crónica de bajo gasto demuestra una reducción en la contractilidad intrínseca. A medida que la con-

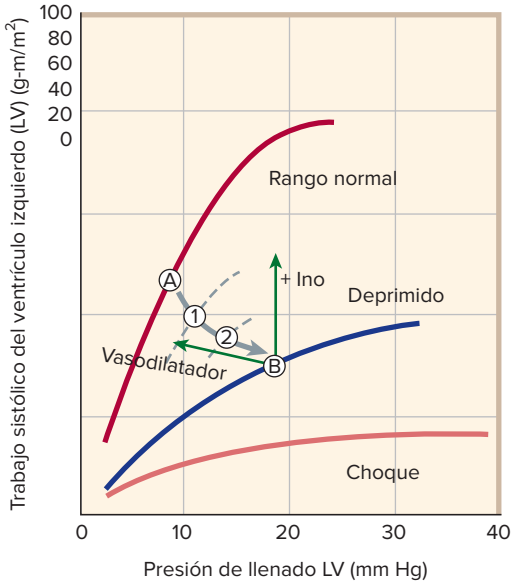


FIGURA 13-4 Relación del funcionamiento del ventrículo izquierdo (LV) con la presión de llenado en pacientes con infarto agudo de miocardio, una causa importante de insuficiencia cardiaca. La línea superior indica el rango para individuos sanos y normales. En un nivel dado de ejercicio, el corazón opera en un punto estable, por ejemplo, el punto A. En la insuficiencia cardiaca, la función se desplaza hacia abajo y hacia la derecha, a través de los puntos 1 y 2, llegando al final al punto B. Un fármaco inotrópico positivo "puro" (+ Ino) movería el punto de operación hacia arriba al aumentar el trabajo de carrera cardiaco. Un vasodilatador (vaso) movería el punto hacia la izquierda reduciendo la presión de llenado. La terapia exitosa por lo general da como resultado ambos efectos. (Adaptada con permiso de Swan HJC, Parmley WW. Congestive heart failure. En: Sodeman WA Jr, Sodeman TM [eds.]. *Pathologic Physiology*. 7a ed. Saunders; 1985. Copyright Elsevier.)

tractilidad disminuye en el corazón, hay una reducción en la velocidad de acortamiento muscular, la tasa de desarrollo de la presión intraventricular (dP/dt) y el volumen sistólico (véase figura 13-4). Sin embargo, el corazón todavía puede por lo regular aumentar en todas estas medidas de contractilidad en respuesta a los fármacos inotrópicos.

4. **Frecuencia cardiaca:** La frecuencia cardiaca es un determinante principal del gasto cardiaco. A medida que la función intrínseca del corazón reduce en la insuficiencia y disminuye el volumen sistólico, un aumento en la frecuencia cardiaca —mediante la activación simpática de los receptores adrenérgicos β— es el primer mecanismo compensatorio que entra en juego para mantener el gasto cardiaco. Sin embargo, la taquicardia limita el tiempo de llenado diastólico y el flujo coronario, lo que promueve aún más la tensión del corazón. Por tanto, los fármacos bradicárdicos pueden beneficiar a los pacientes con alto ritmo cardiaco.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

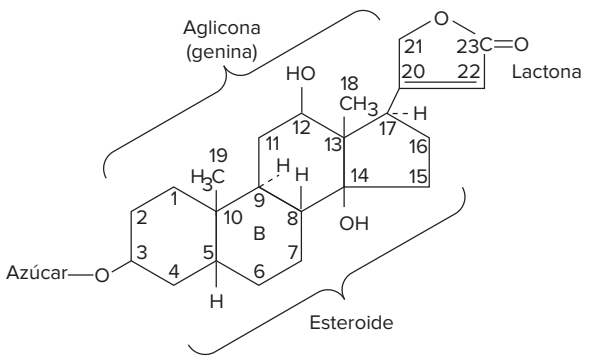
Aunque el digitalis no es el primer fármaco, y nunca ha sido el único, utilizado en la insuficiencia cardiaca, comenzamos nuestra disertación con este grupo porque otros fármacos utilizados en esta afección se analizan con más detalle en otros capítulos.

DIGITALIS

Digitalis es el nombre del género de plantas que proporcionan la mayoría de los **glucósidos cardiacos** útiles en la medicina, por ejemplo, la digoxina. Estas plantas se conocen desde hace miles de años, pero se aplicaron erráticamente y con éxito variable hasta 1785, cuando William Withering, un médico y botánico inglés, publicó una monografía que describía los efectos clínicos de un extracto de la planta dedalera púrpura (*Digitalis purpurea*, principal fuente de estos agentes).

Química

Todos los glucósidos cardiacos, o cardenólidos —de los cuales la **digoxina** es el prototipo— combinan un núcleo esteroideo unido a un anillo de lactona en la posición 17 y una serie de azúcares en el carbono 3 del núcleo. Debido a que carecen de un grupo con facilidad ionizable, su solubilidad no depende del pH. La digoxina se obtiene de *Digitalis lanata*, la dedalera blanca, pero muchas plantas comunes (p. ej., la adelfa, el lirio de los valles, el algodoncillo y otros) contienen glucósidos cardiacos con propiedades similares.



Farmacocinéticas

La digoxina, el único glicósido cardiaco usado en Estados Unidos, es entre 65-80% absorbido después de una administración oral. La absorción de otros glucósidos varía de cero hasta cerca de 100%. Una vez presente en la sangre, todos los glicósidos cardiacos están ampliamente distribuidos en los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC)(CNS, *central nervous system*).

La digoxina no es extensamente metabolizada en humanos, casi dos tercios es excretada sin cambios en los riñones. Su aclaramiento renal es proporcional al aclaramiento de la creatinina, y la semivida es de 30 a 40 horas en pacientes con función renal normal. Las ecuaciones y nomogramas están disponibles para ajustar las dosis de digoxina en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacodinámica

La digoxina tiene múltiples efectos cardiovasculares directos e indirectos, con consecuencias tanto terapéuticas como tóxicas. Además, tiene efectos indeseables en el SNC y el intestino.

A nivel molecular, todos los glucósidos cardiacos útiles en la terapia, **inhiben Na^+/K^+-ATPasa**, el transportador unido a la membrana a menudo llamado **bomba de sodio** (véase figura 13-1). Aunque varias isoformas de esta ATPasa se producen y tienen una sensibilidad variable a los glucósidos cardiacos, están altamente conservadas en la evolución. La inhibición de este transportador en la mayor parte del rango de dosis se ha documentado con amplitud en todos los tejidos estudiados. Es probable que esta acción inhibidora sea en gran parte responsable del efecto terapéutico (inotropía positiva) y de una parte importante de la toxicidad del digitalis. Se han estudiado en el corazón otros efectos a nivel molecular del digitalis y se analizan a continuación. El hecho de que un receptor de glucósidos cardiacos exista en la bomba de sodio ha llevado a algunos investigadores a proponer que debe existir un esteroide endógeno similar al digitalis, tal vez el **ouabaín** o el **marinobufagenin**. Además, se han postulado funciones adicionales de Na^+/K^+-ATPasa, que implican apoptosis, crecimiento y diferenciación celular, inmunidad y metabolismo de carbohidratos. La evidencia indirecta de tal actividad endógena análoga al digitalis se ha deducido a partir de estudios clínicos que muestran algún efecto protector de los anticuerpos de la digoxina en la preeclampsia.

A. Efectos cardiacos

1. *Efectos mecánicos:* Los glucósidos cardiacos aumentan la contracción del sarcómero cardiaco al aumentar la concentración de calcio libre en la vecindad de las proteínas contráctiles durante la sístole. El aumento en la concentración de calcio es el resultado de un proceso de dos pasos: primero, un **aumento de la concentración de sodio intracelular** debido a la inhibición de Na^+/K^+-ATPasa; y, en segundo lugar, una **reducción** relativa **de la expulsión de calcio** de la célula por el translocador de sodio-calcio (NCX en figura 13-1) causado por el aumento de sodio intracelular. El aumento de calcio citoplásmico es secuestrado por SERCA en el SR para su posterior liberación. Se han propuesto otros mecanismos, pero no están bien respaldados.

El resultado neto de la acción de las concentraciones terapéuticas de un glucósido cardiaco es un aumento característico de la contractilidad cardiaca (véase figura 13-5, traza inferior, paneles A y B). En preparaciones de miocardio aisladas, la velocidad de desarrollo de la tensión y de la relajación aumentan, con poco o ningún cambio en el tiempo hasta la tensión máxima. Este efecto ocurre tanto en el miocardio normal como en el deficiente, pero en el pa-

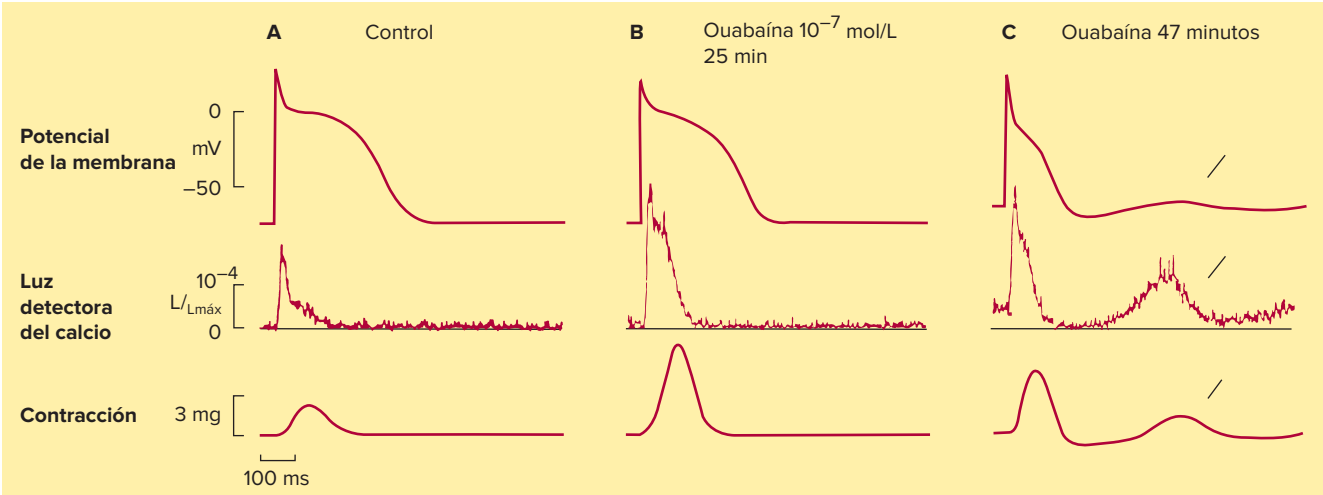


FIGURA 13-5 Efectos de un glucósido cardiaco, la ouabaína, en el tejido cardiaco aislado. El trazado superior muestra los potenciales de acción provocados durante el periodo de control **A**), al principio de la fase "terapéutica" **B**) y más tarde, cuando hay toxicidad presente **C**). El trazado del medio muestra la luz (L) emitida por la proteína de detección de calcio aequorina (relativa al máximo posible, $L_{máx}$) y es aproximadamente proporcional a la concentración de calcio intracelular libre. El trazado inferior registra la tensión provocada por los potenciales de acción. La fase temprana de la acción de la uabaína **B**) muestra un ligero acortamiento del potencial de acción y un marcado aumento en la concentración de calcio intracelular libre y la tensión contráctil. La fase tóxica **C**) se asocia con la despolarización del potencial de reposo, un marcado acortamiento del potencial de acción y la aparición de una despolarización oscilatoria, un incremento de calcio y una contracción (*flechas*). (Información no publicada y amablemente proporcionada por P. Hess y H. Gil Wier.)

ciente intacto, las respuestas se modifican por los reflejos cardiovasculares y la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

2. *Efectos eléctricos:* Los efectos del digitalis en las propiedades eléctricas del corazón son una mezcla de acciones directas y autónomas. Las acciones directas sobre las membranas de las células cardiacas siguen una progresión bien definida: una prolongación temprana y breve del potencial de acción, seguida de un acortamiento (en especial la fase de meseta).

La disminución en la duración del potencial de acción es probablemente el resultado de una mayor conductancia de potasio la cual es causada por el aumento de calcio intracelular (véase capítulo 14). Todos estos efectos pueden observarse a concentraciones terapéuticas en ausencia de toxicidad manifiesta (véase cuadro 13-2).

A concentraciones más altas, el potencial de membrana en reposo se reduce (se hace menos negativo) como resultado de la inhibición de la bomba de sodio y del potasio intracelular reducido. A medida que la toxicidad progresa, aparecen pospotenciales despolarizantes oscilatorios siguiendo potenciales de acción normalmente evocados (véase figura 13-5, panel C). Los pospotenciales (también conocidos como **posdespolarizaciones retardadas**, DAD [*delayed after-depolarizations*]) están asociados con la sobrecarga de las reservas de calcio intracelular y las oscilaciones en la concentración de iones de calcio intracelular libre. Cuando los potenciales posteriores alcanzan el umbral, provocan potenciales de acción (**despolarizaciones prematuras**, "palpitaciones" ectópicas) que están acoplados a los potenciales de acción normales precedentes. Si los pospotenciales posteriores en el sistema de conducción de Purkinje alcanzan regularmente el umbral de esta manera, el bigeminismo se registrará en el electrocardiograma (véase figura 13-6). Con una intoxicación mayor, cada potencial de acción pospotencial evocado por sí mismo provocará un supraumbral de pospotencial y se establecerá una taquicardia autosostenida. Si se favorece su progresión, la taquitarquia se deteriora hacia la fibrilación; en el caso de la fibrilación ventricular, la arritmia puede progresar rápidamente con consecuencias fatales a menos que sea corregida.

Las acciones autonómicas de los glucósidos cardiacos en el corazón involucran tanto al sistema simpático como parasimpático.

CUADRO 13-2 Efectos de la digoxina en las propiedades eléctricas de los tejidos cardiacos

Tejido o variable	Efectos en dosis terapéuticas	Efectos en dosis tóxicas
Nodo sinusal	↓ Ritmo	↓ Ritmo
Músculo atrial	↓ Periodo refractario	↓ Periodo refractario, arritmias
Nodo auriculoventricular	↓ Velocidad de conducción, ↑ periodo refractario	↓ Periodo refractario, arritmias
Sistema de Purkinje, músculo ventricular	Ligero ↓ periodo refractario	Extrasístoles, taquicardia, fibrilación
Electrocardiograma	↑ Intervalo PR, ↓ intervalo QT	Taquicardia, fibrilación, detención en dosis extremadamente altas

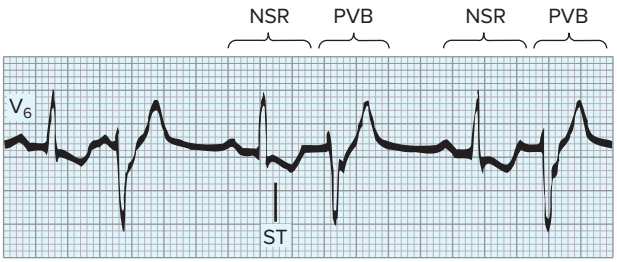


FIGURA 13-6 Registro electrocardiográfico mostrando el bigeminismo inducido por el digitalis. Los complejos NSR marcados son palpitaciones rítmicas de seno normal; una onda T invertida y están presentes segmentos ST deprimidos. Los complejos PVB marcados son latidos ventriculares prematuros y son manifestaciones electrocardiográficas de despolarizaciones evocada por pospotenciales oscilatorios retardados como se muestra en la figura 13-5. (Adaptada, con permiso, de Goldman MJ. *Principles of Clinical Electrocardiography*. 12a. ed. Lange; 1986. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc).

En dosis terapéuticas bajas los efectos parasimpatomiméticos cardioselectivos predominan. De hecho, estos efectos bloqueadores de atropina cuentan para una porción significativa de los primeros efectos eléctricos del digitalis (véase cuadro 13-2). Esta acción involucra la sensibilización de los barorreceptores, la estimulación vagal central, la facilitación de la trasmisión muscarínica en la sinapsis miocítica de las terminaciones nerviosas. Debido a que la inervación colinérgica es mucho más rica en las aurículas, estas acciones afectan la función nodal auriculoventricular y auricular más que la función ventricular o Punkinje. Algunos de los efectos colinomiméticos son útiles en el tratamiento de ciertas arritmias. A niveles tóxicos, el tono simpático es incrementado por el digitalis. Este efecto no es esencial para su toxicidad típica pero sensibiliza el miocardio e intensifica todos los efectos perjudiciales del fármaco.

Las manifestaciones más comunes de toxicidad por el digitalis incluyen ritmo de unión auriculoventricular, depolarizaciones ventriculares prematuras, ritmo bigeminado, taquicardia ventricular y bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Sin embargo, es conocido que el digitalis puede causar virtualmente cualquier arritmia.

B. Efectos en otros órganos

Los glucósidos cardiacos afectan a todos los tejidos excitables, incluidos el músculo liso y el SNC. El tracto gastrointestinal es el sitio más común de toxicidad por el digitalis fuera del corazón. Los efectos incluyen anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Esta toxicidad es causada en parte por los efectos directos en el tracto gastrointestinal y en parte por las acciones del SNC.

Los efectos del SNC incluyen la estimulación de la zona desencadenante vagal y quimiorreceptora. Con menos frecuencia, se observa desorientación y alucinaciones, especialmente en los ancianos, y trastornos visuales. El último efecto puede incluir trastornos en la percepción del color. La ginecomastia es un efecto raro reportado en hombres que toman digitalis.

C. Interacciones con potasio, calcio y magnesio

El potasio y el digitalis interactúan de dos maneras. Primero, inhiben la unión de cada uno a Na^+/K^+-ATPasa; por tanto, la hipercalcemia reduce las acciones inhibidoras de enzimas de los glucósidos cardiacos, mientras que la hipocalcemia facilita estas acciones. En segundo lugar, la hiperpotasemia inhibe el aumento de la automaticidad cardiaca (véase capítulo 14). El K^+ extracelular moderadamente aumentado, por tanto, reduce los efectos tóxicos del digitalis.

El ion de calcio facilita las acciones tóxicas de los glucósidos cardiacos al acelerar la sobrecarga de las reservas de calcio intracelular que parece ser responsable de la automaticidad anormal inducida por el digitalis. Por tanto, la hipercalcemia aumenta el riesgo de una arritmia estimulada por el digitalis. Los efectos del ion de magnesio son opuestos a los del calcio. Estas interacciones requieren una evaluación cuidadosa de los electrólitos séricos en pacientes con arritmias inducidas por el digitalis.

OTROS FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS UTILIZADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Se están haciendo grandes esfuerzos para encontrar agentes inotrópicos positivos más seguros porque los glucósidos cardiacos tienen una ventana terapéutica extremadamente estrecha y pueden no disminuir la mortalidad en la insuficiencia cardiaca crónica.

BIPIRIDINAS

La **milrinona** es un compuesto de bipiridina que inhibe la fosfodiesterasa isozima 3 (PDE-3). Es activo por vía oral y parenteral, pero sólo está disponible en forma parenteral. Tiene una semivida de eliminación de 3-6 horas, con un 10-40% que se excreta en la orina. Se ha retirado un congénere más antiguo, la **inamrinona**, en Estados Unidos.

Farmacodinámica

Las bipiridinas aumentan la contractilidad del miocardio al aumentar el flujo de calcio hacia el interior en el corazón durante el potencial de acción; también pueden alterar los movimientos intracelulares de calcio al influir en la SR. Además, tienen un importante efecto vasodilatador. La inhibición de la fosfodiesterasa da como resultado un aumento en cAMP y el aumento de la contractilidad y la vasodilatación.

La toxicidad de la inamrinona incluye náuseas y vómitos; también se han notificado arritmias, trombocitopenia y cambios en las enzimas hepáticas en un número significativo de pacientes. Como se señaló, este fármaco ha sido retirado. La milrinona parece menos propensa a causar toxicidad en la médula ósea y el hígado, pero causa arritmias. La milrinona ahora se usa sólo por vía intravenosa y en particular para la insuficiencia cardiaca aguda o la exacerbación grave de la insuficiencia cardiaca crónica.

AGENTES RECEPTORES BETA ADRENÉRGICOS

La farmacología general de estos agentes se analiza en el capítulo 9. El agonista β_1 selectivo que se ha utilizado más ampliamente en pacientes con insuficiencia cardiaca es la **dobutamina**. Este fármaco parenteral produce un aumento en el gasto cardiaco junto con una disminución en la presión de llenado ventricular. Se han reportado algunas taquicardias y un aumento en el consumo de oxígeno del miocardio. Por tanto, la posibilidad de producir angina o arritmias en pacientes con enfermedad arterial coronaria es significativa, al igual que la taquifilaxia que acompaña al uso de cualquier estimulante β. La infusión intermitente de la dobutamina puede beneficiar a algunos pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

La dopamina también se ha utilizado en la insuficiencia cardiaca aguda y puede ser particularmente útil si existe la necesidad de aumentar la presión arterial.

FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS EN INVESTIGACIÓN

La **istaroxima** es un derivado de esteroides en investigación que aumenta la contractilidad al inhibir la Na^+/K^+-ATPasa (como los glucósidos cardiacos) pero, además, parece facilitar el secuestro de Ca^{2+} por la SR. Esta última acción puede hacer que el fármaco sea menos arritmogénico que el digitalis.

El levosimendan, un fármaco que sensibiliza el sistema de troponina al calcio, también parece inhibir la fosfodiesterasa y causar cierta vasodilatación además de sus efectos inotrópicos. Algunos ensayos clínicos sugieren que este fármaco puede ser útil en pacientes con insuficiencia cardiaca, y el fármaco ha sido aprobado en algunos países (no en Estados Unidos).

El omecamtiv mecarbil es un agente parenteral en investigación que activa la miosina cardiaca y prolonga la sístole sin aumentar el consumo de oxígeno del corazón. Se ha demostrado que reduce los signos de insuficiencia cardiaca en modelos animales, y un pequeño ensayo clínico de fase 2 inicial en pacientes con insuficiencia cardiaca mostró un aumento del tiempo sistólico y del volumen sistólico y una reducción del ritmo cardiaco y de los volúmenes telesistólico y diastólico. Una extensa prueba en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda fue decepcionante, pero se está llevando a cabo otra en pacientes con insuficiencia crónica.

FÁRMACOS SIN EFECTOS INOTRÓPICOS POSITIVOS UTILIZADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Estos agentes —fármacos no inotrópicos positivos— son los tratamientos de primera línea para la insuficiencia cardiaca crónica. Los fármacos más frecuentemente utilizados son los diuréticos, los inhibidores de la ACE, los antagonistas de los receptores de la angiotensina, los antagonistas de la aldosterona y los bloqueantes beta (véase cuadro 13-1). En la insuficiencia aguda, los diuréticos y los vasodilatadores desempeñan papeles importantes.

DIURÉTICOS

Los diuréticos, en especial la furosemida, son fármacos de elección en la insuficiencia cardiaca y se analizan en detalle en el capítulo 15. Reducen la retención de sal y agua, el edema y los síntomas. No tienen un efecto directo sobre la contractilidad cardiaca; su principal mecanismo de acción en la insuficiencia cardiaca es reducir la presión venosa y la precarga ventricular. La reducción del tamaño cardiaco, que conduce a una mejor eficiencia de la bomba, es de gran importancia en la insuficiencia sistólica. En la insuficiencia cardiaca asociada con la hipertensión, la reducción de la presión arterial también reduce la poscarga. La **espironolactona** y la **eplerenona**, los diuréticos antagonistas de la aldosterona (mineralocorticoides) (véase capítulo 15), tienen el beneficio adicional de disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca grave que también reciben inhibidores de la ACE y otros tratamientos estándar. Un posible mecanismo para este beneficio radica en la acumulación de pruebas de que la aldosterona también puede causar fibrosis miocárdica y vascular y disfunción barorreceptora además de sus efectos renales. La **finerenona** es un antagonista mineralocorticoide de investigación que puede ser menos probable que induzca hipercalcemia.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA, BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA Y AGENTES RELACIONADOS

Los inhibidores de la ACE como el **captopril** se introdujeron en el capítulo 11 y se analizan nuevamente en el capítulo 17. Estos fármacos versátiles reducen la resistencia periférica y, por tanto, disminuyen la poscarga; también reducen la retención de sal y agua (aminorando la secreción de aldosterona) y de esa manera reducen la precarga. La reducción de los niveles de angiotensina tisular también reduce la actividad simpática a través de la disminución de los efectos presinápticos de la angiotensina sobre la liberación de la norepinefrina. Finalmente, estos fármacos reducen la remodelación a largo plazo del corazón y los vasos, un efecto que puede ser responsable de la reducción observada en la mortalidad y la morbilidad (véase "Farmacología clínica").

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina AT_1, como el **losartán** (véanse capítulos 11 y 17), parecen tener efectos beneficiosos similares. En combinación con el sacubitrilo, el valsartán ahora está aprobado para el HFrEF. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina deben considerarse en pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE debido a la tos incesante.

Se descubrió que el **aliskiren**, un inhibidor de la renina aprobado para la hipertensión, no tiene un beneficio definitivo en los ensayos clínicos para la insuficiencia cardiaca.

VASODILATADORES

Los vasodilatadores son efectivos en la insuficiencia cardiaca aguda porque proporcionan una reducción en la precarga (a través de la venodilatación) o una reducción en la poscarga (a través de la dilatación arteriolar) o ambas. Alguna evidencia sugiere que la vasodilatación a largo plazo por la hidralazina y el dinitrato de isosorbida también puede reducir la remodelación dañina del corazón.

Una forma sintética del péptido natriurético cerebral peptídico endógeno (BNP, *brain natriuretic peptide*) está aprobado para su uso en la insuficiencia cardiaca aguda (no crónica) como la **nesiritida**. Este producto recombinante aumenta el cGMP en las células musculares lisas y reduce el tono venoso y arteriolar en preparaciones experimentales. También causa diuresis. Sin embargo, los extensos ensayos con este fármaco no han demostrado una mejoría en la mortalidad o rehospitalizaciones. El péptido tiene una semivida corta de aproximadamente 18 minutos y se administra como una dosis intravenosa en bolo seguida de infusión continua. La hipotensión excesiva es el efecto adverso más común. Los informes de daños renales y muertes importantes han dado lugar a advertencias adicionales con respecto a este agente, y debe usarse con gran precaución. Un enfoque más reciente para la modulación del sistema peptídico natriurético es la inhibición de la enzima endopeptidasa neutra, la neprilisina, la cual es responsable de la degradación de BNP y del péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*), así como de la angiotensina II, la bradiquinina y otros péptidos. El **sacubitrilo** es un profármaco que se metaboliza a un inhibidor activo de la neprilisina más un ARB. Ahora se aprobó una combinación de valsartán más sacubitrilo para utilizar en el HFrEF.

Las concentraciones plasmáticas de BNP *endógeno* aumentan en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca y se correlacionan con la gravedad. La medición del precursor del plasma, el NT-proBNP, es una prueba diagnóstica o pronóstica útil y se ha utilizado como un marcador sustituto en los análisis clínicos.

Los péptidos relacionados incluyen ANP y la urodilatina, un péptido similar producido en el riñón. La **carperitida** y la **ularitida**, respectivamente, son análogos sintéticos en investigación de estos péptidos endógenos y se encuentran en ensayos clínicos (véase capítulo 15). Se ha demostrado que el **bosentán** y el **tezosentán**, inhibidores competitivos de la endotelina de acción oral (véase capítulo 17), tienen algunos beneficios en modelos animales experimentales con insuficiencia cardiaca, pero los resultados de pruebas en humanos han sido desalentadores. El bosentán está aprobado para su uso en la hipertensión pulmonar. Tiene efectos teratogénicos y hepatotóxicos significativos.

Se cree que varios agentes más recientes estabilizan el canal RyR y pueden reducir la fuga de Ca^{2+} del SR. En la actualidad se denominan sólo por números de código (p. ej., TRV027, JTV519, S44121). Esta acción, si se confirma que reduce la rigidez diastólica, sería en especial útil en la insuficiencia diastólica con fracción de eyección preservada.

BLOQUEADORES DE RECEPTORES BETA ADRENÉRGICOS

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica responden favorablemente a ciertos bloqueadores beta a pesar de que estos fármacos pueden precipitar una descompensación aguda de la función cardiaca (véase capítulo 10). Los estudios con el **bisoprolol**, el **carvedilol**, el **metoprolol** y el **nebivolol** mostraron una reducción en la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca severa estable, pero este efecto no se observó con otro bloqueador beta, el bucindolol. Se carece de una comprensión completa de la acción beneficiosa del bloqueo β, pero los mecanismos sugeridos incluyen la atenuación de los efectos adversos de altas concentraciones de catecolaminas (incluida la apoptosis), regulación positiva de los receptores β, disminución de la frecuencia cardiaca y reducción de la remodelación mediante la inhibición de la actividad mitogénica de las catecolaminas.

OTROS FÁRMACOS

Las proteínas neurorreguladoras parecen tener efectos cardiacos y neuronales. Se ha demostrado que la proteína neuregulina GGF2 (el **cimaglermin**) beneficia la función cardiaca en varios modelos animales de insuficiencia cardiaca. Los fármacos utilizados en la diabetes tipo 2 han sido motivo de preocupación debido a la asociación de esta condición con los eventos cardiacos. Por tanto, es interesante que algunos de estos agentes parezcan *beneficiar* a los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes tipo 2. La **liraglutida**, un agonista de GLP-1 (véase capítulo 41), se ha demostrado en algunos estudios que reduce de forma no significativa las muertes por causas cardiovasculares, así como las tasas de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular no mortal y hospitalización por insuficiencia cardiaca. El **empagliflozin**, un inhibidor de SGLT2, también se ha demostrado que reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Los grupos de expertos de Estados Unidos y Europa emiten directrices detalladas (véase "Referencias"). Las pautas del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA, *American College of Cardiology/American Heart Association*) para el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica especifican cuatro etapas en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca (véase cuadro 13-3). Los pacientes en la etapa A están en alto riesgo debido a otra enfermedad, pero no tiene signos o síntomas de insuficiencia cardiaca. Los pacientes en etapa B tienen evidencia de cardiopatía estructural pero no síntomas de insuficiencia cardiaca. Los pacientes en etapa C tienen cardiopatía estructural y síntomas de insuficiencia, y los síntomas responden a la terapia habitual. Los pacientes en estadio C a menudo deben ser hospitalizados por descompensación aguda, y después del alta, a menudo se descompensan de nuevo, lo que requiere rehospitalización. Los pacientes en etapa D tienen insuficiencia cardiaca refractaria a la terapia habitual, y se requieren intervenciones especiales (p. ej.; la terapia de resincronización, trasplante).

CUADRO 13-3 Clasificación y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica

Estado ACC/AHA[1]	Clase[2] NYHA	Descripción	Manejo
A	Preinsuficiencia	Sin síntomas pero con factores de riesgo presentes[3]	Trate la obesidad, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, etc.
B	I	Síntomas con ejercicio intenso	ACEI/ARB, bloquedor β, diurético
C	II/III	Síntomas con ejercicio marcado (clase II) o leve (clase III)	Añadir antagonista de aldosterona, digoxina; CRT, ARNI, hidralazina/nitrato[4]
D	IV	Síntomas severos en reposo	Trasplante, LVAD

[1] Clasificación del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón.

[2] Clasificación de la Asociación Americana de Nueva York.

[3] Los factores de riesgo incluyen hipertensión, infarto del miocardio, diabetes.

[4] Para sectores poblacionales seleccionados, por ejemplo, afroamericanos.

ACC: Colegio Americano de Cardiología; ACEI: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*); AHA: Asociación Americana del Corazón; ARB: bloqueador del receptor de angiotesina; ARNI: inhibidor del receptor de angiotesina más inhibidor de neprilisin; CRT: terapia cardiaca de resincronización (*cardiac resynchronization therapy*); LVAD: mecanismo de asistencia del ventrículo izquierdo (*left ventricular assist device*); NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York (*New York Heart Association*).

CUADRO 13-4 Diferencias entre la insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica

Variable o terapia	Insuficiencia cardiaca sistólica	Insuficiencia cardiaca diastólica
Gasto cardiaco	Disminuido	Disminuido
Fracción de eyección	Disminuido	Normal
Diuréticos	↓ Síntomas; tratamiento de primera línea si presenta edema	Usar con precaución[1]
ACEI	↓ Mortalidad en HF crónica	Puede ayudar a ↓ LVH
ARB	↓ Mortalidad en HF crónica	Puede ser benéficioso
ARNI	↓ Síntomas y NT-proBNP	↓ Síntomas y NT-proBNP
Inhibidores de aldosterona	↓ Mortalidad en HF crónica	Puede ser útil
Bloqueadores β,[2] ivabradina	Bloqueador beta ↓ mortalidad en la insuficiencia cardiaca crónica, la ivabradina reduce las hospitalizaciones	Útil para ↓ HR, ↓ BP
Bloqueadores del canal de calcio	Poco o ningún beneficio[3]	Útil para ↓ HR, ↓ BP
Digoxina	Puede reducir los síntomas	Poca o ninguna función
Nitratos	Puede ser útil en la HF[4] aguda	Uso con precaución[1]
Inhibidores de PDE	Puede ser útil en la HF aguda	Un estudio muy pequeño en la insuficiencia cardiaca crónica fue positivo
Inotropos positivos	↓ Síntomas, hospitalización	No recomendado

[1] Evite una reducción excesiva de las presiones de llenado.

[2] Limitado a ciertos bloqueadores beta (véase texto).

[3] Beneficio, en su caso, puede deberse a la reducción de BP.

[4] Útil combinado con hidralazina en pacientes seleccionados, especialmente afroamericanos.

ACEI: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARB: bloqueador del receptor de angiotensina; ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina más inhibidor de neprilisina; BP: presión arterial (*blood pressure*); HF: insuficiencia cardiaca (*heart failure*); HR: frecuencia cardiaca (*heart rate*); LVH: hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular hypertrophy*); NT-proBNP: péptido natriurético pro-cerebro N-terminal; PDE: fosfodiesterasa (*phosphodiesterase*).

Una vez que se alcanza la etapa C, la gravedad de la insuficiencia cardiaca por lo general se describe de acuerdo con una escala ideada por la Asociación Cardiaca de Nueva York. La insuficiencia de clase I está asociada con la ausencia de limitaciones en las actividades y síntomas comunes que ocurren sólo con un ejercicio mayor que el ordinario. La insuficiencia de clase II se caracteriza por una ligera limitación de las actividades y produce fatiga y palpitaciones con la actividad física ordinaria. La insuficiencia de clase III produce fatiga, dificultad para respirar y taquicardia con actividad física menos que normal, pero sin síntomas en reposo. La insuficiencia de clase IV se asocia con síntomas incluso cuando el paciente está en reposo.

MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Los principales pasos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se describen en los cuadros 13-3 y 13-4. Las actualizaciones de las directrices de ACC/AHA sugieren que el tratamiento de pacientes con alto riesgo (etapas A y B) debe enfocarse en el control de la hipertensión, arritmias, hiperlipidemia y diabetes, si está presente. Una vez que se presentan los síntomas y signos de insuficiencia, se ingresa a la etapa C y se debe iniciar el tratamiento activo de la insuficiencia.

EXTRACCIÓN DE SODIO

La remoción de sodio —por restricción de sal en la dieta y el uso de un diurético— es el pilar principal en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática, en especial si hay edema. El uso de diuréticos se analiza con mayor detalle en el capítulo 15. En caso de insuficiencia muy leve, se puede intentar con un diurético **tiazídico**, pero por lo general se requiere un agente de asa como la **furosemida**. La pérdida de sodio causa una pérdida secundaria de potasio, que es particularmente peligrosa si se le debe administrar digitalis al paciente. La hipocalcemia se puede tratar con suplementos de potasio o mediante la adición de un inhibidor de la ACE o un diurético ahorrador de potasio como la espironolactona. La espironolactona o la eplerenona tal vez deberían considerarse en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o grave, ya que ambos parecen reducir tanto la morbilidad como la mortalidad.

INHIBIDORES DE ACE Y BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

En pacientes con disfunción ventricular izquierda, pero sin edema, un inhibidor de la ACE debe ser el primer fármaco utilizado. Varios estudios relevantes han demostrado claramente que los inhibidores de la ACE son superiores tanto al placebo como a los vasodilatadores y deben considerarse, junto con los diuréticos, como la terapia de primera línea para la insuficiencia cardiaca crónica. Sin embargo, los inhibidores de la ACE no pueden reemplazar a la digoxina en pacientes que ya reciben el glucósido debido a que los pacientes retirados de la digoxina se deterioran mientras reciben tratamiento con un inhibidor de la ACE.

Al reducir la precarga y la poscarga en pacientes asintomáticos, los inhibidores de la ACE (p. ej., el **enalapril**) disminuyen el avance de la dilatación ventricular y, por tanto, ralentizan la espiral descendente de la insuficiencia cardiaca. En consecuencia, los inhibidores de la ACE son beneficiosos en todos los subconjuntos de pacientes —desde aquellos que son asintomáticos hasta aquellos con insuficiencia crónica grave—. Este beneficio se considera un efecto de clase; es decir, todos los inhibidores de la ACE parecen ser efectivos.

Los bloqueadores del receptor AT_1 de angiotensina II (ARB, p. ej., el **losartán**) producen efectos hemodinámicos beneficiosos similares a los de los inhibidores de la ACE. Sin embargo, los grandes ensayos clínicos sugieren que cuando se usan solos, los ARB se

reservan mejor para los pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE (por lo general a causa de la tos). Por el contrario, el valsartán ARB combinado con el inhibidor de la neprilisina sacubitrilo (**entresto**) tiene un beneficio adicional en HFrEF y se recomienda en las guías de 2016.

VASODILATADORES

Los fármacos vasodilatadores se pueden dividir en dilatadores arteriolares selectivos, dilatadores venosos y fármacos con efectos vasodilatadores no selectivos. La elección del agente debe basarse en los signos y síntomas del paciente y las medidas hemodinámicas. Por tanto, en pacientes con altas presiones de llenado en quienes el síntoma principal es la disnea, los dilatadores venosos como los **nitratos** de acción prolongada serán de gran ayuda para reducir las presiones de llenado y los síntomas de congestión pulmonar. En pacientes en quienes la fatiga, debido al bajo gasto del ventrículo izquierdo, es un síntoma primario, un dilatador arteriolar como la **hidralazina** puede ser útil para aumentar el gasto cardiaco. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia crónica severa que responde mal a otra terapia, el problema por lo general involucra presiones de llenado elevadas y un gasto cardiaco reducido. En estas circunstancias, se requiere la dilatación de ambas, arteriolas y venas. Una combinación fija de hidralazina y dinitrato de isosorbida está disponible como dinitrato de isosorbida/hidralazina (**BiDil**, *isosorbide dinitrate/hydralazine*), y en la actualidad se recomienda su uso en afroamericanos.

BLOQUEADORES BETA Y BLOQUEADORES DE CANALES DE IONES

La terapia con bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardiaca se basa en la hipótesis de que la taquicardia excesiva y los efectos adversos de los niveles altos de catecolaminas en el corazón contribuyen al curso descendente de la insuficiencia cardiaca. Los resultados de los ensayos clínicos indican claramente que dicha terapia es beneficiosa si se inicia con precaución a dosis bajas, a pesar de que el bloqueo agudo de los efectos de soporte de las catecolaminas puede empeorar la insuficiencia cardiaca. Se pueden requerir varios meses de terapia antes de notar mejoría; esto por lo general consiste en un ligero aumento de la fracción de eyección, una frecuencia cardiaca más lenta y una reducción de los síntomas. Como se señaló con anterioridad, no todos los bloqueadores β han demostrado ser útiles, pero se ha demostrado que el **bisoprolol**, el **carvedilol**, el **metoprolol** y el **nebivolol** reducen la mortalidad.

En contraste, los fármacos bloqueadores de calcio parecen no tener ningún papel en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca. Sus efectos depresivos en el corazón pueden empeorar la insuficiencia cardiaca. Por otro lado, la disminución de la frecuencia cardiaca con la **ivabradina** (un bloqueador de I_f, véase capítulo 12) puede ser beneficioso.

DIGITALIS

La **digoxina** está indicada en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular. Por lo general, se administra sólo cuando los diuréticos y los inhibidores de la ACE no logran controlar los síntomas. Sólo alrededor de 50% de los pacientes con ritmo sinusal normal (habitualmente aquellos con disfunción sistólica documentada) tendrán alivio de la insuficiencia cardiaca con el digitalis. Si se toma la decisión de usar un glucósido cardiaco, la digoxina es la elegida en la mayoría de los casos (y la única disponible en Estados Unidos). Cuando los síntomas son leves, la carga lenta (digitalización) con 0.125-0.25 mg/d es más segura y tan efectiva como el método rápido (0.5-0.75 mg cada 8 horas para tres dosis, seguido de 0.125-0.25 mg/d).

Determinar el nivel óptimo de efecto del digitalis puede ser difícil. Desafortunadamente, pueden ocurrir efectos tóxicos antes de que se detecten los efectos terapéuticos. La medición de los niveles plasmáticos de la digoxina es útil en pacientes que parecen inusualmente resistentes o sensibles; un nivel de 1 ng/mL o menos es apropiado; pueden requerirse niveles más altos en pacientes con fibrilación auricular.

Debido a que tiene un efecto inotrópico positivo moderado pero persistente, el digitalis puede, en teoría, revertir todos los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca. Aunque el efecto neto del fármaco sobre la mortalidad es mixto, reduce la hospitalización y las muertes por insuficiencia cardiaca progresiva a expensas de un aumento en la muerte súbita. Es importante señalar que la tasa de mortalidad se reduce en pacientes con concentraciones séricas de la digoxina de menos de 0.9 ng/mL pero aumenta en aquellos con niveles de la digoxina superiores a 1.5 ng/mL.

Otros usos clínicos del digitalis

El digitalis es útil en el tratamiento de las arritmias auriculares debido a sus efectos parasimpaticomiméticos cardioselectivos. En el aleteo auricular y la fibrilación, el efecto depresivo del fármaco sobre la conducción auriculoventricular ayuda a controlar una frecuencia ventricular excesivamente alta. El digitalis también se ha utilizado en el control de la taquicardia paroxística auricular y la taquicardia nodal auriculoventricular. En la actualidad, los bloqueadores de los canales de calcio y la adenosina son los preferidos para esta aplicación. La digoxina está explícitamente *contraindicada* en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White más fibrilación auricular (véase capítulo 14).

Toxicidad

A pesar de sus beneficios limitados y peligros reconocidos, el digitalis es aún usado, a menudo de manera inapropiada, y la toxicidad es común. La terapia para la toxicidad que se manifiesta como cambios visuales o trastornos gastrointestinales generalmente no requiere más que reducir la dosis del fármaco. Si hay arritmia cardiaca, puede ser necesaria una terapia más vigorosa. El nivel del digitalis sérico, el nivel de potasio y el electrocardiograma deben controlarse siempre durante el tratamiento de toxicidad significativa del digitalis. Los electrólitos deben ser monitoreados y corregidos si son anormales. Las arritmias inducidas por el digitalis a menudo empeoran con la cardioversión; esta terapia debe reservarse para la fibrilación ventricular si la arritmia es inducida por el mismo.

En la intoxicación grave por digitalis, el potasio sérico ya estará elevado en el momento del diagnóstico (debido a la pérdida de potasio del compartimiento intracelular del músculo esquelético y otros tejidos). La automaticidad generalmente está deprimida, y los agentes antiarrítmicos pueden causar paro cardiaco. El tratamiento puede incluir inserción de un marcapasos cardiaco temporal y administración de anticuerpos digitalis (la **digoxina immune fab**). Estos anticuerpos reconocen glucósidos cardiacos de muchas plantas además de la digoxina. Éstos son extremadamente útiles para revertir la intoxicación severa con la mayoría de los glucósidos. Como se señaló con anterioridad, también pueden ser útiles en la eclampsia y la preeclampsia.

RESINCRONIZACIÓN CARDIACA Y TERAPIA DE MODULACIÓN DE CONTRACTILIDAD CARDIACA

Los pacientes con ritmo sinusal normal y un intervalo QRS ancho, por ejemplo, mayor de 120 ms, tienen sincronización alterada de la contracción ventricular derecha e izquierda. La mala sincronización de la contracción ventricular produce una disminución del gasto cardiaco. Se ha demostrado que la **resincronización**, con estimulación ventricular izquierda o biventricular, reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que ya recibían una terapia médica óptima. Debido a que la causa inmediata de la muerte en la insuficiencia cardiaca severa suele ser una arritmia, por lo general se implanta un desfibrilador biventricular/desfibrilador cardioversor combinado.

La aplicación repetida de una breve corriente eléctrica a través del miocardio durante el intervalo QRS del electrocardiograma da como resultado un aumento de la contractilidad, presumiblemente al aumentar la liberación de Ca^{2+}, en el corazón intacto. Los estudios clínicos preliminares de esta terapia de **modulación de la contractilidad cardiaca** están en curso.

MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTÓLICA

La mayoría de los análisis clínicos se han llevado a cabo en pacientes con disfunción sistólica, por lo que la evidencia con respecto a la superioridad o inferioridad de los fármacos en HFpEF es menos efectiva. La mayoría de las autoridades apoyan el uso de este grupo de fármacos analizados con anterioridad (véase cuadro 13-4) y el estudio SENIORS 2009 sugiere que el bloqueador beta nebivolol es efectivo en la insuficiencia tanto sistólica como diastólica. El control de la hipertensión es en particular importante, la hiperlipidemia debe ser tratada, y la revascularización debe ser considerada si se presenta enfermedad de la arteria coronaria. Los inhibidores ACE y ARB son útiles. La fibrilación auricular en HFpEF, y el control del ritmo es deseable. Incluso, en el ritmo sinusal, la taquicardia limita el tiempo de llenado. Por tanto, los fármacos bradicardiacos, por ejemplo, la ivabradina, pueden ser en particular útiles, al menos en teoría.

MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

La insuficiencia cardiaca aguda ocurre con frecuencia en pacientes con insuficiencia crónica. Tales episodios por lo general se asocian con un mayor esfuerzo, emoción, ingesta excesiva de sal, falta de adherencia al tratamiento médico o aumento de la demanda metabólica ocasionada por fiebre, anemia, etc. Una causa en particular frecuente e importante de insuficiencia aguda —con o sin insuficiencia crónica— es el infarto de miocardio. Las mediciones de presión arterial, gasto cardiaco, índice cardiaco, y la presión capilar son específicamente ventajosos en pacientes con infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca aguda. Los pacientes con infarto agudo de miocardio a menudo se tratan con revascularización de emergencia utilizando angioplastia coronaria y un estent, o un agente trombolítico. Incluso con la revascularización, la insuficiencia aguda puede desarrollarse en tales pacientes.

El tratamiento intravenoso es la regla en la terapia farmacológica de la insuficiencia cardiaca aguda. Entre los diuréticos, la **furosemida** es la utilizada con mayor frecuencia. La **dopamina** o la **dobutamina** son fármacos inotrópicos positivos con inicio rápido y corta duración de acción; son más útiles en pacientes con insuficiencia complicada por hipotensión severa. El **levosimendan** ha sido aprobado para su uso en casos de insuficiencia aguda en Europa, y no se ha demostrado la ausencia de inferioridad contra la dobutamina.

Los vasodilatadores en uso en pacientes con descompensación aguda incluyen el **nitroprusiato**, la **nitroglicerina** y la nesiritida. La reducción de la poscarga a menudo mejora la fracción de eyección, pero no se ha documentado una mejor supervivencia. Un pequeño subconjunto de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda tendrá hiponatremia dilucional, presumiblemente debido al aumento de la actividad vasopresina. Un antagonista del receptor V_{1a} y V_2, el **conivaptán**, está aprobado para el tratamiento parenteral de la hiponatremia euvolémica. Algunos ensayos clínicos han indicado que este fármaco y los antagonistas de V_2 relacionados (el **tolvaptán**) pueden tener un efecto beneficioso en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca aguda e hiponatremia. Sin embargo, los antagonistas de la vasopresina no parecen reducir la mortalidad. Se están realizando ensayos clínicos con el activador de la miosina, el omecamtiv mecarbil.

RESUMEN Fármacos empleados en la insuficiencia cardiaca

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
DIURÉTICOS				
• Furosemida	Diurético de asa: disminuye la reabsorción de NaCl y KCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle en la nefrona (véase capítulo 15)	Excreción incrementada de sal y agua • reduce la precarga y la poscarga cardiaca • reduce el edema pulmonar y periférico	Insuficiencia cardiaca aguda y crónica • hipertensión severa • condiciones edematosas	Oral e IV • duración 2-4 h • *Toxicidad:* hipovolemia, hipocalcemia, hipotensión ortostática, ototoxicidad, alergia a la sulfonamida
• Hidroclorotiazida	Disminuye la reabsorción de NaCl en el túbulo contorneado distal	Igual que la furosemida, pero mucho menos eficaz	Insuficiencia crónica leve • hipertensión leve a moderada • hipercalciuria • no se ha demostrado que reduzca la mortalidad	Oral sólo • duración 10-12 h • *Toxicidad:* hiponatremia, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, • alergia a la sulfonamida
• *Otros tres diuréticos de asa: la bumetanida y la torasemida similar a la furosemida; ácido etacrínico no una sulfonamida*				
• *Muchas otras tiazidas: todas básicamente similares a la hidroclorotiazida, que difieren sólo en farmacocinética*				

(*continúa*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA				
• Espironolactona	Bloquea los receptores de aldosterona citoplasmática en los túbulos colectores de nefronas • posibles efectos en la membrana	Excreción de sal y agua incrementada • reduce la remodelación	Insuficiencia cardiaca crónica • aldosteronismo (cirrosis, tumor adrenal) • hipertensión • se ha demostrado que reduce la mortalidad	Oral • duración 24-72 h (comienzo lento y compensación) • *Toxicidad:* hipercalcemia, acciones antiandrógenas
• *La eplenorona: similar a la espiroractona; efecto antimineralocorticoides más selectivo; acción antiandrógena no significativa; se ha comprobado que reduce la mortalidad*				
ANTAGONISTA DE ANGIOTESINA				
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE): • Captopril	Inhibe ACE • reduce la formación de AII al inhibir la conversión de AI a AII	Dilatación arteriolar y venosa • reduce la secreción de aldosterona • reduce la remodelación cardiaca	Insuficiencia cardiaca crónica • hipertensión • enfermedad renal diabética • se ha demostrado que reduce la mortalidad	Oral • semivida 2-4 h, pero administrada en grandes dosis, por lo que tiene una duración de 12-24 h • *Toxicidad:* tos, hipercalcemia, edema angioneurótico • *Interacciones:* aditivos con otros antagonistas de angiotesina
Bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB): • Losartán	Antagoniza efectos AII en receptores AT_1	Como en los inhibidores ACE	Como los inhibidores ACE • usado en pacientes con intolerancia a los inhibidores ACE • se ha demostrado que reduce la mortalidad	Oral • duración 6-8 h • *Toxicidad:* hipercalcemia; edema angioneurótico • *Interacciones:* aditivo con otros antagonistas de angiotensina
• *Enalapril, muchos otros inhibidores la ACE: como el captopril*				
• *Candesartán, valsartán, muchos otros ARB: como el losartán*				
BLOQUEADORES BETA				
• Carvedilol	Bloquea los receptores β_1 competitivamente (véase capítulo 10)	Disminuye la frecuencia cardiaca • reduce la presión sanguínea • comprende mal otros efectos	Insuficiencia cardiaca crónica: para retrasar la progresión • reducir la mortalidad en la insuficiencia cardiaca moderada y grave • muchas otras indicaciones en el capítulo 10	Oral • duración 10-12 h • *Toxicidad:* broncoespasmo, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, descompensación cardiaca aguda • véase capítulo 10 para otras toxicidades e interacciones
• *Metoprolol, bisoprolol, nebivolol: grupos seleccionados de bloqueadores β que han demostrado reducir la mortalidad por insuficiencia cardiaca*				
GLICÓSIDO CARDIACO				
• Digoxina (otros glucósidos se usan fuera de Estados Unidos)	La inhibición de Na^+/K^+-ATPasa produce una expulsión reducida de Ca^{2+} y un aumento de Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico	Incrementa la contractibilidad cardiaca • efecto cardiaco parasimpaticomimético (ritmo cardiaco sinusal disminuido, conducción auriculoventricular ralentizada)	Insuficiencia cardiaca sintomática crónica • frecuencia ventricular rápida en la fibrilación auricular • no se ha demostrado que reduzca la mortalidad, pero sí reduce la rehospitalización	Oral, parenteral • duración 36-40 h • *Toxicidad:* náuseas, vómitos, diarrea • arritmias cardiacas
VASODILATADORES				
Venodilatadores: • Dinitrato de isosorbide	Libera óxido nítrico (NO) • activa la guanilil ciclasa (véase capítulo 12)	Venodilatación • reduce la precarga y el estiramiento ventricular	Insuficiencia cardiaca aguda y crónica • angina	Oral • duración 4-6 h • *Toxicidad:* hipotensión postural, taquicardia, dolor de cabeza • *Interacciones:* aditivo con otros vasodilatadores y sinérgico con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5
Dilatadores arteriolares: • Hidralazina	Probablemente aumenta la síntesis de NO en el endotelio (véase capítulo 11)	Reduce la presión sanguínea y poscarga • da como resultado un aumento del gasto cardiaco	La hidralazina más los nitratos pueden reducir la mortalidad en los afroamericanos	Oral • duración 8-12 h • *Toxicidad:* taquicardia, retención de líquidos, síndrome similar al lupus

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos empleados en la insuficiencia cardiaca (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
Arteriolar y venodilatador combinados: • Nitroprusiato	Se libera NO espontáneamente • activa la guanilil ciclasa	Vasodilatación marcada • reduce la precarga y la poscarga	Descompensación cardiaca aguda • emergencias hipertensivas (hipertensión maligna)	Sólo IV • duración 1-2 min • *Toxicidad:* hipotensión excesiva, tiocianato y toxicidad por cianuro • *Interacciones:* aditivo con otros vasodilatadores
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS BETA				
• Dobutamina	Agonista selectivo β_1 • incrementa la síntesis de cAMP	Aumenta la contractilidad cardiaca, rendimiento	Insuficiencia cardiaca descompensada aguda	Sólo IV • duración unos minutos • *Toxicidad:* arritmias • *Interacciones:* aditivo con otros simpatomiméticos
• Dopamina	Agonista del receptor de dopamina • dosis más altas activan β y α receptores adrenérgicos	Incrementa el flujo sanguíneo renal • dosis mayores incrementan el gasto cardiaco y la presión sanguínea	Insuficiencia cardiaca aguda descompensada • choque	Sólo IV • duración unos minutos • *Toxicidad:* arritmias • *Interacciones:* aditivo con simpaticomiméticos
BIPIRIDINAS				
• Milrinona	Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 3 • disminuye la descomposición de cAMP	Vasodilatador; menor resistencia vascular periférica • también aumenta la contractilidad cardiaca	Insuficiencia cardiaca descompensada aguda • *aumenta* la mortalidad en la insuficiencia crónica	Sólo IV • duración 3-6 h • *Toxicidad:* arritmias • *Interacciones:* aditivo con otros agentes arritmogénicos
PÉPTIDO NATRIURÉTICO				
• Nesiritida	Activa los receptores de BNP, aumenta cGMP	Vasodilatación • diuresis	Insuficiencia aguda descompensada • no se ha demostrado que reduzca la mortalidad	Sólo IV • duración 18 min • *Toxicidad:* daño renal, hipotensión, puede *aumentar* la mortalidad
INHIBIDOR DE NEPRILISINA				
• Sacubitrilo (usado sólo en combinación con valsartán [ARNI])	Inhibe la neprilisina, reduciendo así la descomposición de ANP y BNP; valsartán inhibe la acción de la angiotensina en sus receptores	Vasodilatador	Insuficiencia crónica • la combinación reduce la mortalidad y las rehospitalizaciones	Oral • duración 12 h • utilizado sólo en combinación con ARB • *Toxicidad:* hipotensión, angioedema

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
DIURÉTICOS	
	(Véase capítulo 15)
DIGITALIS	
Digoxina	Genérico, Lanoxina, Lanoxicap
ANTICUERPOS DE DIGITALIS	
Digoxina inmune fab (ovino)	Digibind, DigiFab
SIMPATOMIMÉTICOS UTILIZADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA	
Dobutamina	DOBUTamina
Dopamina	Genérico, intropina
INHIBIDORES ENZIMÁTICOS CONVERTIDORES DE ANGIOTENSINA	
Benazeprilo	Genérico, Lotensin
Captopril	Genérico, Capoten
Enalapril	Genérico, Vasotec, Vasotec I.V.
Fosinoprilo	Genérico, Monopril
Lisinoprilo	Genérico, Prinivil, Zestril
Moexiprilo	Univasc
Perindopril	Aceon
Quinaprilo	Genérico, Accupril
Ramiprilo	Genérico, Altace
Trandolaprilo	Genérico, Mavik
BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA	
Candesartán	Atacand
Eprosartán	Genérico, Teveten
Irbesartán	Genérico, Avapro
Losartán	Genérico, Cozaar
Olmesartán	Benicar
Telmisartán	Genérico, Micardis
Valsartán	Diovan
BLOQUEADORES BETA	
Bisoprolol	Genérico, Zebeta
Carvedilol	Genérico, Coreg
Metoprolol	Genérico, Lopressor, Toprol XL
Nebivolol	Bystolic
ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA	
Eplerenona	Genérico, Inspra
Espironolactona	Genérico, Aldactone

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
OTROS FÁRMACOS Y COMBINACIONES	
Bosentán	Tracleer
Hidralazina	Genérico
Hidralazina más dinitrato de isosorbida	BiDil
Dinitrato de isosorbida	Genérico, Isordil
Ivabradina	Corlanor
Milrinona	Genérico, Primacor
Nesiritida	Natrecor
Sacubitrilo más valsartán	Entresto

REFERENCIAS

Ahmed A, *et al*. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol* 2009;103:82.

Borlaug BA, Colucci WS. Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. Disponible en: UpToDate, 2016. http://www.UpToDate.com.

Bourge RC, *et al*. Digoxin reduces 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic systolic heart failure. *Am J Med* 2013;126:701.

Braunwald E. Heart failure. *J Am Coll Cardiol HF: Heart Failure* 2013;1:1.

Cleland JCF, *et al*. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539.

Cleland JCF, *et al*. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: A double blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:676.

Colucci WS. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Disponible en: UpToDate, 2016. http://www.UpToDate.com.

Colucci WS. Treatment of acute decompensated heart failure. Components of therapy. Disponible en: UpToDate, 2016. http://www.UpToDate.com.

Elkayam U, *et al*. Vasodilators in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36:S95.

Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE, *et al*. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:43.

George M, *et al*. Novel drug targets in clinical development for heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:765.

Givertz MM, *et al*. Acute decompensated heart failure: Update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail* 2013;19:371.

Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: Current agents and future directions. *Eur Heart J* 2011;32:1838.

Lam GK, *et al*. Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: A secondary analysis of the DEEP Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:119.

Lingrel JB. The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabain-binding site of the Na, K-ATPase. *Annu Rev Physiol* 2010;72:395.

Lother A, Hein L. Pharmacology of heart failure: From basic science to novel therapies. *Pharmacol Ther* 2016;166:136.

Malik FI, *et al*. Cardiac myosin activation: A potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011;331:1439.

Marso SP, *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311.

Papi L, *et al*. Unexpected double lethal oleander poisoning. *Am J Forensic Med Pathol* 2012;33:93.

Parry TJ, *et al*. Effects of neuregulin GGF2 (cimaglermin alfa) dose and treatment frequency on left ventricular function in rats following myocardial infarction. *Eur J Pharmacol* 2017;796:76.

Ponikowski P, *et al*. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:2129.

Pöss J, Link M, Böhm M, *et al*. Pharmacological treatment of acute heart failure: Current treatment and new targets. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:499.

Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;375:1868.

Seed A, *et al*. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1120.

Taur Y, Frishman WH. The cardiac ryanodine receptor (RyR2) and its role in heart disease. *Cardiol Rev* 2005;13:142.

Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE, *et al*. Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;36:S66.

Tran HA, Lin F, Greenberg BH, *et al*. Potential new drug treatments for congestive heart failure. *Exp Opin Invest Drugs* 2016;25:811.

Van Veldhuisen DJ, *et al*. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. Data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150.

Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD, *et al*. First in class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2013:94:445.

Yancy CW, *et al*. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476.

Yancy CW, *et al*. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128:1810.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El paciente tiene insuficiencia cardiaca sistólica con fracción de eyección disminuida, tal vez secundaria a la hipertensión. Su insuficiencia cardiaca debe ser tratada primero, seguida por el control de la hipertensión. El paciente fue tratado en un inicio con un diurético (la furosemida, 40 mg dos veces al día). Con esta terapia tuvo menos trastornos respiratorios por actividad física y pudo mantenerse acostado sin disnea. Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) fue incorporado al tratamiento (el enalapril, 20 mg dos veces al día), y a lo largo de las siguientes dos semanas continuó sintiéndose mejor. Debido a la falta de aire con actividad física se añadió digoxina 0.25 mg/d con una modesta mejoría en la tolerancia al ejercicio físico. La tensión arterial se estabilizó en 150/90 mm Hg, y el paciente será educado sobre la relación que existe entre hipertensión y la insuficiencia cardiaca y la importancia que tiene mantener un control adecuado de la presión arterial. Será considerada la introducción cuidadosa de un bloqueador β (el metropolol). Los lípidos en sangre, que en estos momentos se encuentran en el rango normal, serán monitoreados.

CAPÍTULO

14 Agentes utilizados en arritmias cardiacas

Robert D. Harvey, PhD
y Augustus O. Grant, MD, PhD*

CASO DE ESTUDIO

Una profesora jubilada de 69 años se presenta con un historial de palpitaciones de un mes, falta de aire intermitente y fatiga. Ella tiene antecedentes patológicos personales de hipertensión. Un electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) muestra fibrilación auricular con una respuesta ventricular de 122 latidos/min (bpm) y signos de hipertrofia ventricular izquierda. Ella tiene terapia de anticoagulación con warfarina y comenzó con metoprolol de liberación sostenida, 50 mg/d. Después de siete días, su ritmo revierte a ritmo sinusal normal espontáneamente. Sin embargo, durante el mes siguiente, ella sigue teniendo palpitaciones intermitentes y fatiga. Los registros continuos del ECG durante un periodo de 48 horas documentan paroxismos de fibrilación auricular con frecuencias cardiacas de 88-114 bpm. Un ecocardiograma muestra una fracción de eyección ventricular izquierda de 38% (normal ≥60%) sin una anomalía localizada del movimiento de la pared. En esta etapa, ¿comenzaría el tratamiento con un fármaco antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal normal? De ser así, ¿qué fármaco elegiría?

Las arritmias cardiacas son un problema común en la práctica clínica, las cuales ocurren hasta en un 25% de los pacientes tratados con digitálicos, 50% de los pacientes anestesiados y más de 80% de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Las arritmias pueden requerir tratamiento porque los ritmos que son demasiado rápidos, demasiado lentos o asincrónicos pueden reducir el gasto cardiaco. Algunas arritmias pueden conducir a alteraciones más graves o incluso letales del ritmo; por ejemplo, las despolarizaciones ventriculares prematuras tempranas pueden llevar a la fibrilación ventricular. En tales pacientes, los medicamentos antiarrítmicos pueden salvar sus vidas. Por otro lado, los peligros de los fármacos antiarrítmicos, y en particular el hecho de que pueden *precipitar* arritmias letales en algunos pacientes, han llevado a una reevaluación de sus riesgos y beneficios relativos. En general, el tratamiento de las arritmias asintomáticas o mínimamente sintomáticas debe evitarse por este motivo.

Las arritmias se pueden tratar con los fármacos que se analizan en este capítulo y con terapias no farmacológicas como marcapasos, cardioversión, ablación con catéter y cirugía. Este capítulo describe la farmacología de los medicamentos que suprimen las arritmias mediante una acción directa sobre la membrana de la célula cardiaca. Se discuten brevemente otros modos de terapia (véase cuadro: "Terapia no farmacológica de las arritmias cardiacas", más adelante en este capítulo).

ELECTROFISIOLOGÍA DEL RITMO CARDIACO NORMAL

El impulso eléctrico que desencadena una contracción cardiaca normal se origina a intervalos regulares en el nódulo sinoauricular (SA, *sinoatrial*) (figura 14-1), generalmente a una frecuencia de 60-100 bpm. Este impulso se propaga rápidamente a través de las aurículas y entra en el nodo auriculoventricular (AV, *atrioventricular*), que normalmente es la única vía de conducción entre las aurículas y los ventrículos. La conducción a través del nodo AV es lenta, requiriendo aproximadamente 0.15 segundos. (Este retraso proporciona tiempo para que la contracción auricular impulse la sangre hacia los ventrículos.) El impulso se propaga luego por el sistema His-Purkinje e invade todas las partes de los ventrículos, comenzando con la superficie endocárdica cerca del ápex y terminando con la superficie epicárdica en la base del corazón. La activación del miocardio ventricular en su totalidad se completa en menos de 0.1 segundo. Como resultado, la contracción ventricular es sincrónica y hemodinámicamente efectiva. *Las arritmias representan una actividad eléctrica que se desvía de lo descrito anteriormente como resultado de una anomalía en el inicio del impulso y/o la propagación del impulso*.

* Los autores agradecen a Joseph R. Hume, PhD, por sus contribuciones a las ediciones previas.

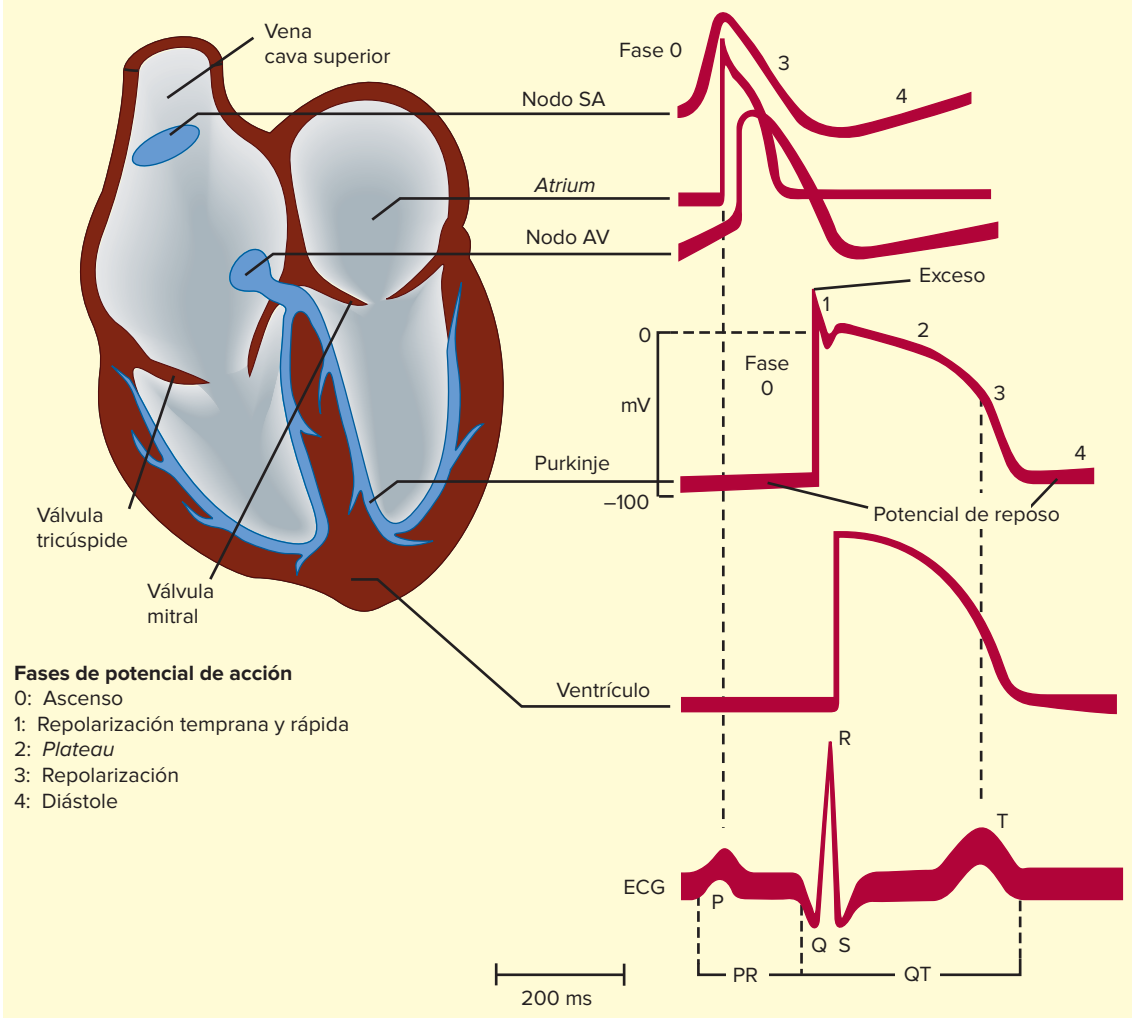


FIGURA 14-1 Representación esquemática del corazón y de la actividad eléctrica cardiaca normal (registros intracelulares de las áreas indicadas y electrocardiograma [ECG]). El nodo sinoauricular (SA), el nodo auriculoventricular (AV) y las células de Purkinje muestran la actividad del marcapasos (despolarización de fase 4). El ECG es la manifestación, a través de la superficie corporal, de las ondas de despolarización y repolarización del corazón. La onda P se genera por la despolarización auricular, el QRS por la despolarización del músculo ventricular y la onda T por la repolarización ventricular. Por tanto, el intervalo PR es una medida del tiempo de conducción desde la aurícula hasta el ventrículo, y la duración del QRS indica el tiempo requerido para que se activen todas las células ventriculares (es decir, el tiempo de conducción intraventricular). El intervalo QT refleja la duración del potencial de acción ventricular.

Bases iónicas de la actividad eléctrica de la membrana

La excitabilidad eléctrica de las células cardiacas es una función de la distribución desigual de iones a través de la membrana plasmática, principalmente sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) y cloruro (Cl^-) y de la permeabilidad relativa de la membrana a cada ion. Los gradientes son generados por mecanismos de transporte que mueven estos iones a través de la membrana contra sus gradientes de concentración. El más importante de estos mecanismos de transporte es la Na^+/K^+-ATPasa, o bomba de sodio, descrita en el capítulo 13. Es responsable de mantener baja la concentración de sodio intracelular y alta la concentración de potasio intracelular en relación con sus respectivas concentraciones extracelulares. Otros mecanismos de transporte mantienen los gradientes de calcio y cloruro.

Como resultado de la distribución desigual, cuando la membrana se vuelve permeable a un ion dado, ese ion tiende a moverse hacia abajo en su gradiente de concentración. Sin embargo, debido a que están cargados por naturaleza, el movimiento de los iones también se ve afectado por las diferencias en la carga eléctrica a través de la membrana, o el potencial transmembrana. La diferencia de potencial que es suficiente para compensar o equilibrar el gradiente de concentración de un ion es llamada **potencial de equilibrio** (E_{ion}) para ese ion, y para un catión monovalente a temperatura fisiológica se puede calcular mediante una versión modificada de la **ecuación de Nernst**:

$$E_{ion} = 61 \times \log\left(\frac{C_e}{C_i}\right)$$

donde C_e y C_i son las concentraciones de iones extracelulares e intracelulares, respectivamente. Por tanto, el movimiento de un ion a

través de la membrana de una célula es una función de la diferencia entre el potencial transmembrana y el potencial de equilibrio. Esto también se conoce como el "gradiente electroquímico" o la "fuerza impulsora".

La permeabilidad relativa de la membrana a diferentes iones determina el potencial transmembrana. Sin embargo, los iones que contribuyen a esta diferencia de potencial son incapaces de difundirse libremente a través de la membrana lipídica de una célula. Su permeabilidad se basa en canales acuosos (proteínas específicas que forman poros). Los canales de iones que se cree que contribuyen a los potenciales de acción cardiaca se ilustran en la figura 14-2. La mayoría de los canales son relativamente específicos de iones, y la corriente generada por el flujo de iones a través de ellos está controlada por "compuertas" (porciones flexibles de las cadenas peptídicas que forman las proteínas del canal). Se cree que los canales de sodio, calcio y potasio tienen dos tipos de compuertas: una que abre o activa el canal y otra que lo cierra o inactiva. Para la mayoría de los canales responsables del potencial de acción cardiaco, el movimiento de estas compuertas se controla mediante cambios de voltaje a través de la membrana celular; es decir, son sensibles al voltaje. Sin embargo, ciertos canales están regulados en mayor medida por ligandos que por el voltaje. Además, la actividad de muchos canales iónicos regulados por voltaje puede ser modulada por una variedad de otros factores, que incluyen concentraciones de iones permeables, actividad metabólica tisular y vías de señalización de segundos mensajeros.

Las bombas e intercambiadores que contribuyen indirectamente al potencial de membrana mediante la creación de gradientes de iones (como se discutió anteriormente) también pueden contribuir directamente debido a la corriente que generan por medio del intercambio desigual de iones cargados a través de la membrana. Dichos transportadores se denominan "electrogénicos". Un ejemplo importante es el intercambiador de sodio-calcio (NCX). A través de casi todo el potencial de acción cardiaco, este intercambiador acopla el movimiento de un ion de calcio fuera de la célula por cada tres iones de sodio que se mueven, generando así una red interior o una corriente despolarizante. Aunque esta corriente es típicamente pequeña durante la diástole, cuando los niveles de calcio intracelular son bajos, la liberación espontánea de calcio de sitios de almacenamiento intracelulares puede generar una corriente despolarizante que contribuye a la actividad del marcapasos así como a eventos arritmogénicos llamados despolarizaciones posteriores tardías (véase más adelante).

La membrana celular activa

En las células auriculares y ventriculares, el potencial de membrana diastólica (fase 4) es típicamente muy estable. Esto se debe a que está dominado por una permeabilidad o conductancia de potasio

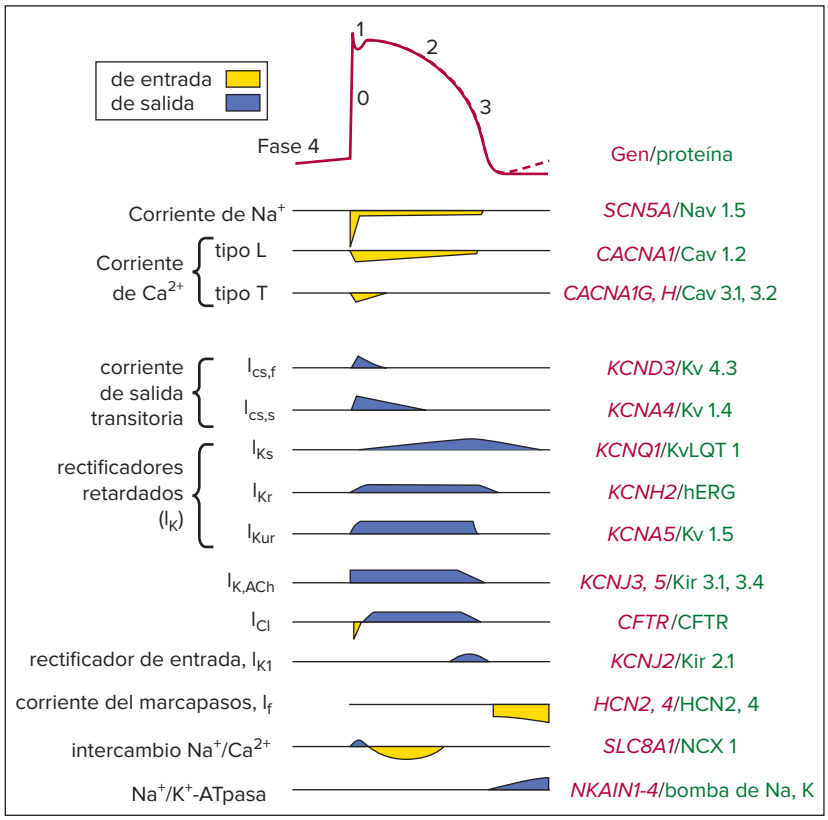


FIGURA 14-2 Diagrama esquemático de los cambios de permeabilidad iónica y los procesos de transporte que ocurren durante un potencial de acción y el periodo diastólico siguiente. El amarillo indica las corrientes de membrana internas (despolarización); el azul indica las corrientes de membrana externas (repolarización). Se han identificado múltiples subtipos de corrientes de potasio y de calcio, con diferentes sensibilidades al bloqueo de fármacos. El lado derecho de la figura enumera los genes y las proteínas responsables de cada tipo de canal o transportador.

como resultado de la actividad de los canales que generan una corriente de entrada rectificadora de potasio (I_{K1}). Esto mantiene el potencial de membrana cerca del potencial de equilibrio de potasio, E_K (aproximadamente –90 mV cuando K_e = 5 mmol/L y K_i = 150 mmol/L). También explica por qué pequeños cambios en la concentración de potasio extracelular tienen efectos significativos sobre el potencial de membrana en reposo de estas células. Por ejemplo, el aumento del potasio extracelular cambia el potencial de equilibrio en una dirección positiva, causando la despolarización del potencial de membrana en reposo. Sin embargo, es importante señalar que el potasio es único ya que los cambios en la concentración extracelular también pueden afectar la permeabilidad de los canales de potasio, lo que puede producir algunos efectos no intuitivos (véase recuadro: "Efectos del potasio").

El ascenso (fase 0) del potencial de acción se debe a la corriente de sodio interna (I_{Na}). Desde un punto de vista funcional, el comportamiento de los canales responsables de esta corriente se puede describir en términos de tres estados (figura 14-3). Actualmente se reconoce que estos estados en realidad representan diferentes conformaciones de la proteína del canal. La despolarización de la membrana por un impulso que se propaga desde las células adyacentes da como resultado la apertura de las puertas de activación (*m*) de los canales de sodio (figura 14-3, centro), y la permeabilidad al sodio aumenta notablemente. El sodio extracelular es capaz de difundirse por su gradiente electroquímico en la célula, lo que hace que el potencial de membrana se mueva muy rápidamente hacia el potencial de equilibrio de sodio, E_{Na} (alrededor de +70 mV cuando Na_e = 140 mmol/L y Na_i = 10 mmol/L). Como resultado, la velocidad máxima de ascenso del potencial de acción es muy rápida. Esta intensa afluencia de sodio es muy breve porque la apertura de las puertas *m* después de la despolarización es seguida inmediatamente por el cierre de las puertas *h* y la inactivación de estos canales (figura 14-3, derecha). Esta inactivación contribuye a la fase de

Efectos del potasio

Los cambios en el potasio sérico pueden tener profundos efectos sobre la actividad eléctrica del corazón. Un aumento en el potasio sérico, o ***hipercalcemia***, puede despolarizar el potencial de membrana en reposo debido a cambios en E_K. Si la despolarización es lo suficientemente grande, puede inactivar los canales de sodio, lo que provoca un aumento de la duración del periodo refractario y una propagación de impulso más lenta. Por el contrario, una disminución en el potasio sérico, o ***hipocalcemia***, puede hiperpolarizar el potencial de membrana en reposo. Esto puede conducir a un aumento en la actividad del marcapasos debido a una mayor activación de los canales de marcapasos, especialmente en marcapasos latentes (p. ej., células de Purkinje), que son más sensibles a los cambios en el potasio sérico que las células de marcapasos normales.

Si sólo se tiene en cuenta lo que sucede con el *gradiente electroquímico* de potasio, los cambios en el potasio sérico también pueden producir efectos que parecen algo paradójicos, especialmente en lo que se refiere a la duración del potencial de acción. Esto se debe a que los cambios en el potasio sérico también afectan la *conductancia* del potasio (el aumento del potasio aumenta la conductancia, la disminución del potasio disminuye la conductancia), y este efecto a menudo predomina. Como resultado, la ***hipercalcemia*** puede reducir la duración del potencial de acción y la ***hipocalcemia*** puede prolongar la duración del potencial de acción. Este efecto del potasio probablemente contribuye al aumento observado en la sensibilidad a los agentes antiarrítmicos bloqueadores del canal de potasio (quinidina o sotalol) durante la hipopotasemia, lo que resulta en una prolongación acentuada del potencial de acción y una tendencia a causar arritmia *torsade des pointes*.

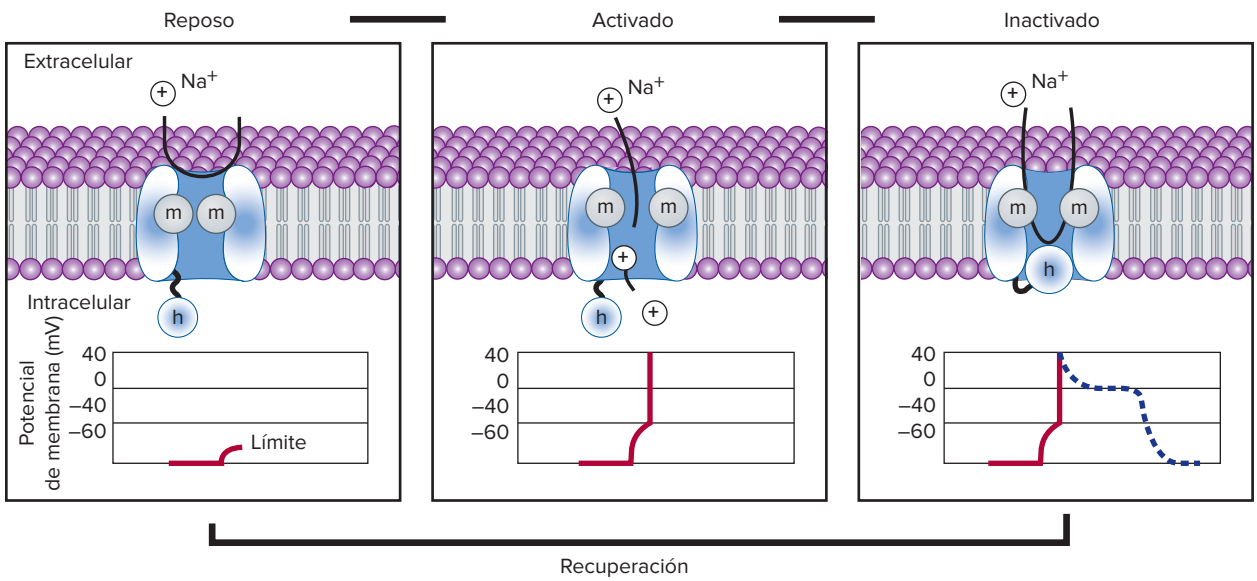


FIGURA 14-3 Una representación esquemática de canales de Na^+ que circulan a través de diferentes estados conformacionales durante el potencial de acción cardiaco. Las transiciones entre los estados de reposo, activado e inactivado dependen del potencial y el tiempo de la membrana. La puerta de activación se muestra como *m* y la puerta de inactivación como *h*. Los potenciales típicos para cada estado se muestran debajo de cada esquema de canal como una función del tiempo. La línea de puntos indica la parte del potencial de acción durante la cual la mayoría de los canales de Na^+ están total o parcialmente inactivados y no se encuentran disponibles para la reactivación.

repolarización temprana del potencial de acción (fase 1). En algunos miocitos cardiacos, la fase 1 también se debe a un breve aumento en la permeabilidad del potasio debido a la actividad de los canales que generan corrientes de salida transitorias.

Aunque una pequeña fracción de los canales de sodio activados durante el ascenso puede permanecer abierta hasta las últimas fases del potencial de acción, la despolarización sostenida durante el *plateau* (fase 2) se debe principalmente a la actividad de los canales de calcio. Debido a que el potencial de equilibrio para el calcio, al igual que el del sodio, es muy positivo, estos canales generan una corriente interior despolarizante. Los canales cardiacos de calcio se activan e inactivan de una manera que resulta similar a la de los canales de sodio, pero en el caso del tipo más común de canal de calcio (el tipo "L"), las transiciones ocurren más lentamente y en potenciales más positivos. Después de la activación, estos canales finalmente se inactivan y la permeabilidad al potasio comienza a aumentar, lo que lleva a la repolarización final (fase 3) del potencial de acción. Dos tipos de canales de potasio son particularmente importantes en la repolarización de fase 3. Generan lo que se conoce como activación rápida (I_{Kr}) y activación lenta (I_{Ks}) de las corrientes de potasio del rectificador retardado. La repolarización, especialmente al final de la fase 3, también se ve favorecida por los canales de potasio rectificadores de entrada que son responsables del potencial de membrana en reposo.

Resulta notable que otras corrientes de potasio de tipo rectificador retardado también desempeñan papeles importantes en la repolarización de ciertos tipos de células cardiacas. Por ejemplo, la corriente rectificadora retardada de potasio de activación ultrarrápida (I_{Kur}) es particularmente importante en la repolarización del potencial de acción auricular. El potencial de membrana en reposo y la repolarización de los miocitos auriculares también se ven afectados por los canales de potasio que están bloqueados por el neurotransmisor parasimpático acetilcolina.

Las células de Purkinje son similares a las células auriculares y ventriculares porque generan un potencial de acción con un ascenso rápido debido a la actividad de los canales de sodio. Sin embargo, a diferencia de las células auriculares y ventriculares, el potencial de membrana durante la fase 4 exhibe una despolarización espontánea. Esto se debe a la presencia de canales de marcapasos que generan una corriente de entrada de marcapasos despolarizante. Esto a veces se denomina corriente "funny" (I_f), porque los canales implicados tienen la propiedad inusual de ser activados por la hiperpolarización de la membrana. En algunas circunstancias, las células de Purkinje pueden actuar como marcapasos para el corazón mediante la despolarización espontánea e iniciando un potencial de acción que luego se propaga a través del miocardio ventricular. Sin embargo, en condiciones normales, el potencial de acción en las células de Purkinje se desencadena por impulsos que se originan en el nodo SA y se conducen a estas células a través del nodo AV.

La actividad de marcapasos en el nódulo SA se debe también a la despolarización espontánea durante la fase 4 del potencial de acción (figura 14-1). Esta despolarización diastólica está mediada en parte por la actividad de los canales de marcapasos. También se cree que se debe a la corriente de entrada neta generada por el intercambiador de sodio-calcio, que se activa por la liberación espontánea de calcio de los sitios de almacenamiento intracelular. A diferencia del potencial de acción en las células de Purkinje, la despolarización espontánea en el nódulo SA desencadena el ascenso de un potencial de acción que se debe principalmente a un aumento de la permeabilidad al calcio, no al sodio. Debido a que los canales de calcio involucrados se abren o se activan lentamente, la velocidad máxima de ascenso del potencial de acción en las células del nodo SA es relativamente lenta. La repolarización ocurre cuando los canales de calcio se cierran posteriormente debido a la inactivación y se abren los canales de potasio de tipo rectificador retardado.

Un proceso similar está involucrado en la generación de potenciales de acción en el nodo AV. Aunque el ritmo intrínseco de despolarización diastólica espontánea en el nodo AV es típicamente más rápido que el de las células de Purkinje, todavía es más lento que el ritmo de despolarización en el nodo SA. Por tanto, los potenciales de acción en el nodo AV normalmente se desencadenan por impulsos que se originan en el nodo SA y se conducen al nodo AV a través de las aurículas. Es importante reconocer que la velocidad de ascenso potencial es un determinante clave de la velocidad de conducción del impulso. Debido a que el ascenso del potencial de acción en las células del nodo AV está mediada por los canales de calcio, que se abren o se activan con relativa lentitud, la conducción del impulso a través del nodo AV es lenta. Esto contribuye al retraso entre la contracción auricular y ventricular.

La actividad eléctrica en los nodos SA y AV está significativamente influenciada por el sistema nervioso autónomo (véase capítulo 6). La activación simpática de los adrenorreceptores β acelera la actividad del marcapasos en el nodo SA y la propagación de impulsos a través del nodo AV mejorando la actividad del marcapasos y del canal de calcio, respectivamente. Por el contrario, la activación parasimpática de los receptores muscarínicos disminuye la actividad del marcapasos y la velocidad de conducción al inhibir la actividad de estos canales, así como al aumentar la conductancia del potasio al activar los canales de potasio activados con acetilcolina.

El efecto del potencial de membrana sobre la excitabilidad

Un factor clave en la fisiopatología de las arritmias y las acciones de los agentes antiarrítmicos es la relación entre el potencial de membrana y el efecto que tiene en los canales iónicos responsables de la excitabilidad de la célula. Durante el *plateau* de potenciales de acción de células auriculares, ventriculares o de Purkinje, la mayoría de los canales de sodio se inactivan, haciendo que la célula sea refractaria o inexcitable. Tras la repolarización, tiene lugar la recuperación de la inactivación (en la terminología de la figura 14-3, las puertas *h* vuelven a abrirse), haciendo que los canales estén nuevamente disponibles para la excitación. Éste es un proceso dependiente del tiempo y el voltaje. El tiempo real requerido para que suficientes canales de sodio se recuperen de la inactivación con el fin de que se pueda generar una nueva respuesta propagada se llama **periodo refractario**. La recuperación completa de la excitabilidad no ocurre generalmente hasta que se completa la repolarización del potencial de acción. Por tanto, la refractariedad o excitabilidad puede verse afectada por factores que alteran la duración del potencial de acción o el potencial de membrana en reposo. Esta relación también puede verse significativamente afectada por ciertas clases de agentes antiarrítmicos. Un ejemplo son los fármacos que bloquean los canales de sodio. Éstos pueden reducir el grado y la velocidad de recuperación de la inactivación (figura 14-4). Los cambios en la refractariedad causados por la recuperación alterada de la inactivación o la duración alterada del potencial de acción pueden ser importantes en la génesis o supresión de ciertas arritmias. Una reducción en el número de canales de sodio disponibles pue-

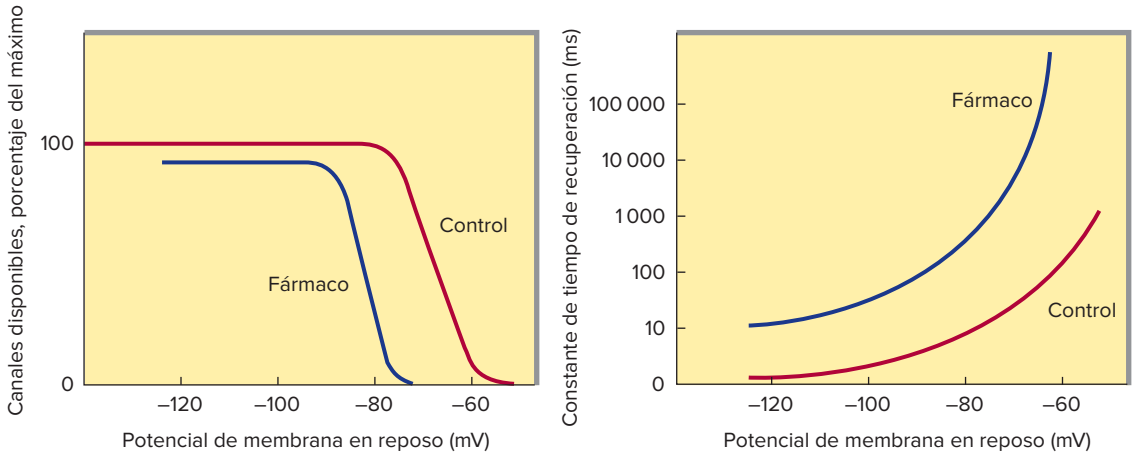


FIGURA 14-4 Dependencia de la función del canal de sodio en el potencial de membrana que precede al estímulo. **Izquierda:** la fracción de canales de sodio disponibles para su apertura en respuesta a un estímulo está determinada por el potencial de membrana que precede inmediatamente al estímulo. La disminución en la fracción disponible cuando el potencial de reposo se despolariza en ausencia de un fármaco (curva de control) es consecuencia del cierre dependiente de voltaje de las puertas *h* en los canales. La curva etiquetada como *fármaco* ilustra el efecto de un medicamento antiarrítmico anestésico local típico. La mayoría de los canales de sodio se inactivan durante el *plateau* del potencial de acción. **Derecha:** La constante de tiempo para la recuperación de la inactivación después de la repolarización también depende del potencial de reposo. En ausencia de fármaco, la recuperación se produce en menos de 10 ms con potenciales de reposo normales (−85 a −95 mV). Las células despolarizadas se recuperan más lentamente (observe la escala logarítmica). En presencia de un fármaco bloqueador de los canales de sodio, la constante de tiempo de recuperación aumenta, pero el incremento es mucho mayor en los potenciales despolarizados que en los más negativos.

de reducir la excitabilidad. En algunos casos, puede ocurrir que la célula sea totalmente refractaria o inexcitable. En otros casos, puede haber una reducción en la permeabilidad máxima de sodio. Esto puede reducir la velocidad máxima de ascenso del potencial de acción, lo que a su vez reducirá la velocidad de conducción del potencial de acción.

En células como las que se encuentran en los nodos SA y AV, donde la excitabilidad está determinada por la disponibilidad de canales de calcio, la excitabilidad es más sensible a los fármacos que bloquean estos canales. Como resultado, los bloqueadores de los canales de calcio pueden disminuir la actividad del marcapasos en el nodo SA, así como la velocidad de conducción en el nodo AV.

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS

Muchos factores pueden precipitar o exacerbar las arritmias: isquemia, hipoxia, acidosis o alcalosis, anomalías electrolíticas, exposición excesiva a catecolaminas, influencias autonómicas, toxicidad de los fármacos (p. ej., digitálicos o fármacos antiarrítmicos), sobreestiramiento de fibras cardiacas y la presencia de cicatrices o de tejido afectado. Sin embargo, todas las arritmias son el resultado de 1) alteraciones en la formación de impulsos y/o 2) alteraciones en la conducción de impulsos.

Alteraciones de la formación de impulsos

La actividad de marcapasos está regulada tanto por la actividad simpática como parasimpática (véase más arriba). Por tanto, los factores que antagonizan o potencian estos efectos pueden alterar la formación de un impulso normal, produciendo bradicardia o taquicardia. También se ha descubierto que las mutaciones genéticas alteran la actividad de marcapasos normal.

Bajo ciertas circunstancias, la actividad anormal puede ser generada por marcapasos latentes, células que muestran despolarización de fase 4 lenta incluso bajo condiciones normales (p. ej., células de Purkinje). Tales células son propensas en particular a la actividad de marcapasos acelerada, especialmente bajo condiciones como hipocalcemia. Las anomalías en la formación de impulsos

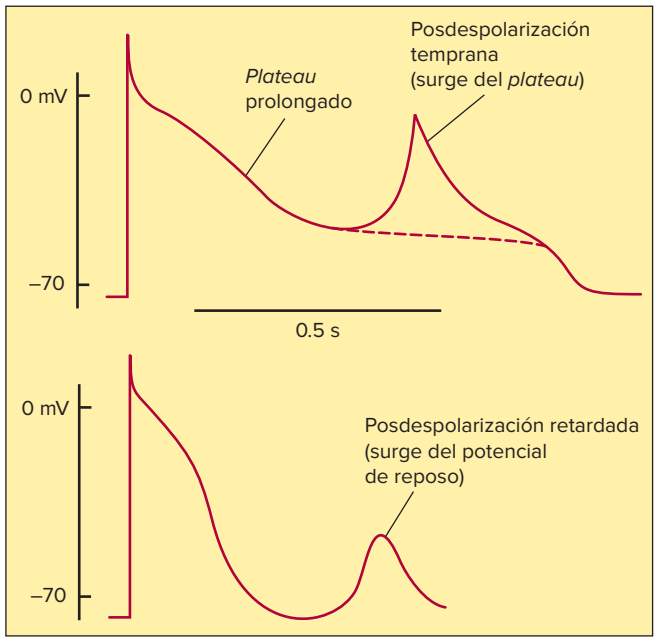


FIGURA 14-5 Dos formas de actividad anormal, posdespolarizaciones temprana (**arriba**) y tardía (**abajo**). En ambos casos, las despolarizaciones anormales surgen durante o después de un potencial de acción normalmente provocado. Por tanto, se les conoce a menudo como automaticidad "activada"; es decir, requieren un potencial de acción normal para su iniciación.

Bases moleculares y genéticas de las arritmias cardiacas

Es posible definir actualmente la base molecular de varias arritmias cardiacas congénitas y adquiridas. El mejor ejemplo es la taquicardia ventricular polimórfica conocida como *torsade des pointes* (figura 14-8), la cual se asocia con la prolongación del intervalo QT (especialmente al inicio de la taquicardia), el síncope y la muerte súbita. Esto representa la prolongación del potencial de acción de al menos algunas células ventriculares (figura 14-1). El efecto puede, en teoría, atribuirse a una mayor corriente de entrada (ganancia de función) o a una disminución de la corriente de salida (pérdida de función) durante el *plateau* del potencial de acción. Se cree que la prolongación del potencial de acción genera posdespolarizaciones tempranas (figura 14-5) que desencadenan *torsade des pointes*.

Estudios genéticos moleculares recientes han identificado hasta 300 mutaciones diferentes en al menos ocho genes de canales iónicos que producen el síndrome congénito de QT largo (LQT) (cuadro 14-1). Las mutaciones de pérdida de función en los genes del canal de potasio (*HERG*, *KCNE2*, *KCNQ1*, *KCNE1* y *KCNJ2*) producen una disminución de la corriente de salida del *plateau*, mientras que las mutaciones de ganancia de función en el gen del canal de sodio (*SCN5A*) o del canal de calcio (*CACNA1c*) causan aumentos en la corriente de entrada del *plateau*.

Actualmente, la identificación de los mecanismos moleculares precisos que subyacen a varias formas de los síndromes LQT plantea la posibilidad de que se desarrollen terapias específicas para personas con anomalías moleculares definidas. De hecho, los informes preliminares sugieren que el bloqueador de canales de sodio mexiletina puede corregir las manifestaciones clínicas del subtipo 3 de LQT congénito, mientras que los bloqueadores beta se han utilizado para prevenir las arritmias desencadenadas por la estimulación simpática en pacientes con LQT de subtipo 1.

La base molecular de algunas otras arritmias cardiacas congénitas asociadas con la muerte súbita también se ha identificado recientemente. Se han registrado al menos tres formas de síndrome de QT corto que están relacionadas con mutaciones de ganancia de función en diferentes genes de canales de potasio (*KCNH2*, *KCNQ1* y *KCNJ2*). La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, una enfermedad que se caracteriza por un síncope inducido por estrés o emoción, puede ser causada por mutaciones en al menos dos genes diferentes (*hRyR2* y *CASQ2*) de proteínas expresadas en el retículo sarcoplásmico que controlan la homeostasis del calcio intracelular. Las mutaciones en dos genes de canales iónicos diferentes (*HCN4* y *SCN5A*) se han relacionado con formas congénitas del síndrome del seno enfermo. Varias formas del síndrome de Brugada, que se caracteriza por fibrilación ventricular asociada con elevación persistente del segmento ST y trastorno de conducción cardiaca progresiva (PCCD, *progressive cardiac conduction disorder*), el cual se caracteriza por una conducción alterada en el sistema His-Purkinje y bloqueo del haz derecho o izquierdo que conduce al bloqueo AV, se han relacionado con mutaciones de pérdida de función en el gen del canal de sodio (*SCN5A*). Al menos una forma de fibrilación auricular familiar es causada por una mutación de ganancia de función en un gen de canal de potasio (*KCNQ1*).

también pueden ser el resultado de despolarizaciones posteriores (figura 14-5). Éstos pueden ser o bien **posdespolarizaciones tempranas** (**EADs**, *early afterdepolarizations*), que ocurren durante la fase 3 del potencial de acción, o **posdespolarizaciones tardías** (**DADs**, *delayed afterdepolarizations*), que ocurren durante la fase 4. Las EAD suelen desencadenarse por factores que prolongan la duración del potencial de acción. Cuando esta prolongación ocurre en las células ventriculares, hay a menudo un aumento correspondiente en el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Tal efecto puede ser causado por mutaciones genéticas asociadas con el síndrome de QT largo (LQT, *long QT syndrome*) congénito (véase recuadro: "Bases moleculares y genéticas de las arritmias cardiacas"). Una cantidad de fármacos (agentes antiarrítmicos y no antiarrítmicos) puede producir síndrome de LQT "adquirido" o inducido por fármacos, el cual se debe típicamente a un bloqueo de los canales rectificadores retardados de potasio de activación rápida. Muchas formas de síndrome de LQT son exacerbadas por otros factores que prolongan la duración del potencial de acción, incluyendo la hipocalcemia y las frecuencias cardiacas *lentas*. Las DAD, por otro lado, ocurren a menudo cuando hay una acumulación excesiva de calcio intracelular (véase capítulo 13), especialmente a frecuencias cardiacas *rápidas*. Se cree que son responsables de las arritmias asociadas con la toxicidad de los digitálicos, el exceso de estimulación de las catecolaminas y la cardiopatía isquémica.

Alteraciones de la conducción de impulsos

La forma más común de alteración de la conducción afecta al nodo AV, causando varios grados de **bloqueo cardiaco**. El resultado puede ser una simple ralentización de la propagación de impulsos a través del nodo AV, la cual se refleja en un aumento en el intervalo PR del ECG. En el extremo, el resultado puede ser un bloqueo cardiaco completo, en el que no se conducen impulsos desde las aurículas hasta los ventrículos. En esta situación, la actividad ventricular se genera mediante un marcapasos latente, como una célula de Purkinje. Debido a que el nodo AV se encuentra típicamente bajo la influencia tónica del sistema nervioso parasimpático, que ralentiza la conducción, el bloqueo AV puede aliviarse a veces con agentes antimuscarínicos como la atropina.

Una forma grave de anomalía de conducción implica una **reentrada** (también conocida como "movimiento en círculo"). En esta situación, un impulso vuelve a entrar y excita áreas del corazón más de una vez. La ruta del impulso de reentrada puede limitarse a áreas muy pequeñas, como dentro o cerca del nodo AV o donde una fibra de Purkinje hace contacto con la pared ventricular (figura 14-6), o puede involucrar grandes porciones de las aurículas o ventrículos. Algunas formas de reentrada están estrictamente determinadas anatómicamente. Por ejemplo, en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, el circuito de reentrada consiste en tejido auricular, nodo AV, tejido ventricular y una conexión AV accesoria (haz de Kent, un *bypass*). Dependiendo de la cantidad de viajes circulares que un impulso de reentrada hace a través de la vía antes de desaparecer, la arritmia puede manifestarse como uno o algunos latidos adicionales o como una taquicardia sostenida. Los impulsos circulantes también pueden emitir "impulsos hija" que pueden extenderse al resto del corazón. En casos como la fibrilación auricular o ventricular, múltiples circuitos de reentrada pueden vagar a través del corazón en caminos aparentemente aleatorios, lo que provoca la pérdida de la contracción sincronizada.

Un ejemplo de cómo puede ocurrir la reentrada se ilustra en la figura 14-6. En este contexto, hay tres elementos clave: 1) El prime-

CUADRO 14-1 Bases moleculares y genéticas de algunas arritmias cardiacas

Tipo	Cromosoma involucrado	Gen defectuoso	Canal de iones o proteínas afectadas	Resultado
LQT-1	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	LF
LQT-2	7	*KCNH2 (HERG)*	I_{Kr}	LF
LQT-3	3	*SCN5A*	I_{Na}	GF
LQT-4	4	Ankyrin-B[1]		LF
LQT-5	21	*KCNE1 (minK)*	I_{Ks}	LF
LQT-6	21	*KCNE2 (MiRP1)*	I_{Kr}	LF
LQT-7[2]	17	*KCNJ2*	I_{Kir}	LF
LQT-8[3]	12	*C ACNA1c*	I_{Ca}	GF
SQT-1	7	*KCNH2*	I_{Kr}	GF
SQT-2	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	GF
SQT-3	17	*KCNJ2*	I_{Kir}	GF
CPVT-1[4]	1	*hRyR2*	Receptor rianodina	GF
CPVT-2	1	*CASQ2*	Calsequestrina	LF
Síndrome de seno enfermo	15 o 13	*HCN4 or SCN5A*[5]		LF
Síndrome de Brugada	3	*SCN5A*	I_{Na}	LF
PCCD	3	*SCN5A*	I_{Na}	LF
Fibrilación auricular familiar	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	GF

[1] Las anquirinas son proteínas intracelulares que se asocian con una variedad de proteínas de transporte que incluyen canales de Na^+, Na^+/K^+-ATPasa, Na^+, intercambio de Ca^{2+} y canales de liberación de Ca^{2+}.

[2] También conocido como síndrome de Andersen.

[3] También conocido como síndrome de Timothy; disfunción multiorgánica, incluyendo el autismo.

[4] CPVT (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*): taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; las mutaciones en el canal de liberación de Ca^{2+} de rianodina intracelular o en la proteína reguladora de Ca^{2+}, calsequestrina, pueden dar como resultado una mayor pérdida de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico o una mayor liberación de Ca^{2+} durante la estimulación adrenérgica, lo que provoca una arritmogénesis desencadenada.

[5] *HCN4* codifica una corriente de marcapasos en células nodales sinoauriculares; las mutaciones en el gen del canal de sodio (*SCN5A*) causan defectos de conducción.

GF (*gain of function*): ganancia de función; LF (*loss of function*): pérdida de función; LQT: síndrome de QT largo; PCCD: trastorno de conducción cardiaca progresiva; SQT (*short QT syndrome*): síndrome de QT corto.

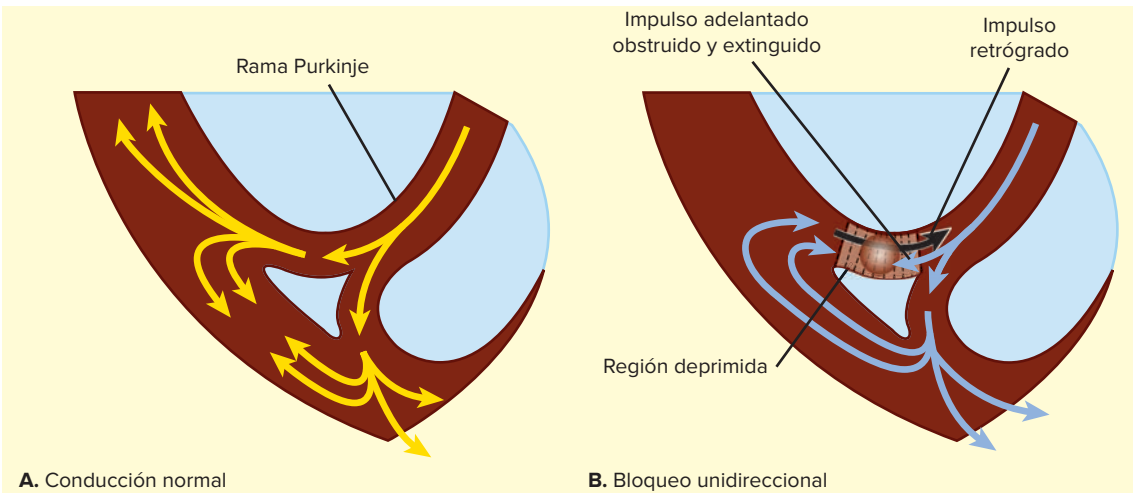


FIGURA 14-6 Diagrama esquemático de un circuito de reentrada que podría ocurrir en pequeñas ramas de bifurcación del sistema de Purkinje donde éstas ingresan a la pared ventricular. **A:** Normalmente, la excitación eléctrica se ramifica alrededor del circuito, se transmite a las ramas ventriculares y se extingue en el otro extremo del circuito debido a la colisión de impulsos. **B:** Se desarrolla un área de bloqueo unidireccional en una de las ramas, que impide la transmisión anterógrada de impulsos en el sitio del bloqueo, pero el impulso retrógrado puede propagarse a través del sitio de bloqueo si el impulso encuentra tejido excitable; es decir, el periodo refractario es más corto que el tiempo de conducción. Este impulso reexcita el tejido que había atravesado previamente y se establece una arritmia de reentrada.

ro es un obstáculo (anatómico o fisiológico) para la conducción homogénea de impulsos, estableciendo así un circuito alrededor del cual se puede propagar el frente de onda reentrante. 2) El segundo elemento es un bloqueo unidireccional en algún punto del circuito. Es decir, algo ha ocurrido de tal manera que un impulso que llega al sitio encuentra inicialmente tejido refractario. Esto puede ocurrir en condiciones como la isquemia, la cual causa un aumento en el potasio extracelular que despolariza parcialmente el potencial de membrana en reposo, ralentizando la recuperación del canal de sodio de la inactivación y prolongando el periodo refractario en la zona afectada. 3) Finalmente, el tiempo de conducción alrededor del circuito debe ser lo suficientemente largo para que cuando el impulso regrese al sitio después de viajar alrededor del obstáculo, el tejido ya no sea refractario. En otras palabras, el tiempo de conducción alrededor del circuito debe exceder la duración efectiva del periodo refractario en el área de bloqueo unidireccional. En las figuras 14-7 y 14-8 se muestran ECG representativos de arritmias importantes.

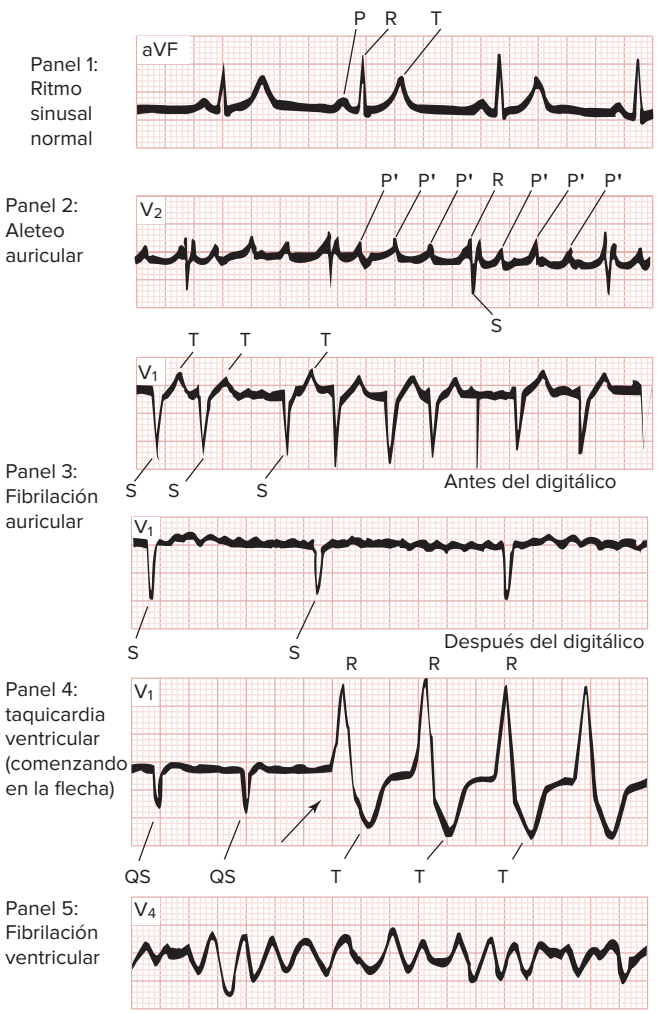


FIGURA 14-7 Electrocardiogramas del ritmo sinusal normal y algunas arritmias comunes. Las deflexiones principales (P, Q, R, S y T) están marcadas en cada registro electrocardiográfico excepto en el panel 5, en el que la actividad eléctrica está completamente desorganizada y ninguna de estas deflexiones es reconocible. (Adaptada con permiso de Goldman MJ. *Principles of Clinical Electrocardiography*. 11th ed. McGraw-Hill; 1982. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

El bloqueo unidireccional puede ser causado por la prolongación de la duración del periodo refractario debido a la depresión de la actividad del canal de sodio en las células auriculares, ventriculares y de Purkinje. En el nodo AV, también puede ser el resultado de una actividad deprimida del canal de calcio. Los fármacos que eliminan la reentrada pueden hacerlo al reducir aún más la excitabilidad cuando bloquean los canales de sodio (figura 14-4) o de calcio, convirtiendo así un área de bloqueo unidireccional en un bloqueo bidireccional. Los fármacos que bloquean la repolarización de las corrientes de potasio también pueden ser eficaces para convertir una región de bloqueo unidireccional en bloqueo bidireccional al prolongar la duración del potencial de acción y, por tanto, aumentar la duración del periodo refractario.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Mecanismos de acción

Las arritmias son causadas por una actividad anormal del marcapasos o una propagación anormal de los impulsos. Por tanto, el objetivo de la terapia de las arritmias es reducir la actividad del marcapasos ectópico y modificar la conducción o refractariedad en los circuitos de reentrada para desactivar el movimiento circular. Los principales mecanismos farmacológicos actualmente disponibles para lograr estos objetivos son 1) bloqueo de los canales de sodio, 2) bloqueo de los efectos autonómicos simpáticos en el corazón, 3) prolongación del periodo refractario efectivo y 4) bloqueo de los canales de calcio.

Los fármacos antiarrítmicos disminuyen más la automaticidad de los marcapasos ectópicos que la del nodo SA. También reducen la conducción y la excitabilidad y aumentan el periodo refractario en mayor medida en el tejido despolarizado que en el tejido normalmente polarizado. Esto se logra principalmente al bloquear selectivamente los canales de sodio o calcio de las células despolarizadas (figura 14-9). Los fármacos bloqueadores de canales terapéuticamente útiles se unen fácilmente a canales activados (es decir, durante la fase 0) o a canales inactivados (es decir, durante la fase 2) pero se unen débilmente o no se unen a los canales en reposo. Por tanto, estos medicamentos bloquean la actividad eléctrica cuando hay una taquicardia rápida (muchas activaciones e inactivaciones de los canales por unidad de tiempo) o cuando hay una pérdida significativa del potencial de reposo (muchos canales inactivados durante el reposo). Este tipo de acción farmacológica se describe a menudo como **dependiente del uso** o **dependiente del estado**; es decir, los canales que se utilizan con frecuencia o que están inactivos son más susceptibles de bloquearse. Los canales en las células normales que se bloquean con un fármaco durante los ciclos normales de activación-inactivación perderán rápidamente el fármaco de los receptores durante la parte de reposo del ciclo (figura 14-9). Los canales en el miocardio que están crónicamente despolarizados (es decir, tiene un potencial de reposo más positivo que −75 mV) se recuperan del bloqueo muy lentamente, si es que lo hacen (véase también panel derecho, figura 14-4).

En las células con automaticidad anormal, la mayoría de estos fármacos reducen la pendiente de la fase 4 al bloquear los canales de sodio o de calcio, reduciendo así la relación de permeabilidad de sodio (o calcio) a la permeabilidad de potasio. Como resultado, el potencial de membrana durante la fase 4 se estabiliza más cerca del

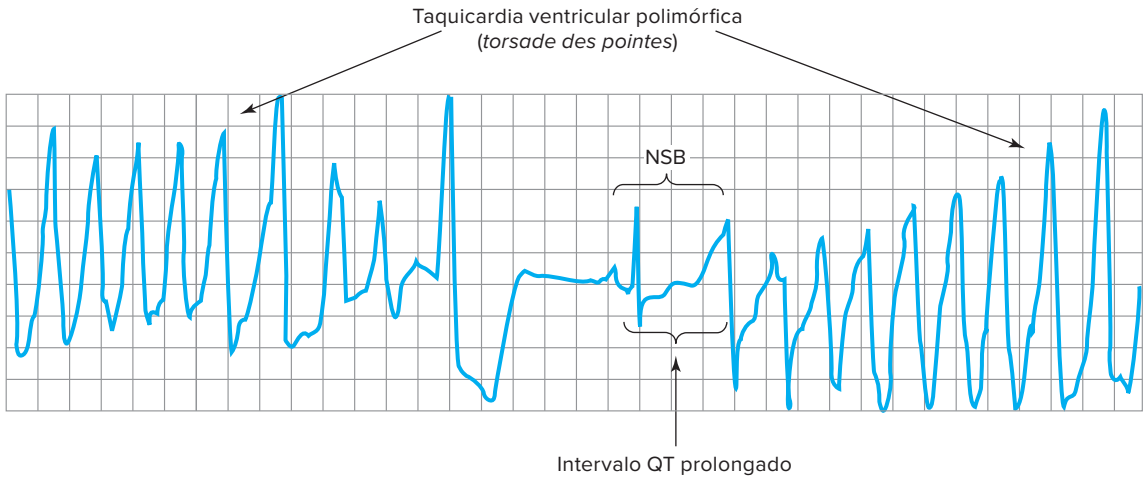


FIGURA 14-8 Electrocardiograma de un paciente con síndrome de QT prolongado durante dos episodios de *torsade des pointes*. La taquicardia ventricular polimórfica se observa al inicio de este trazado y se detiene espontáneamente en el medio del panel. A continuación, se produce un único latido sinusal normal (NSB, *normal sinus beat*) con un intervalo QT extremadamente prolongado, que se completa inmediatamente con otro episodio de taquicardia ventricular de tipo *torsade*. Los síntomas habituales incluyen mareos o pérdida transitoria de la conciencia. (Reproducida con permiso de *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th edition. McGraw-Hill; 2007. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

potencial de equilibrio de potasio. Además, algunos agentes pueden aumentar el umbral (hacerlo más positivo). Los fármacos bloqueadores del adrenorreceptor β reducen indirectamente la pendiente de la fase 4 al bloquear la acción cronotrópica positiva de la noradrenalina en el corazón.

En las arritmias de reentrada, que dependen de una conducción críticamente deprimida, la mayoría de los agentes antiarrítmicos ralentizan la conducción mediante uno o ambos mecanismos: 1) reducción en el número de canales desbloqueados disponibles en el estado de equilibrio, lo que reduce las corrientes excitatorias a un nivel inferior requerido para la propagación (figura 14-4, izquierda); y 2) prolongación del tiempo de recuperación de los canales que aún pueden alcanzar el estado de reposo y disponible, lo que aumenta el periodo refractario efectivo (figura 14-4, derecha). Como resultado, las extrasístoles tempranas no pueden propagarse en absoluto; los impulsos posteriores se propagan más lentamente y están sujetos al bloqueo de conducción bidireccional.

Mediante estos mecanismos, los fármacos antiarrítmicos pueden suprimir la automaticidad ectópica y la conducción anómala que se produce en las células despolarizadas, lo que las hace eléctricamente inactivas, al tiempo que afectan mínimamente a la actividad eléctrica en las partes normalmente polarizadas del corazón. Sin embargo, a medida que aumenta la dosificación, estos agentes también disminuyen la conducción en el tejido normal, provocando eventualmente arritmias *inducidas por fármacos*. Además, una concentración de fármaco que es terapéutica (antiarrítmica) en las circunstancias iniciales del tratamiento puede volverse "proarrítmica" (arritmogénica) durante los ritmos cardiacos rápidos (más desarrollo del bloqueo), la acidosis (recuperación más lenta del bloqueo en la mayoría de los fármacos), la hipercalcemia o la isquemia.

AGENTES ANTIARRÍTMICOS ESPECÍFICOS

El esquema más ampliamente utilizado para la clasificación de acciones antiarrítmicas de fármacos reconoce cuatro clases:

1. La acción de la clase 1 es el bloqueo de canales de sodio. Las subclases de esta acción reflejan los efectos sobre la duración del potencial de acción (APD, *action potential duration*) y la cinética del bloqueo de los canales de sodio. Los fármacos con acción de clase 1A prolongan la APD y se disocian del canal con una cinética intermedia; los fármacos con acción de clase 1B acortan la APD en algunos tejidos del corazón y se disocian del canal con una cinética rápida; y los medicamentos con acción clase 1C tienen efectos mínimos sobre la APD y se disocian del canal con una cinética lenta.
2. La acción de clase 2 es simpaticolítica. Los medicamentos con esta acción reducen la actividad adrenérgica beta en el corazón.
3. La acción de clase 3 se manifiesta como una prolongación de la APD. La mayoría de los medicamentos con esta acción bloquean el componente rápido de la corriente retardada rectificadora de potasio, I_{Kr}.
4. La acción de clase 4 es el bloqueo de la corriente cardiaca de calcio. Esta acción ralentiza la conducción en las regiones donde la acción ascendente del potencial de acción depende del calcio, por ejemplo, los nodos SA y AV.

Un medicamento dado puede tener múltiples clases de acción según lo indicado por su membrana y los efectos del ECG (cuadros 14-2 y 14-3). Por ejemplo, la amiodarona comparte las cuatro clases de acción. Sobre los fármacos se discute generalmente de acuerdo con la clase de acción predominante. Ciertos agentes antiarrítmicos, por ejemplo, adenosina y magnesio, no encajan fácilmente en este esquema y se describen por separado.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE SODIO (CLASE 1)

Los medicamentos con acción anestésica local bloquean los canales de sodio y reducen la corriente de sodio, I_{Na}. Son el grupo más antiguo de fármacos antiarrítmicos y aún se usan ampliamente.

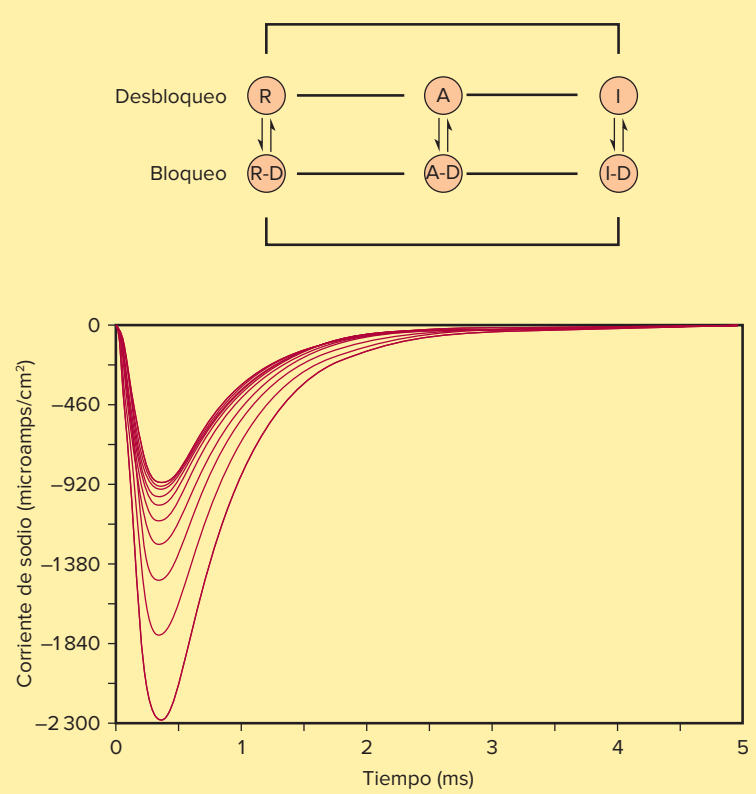
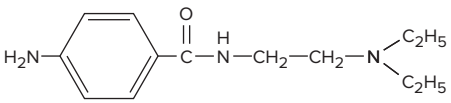


FIGURA 14-9 Bloqueo de canales de sodio dependiente del estado y de la frecuencia por fármacos antiarrítmicos. **Arriba:** diagrama de un mecanismo para la acción depresiva selectiva de fármacos antiarrítmicos en los canales de sodio. La porción superior de la figura muestra la población de canales que se mueven a través de un ciclo de actividad durante un potencial de acción en ausencia de fármacos: R (en reposo) → A (activo) → I (inactivo). La recuperación se realiza a través de la ruta I → R. Los fármacos antiarrítmicos (D) que actúan bloqueando los canales de sodio pueden unirse a sus receptores en los canales, como lo muestran las flechas verticales, para formar complejos de canales de fármacos, indicados como R-D, A-D e I-D. La unión de los fármacos al receptor varía con el estado del canal. La mayoría de los bloqueadores de los canales de sodio se unen al receptor del canal activo e inactivo con mucha más fuerza que al canal en reposo. Además, la recuperación del estado I-D al estado R-D es mucho más lenta que de I a R. Como resultado, la actividad rápida (más activaciones e inactivaciones) y la despolarización del potencial de reposo (más canales en el estado I) favorecerán el bloqueo de los canales y suprimirán selectivamente las células arrítmicas. **Abajo:** reducción progresiva de la corriente de entrada de sodio (desviaciones descendentes) en presencia de un derivado de lidocaína. La curva más grande es la corriente de sodio inicial provocada por un paso de voltaje despolarizante; las amplitudes subsiguientes de la corriente de sodio se reducen progresivamente debido al bloqueo previo acumulado y al bloqueo que ocurre durante cada despolarización. (Adaptada con autorización de Starmer FC, Grant AO, Strauss HC. Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. *Biophys J* 1984;46:15. Copyright Elsevier.)

PROCAINAMIDA (SUBGRUPO 1A)

Efectos cardiacos

Al bloquear los canales de sodio, la procainamida ralentiza el ascenso del potencial de acción, ralentiza la conducción y prolonga la duración del QRS del ECG. El fármaco también prolonga la APD (una acción de clase 3) mediante el bloqueo no específico de los canales de potasio. El fármaco puede ser algo menos efectivo que la quinidina (véase más abajo) para suprimir la actividad anormal del marcapaso ectópico, pero es más eficaz para bloquear canales de sodio en células despolarizadas.



Procainamida

La procainamida tiene acciones depresoras directas sobre los nodos SA y AV, y estas acciones sólo se contrarrestan ligeramente con un bloqueo vagal inducido por fármacos.

Efectos extracardiacos

La procainamida tiene propiedades de bloqueo ganglionar. Esta acción reduce la resistencia vascular periférica y puede causar hipotensión, particularmente con el uso intravenoso. Sin embargo, en concentraciones terapéuticas, sus efectos vasculares periféricos son menos prominentes que los de la quinidina. La hipotensión se asocia generalmente con una infusión de procainamida excesivamente rápida o con la presencia de una disfunción ventricular izquierda subyacente grave.

Toxicidad

Los efectos cardiotóxicos de la procainamida incluyen una prolongación del potencial de acción excesiva, una prolongación del in-

CUADRO 14-2 Acciones de membrana de fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Bloqueo de los canales de sodio		Periodo refractario		Bloqueo de los canales de calcio	Efecto en la actividad de marcapasos	Acción simpaticolítica
	Céluas normales	Células despolarizadas	Células normales	Células despolarizadas			
Adenosina	0	0	0	0	+	0	+
Amiodarona	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
Diltiazem	0	0	0	0	+++	↓↓	0
Disopiramida	+	+++	↑	↑↑	+	↓	0
Dofetilida	0	0	↑	?	0	0	0
Dronedarona	+	+	na	na	+	na	+
Esmolol	0	+	0	na	0	↓↓	+++
Flecainida	+	+++	0	↑	0	↓↓	0
Ibutilida	0	0	↑	?	0	0	0
Lidocaína	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
Mexiletina	0	+++	0	↑↑	0	↓↓	0
Procainamida	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
Propafenona	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
Propranolol	0	+	↓	↑↑	0	↓↓	+++
Quinidina	+	++	↑	↑↑	0	↓↓	+
Sotalol	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++
Verapamilo	0	+	0	↑	+++	↓↓	+
Vernakalant[1]	+	+	+	+	na	0	na

[1] No está disponible en Estados Unidos.

na: información no disponible.

tervalo QT e inducción de arritmias, *torsade des pointes* y síncope. También puede ocurrir una ralentización excesiva de la conducción. Se pueden precipitar nuevas arritmias.

Un efecto adverso problemático de la terapia a largo plazo con procainamida es un síndrome que se asemeja al lupus eritematoso y que generalmente consiste en artralgia y artritis. En algunos pacientes, también ocurre pleuritis, pericarditis o enfermedad pulmonar parenquimatosa. La procainamida rara vez provoca lupus renal. Durante el tratamiento a largo plazo se producen anomalías serológicas (p. ej., aumento de la concentración antinuclear de anticuerpos) en casi todos los pacientes, y en ausencia de síntomas, estas no constituyen un motivo para suspender el tratamiento farmacológico. Aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben terapia con procainamida a largo plazo desarrollan estos síntomas reversibles relacionados con el lupus.

Otros efectos adversos incluyen náuseas y diarrea (en aproximadamente 10% de los casos), erupción cutánea, fiebre, hepatitis (<5%) y agranulocitosis (aproximadamente 0.2%).

Farmacocinética y dosificación

La procainamida se puede administrar de manera segura por vía intravenosa e intramuscular y se absorbe bien por vía oral. Un metabolito [*N*-acetilprocainamida (NAPA, *N-acetylprocainamide*)] tiene actividad de clase 3. La acumulación excesiva de NAPA ha estado implicada en *torsade des pointes* durante la terapia con procainamida, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Algunos individuos acetilan rápidamente la procainamida y desarrollan altos niveles de NAPA. Sin embargo, el síndrome de lupus parece ser menos común en estos pacientes.

La procainamida se elimina por un metabolismo hepático a NAPA y por eliminación renal. Su semivida es de sólo 3-4 horas, lo que requiere una dosificación frecuente o el uso de una formulación de liberación lenta (la práctica habitual). El NAPA es eliminado por los riñones. Por tanto, la dosis de procainamida debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. El volumen reducido de distribución y el aclaramiento renal asociados con la insuficiencia cardiaca también requieren una reducción en la dosificación.

La semivida del NAPA es considerablemente más larga que la de la procainamida, por lo cual se acumula más lentamente. Por tanto, es importante medir los niveles plasmáticos de la procainamida y del NAPA, especialmente en pacientes con insuficiencia circulatoria o renal.

Si se necesita un efecto rápido de procainamida, se puede administrar una dosis de carga intravenosa de hasta 12 mg/kg a una velocidad de 0.3 mg/kg/min o menos con menor rapidez. A esta dosis le sigue otra de mantenimiento de 2-5 mg/min, con un monitoreo cuidadoso de los niveles plasmáticos. El riesgo de toxicidad gastrointestinal (GI, *gastrointestinal*) o cardiaca aumenta a concentraciones plasmáticas superiores a 8 mcg/mL o concentraciones de NAPA superiores a 20 mcg/mL.

Para controlar las arritmias ventriculares, se requiere generalmente una dosis total de procainamida de 2-5 g/d. En un paciente ocasional que acumula altos niveles de NAPA, puede ser posible una dosificación menos frecuente. Esto también es posible en la

CUADRO 14-3 Propiedades clínicas farmacológicas de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Efecto en la velocidad del nodo SA	Efecto en el periodo refractario del nodo AV	Intervalo PR	Duración de QRS	Intervalo QT	Utilidad en arritmias		
						Supraventricular	Ventricular	Semivida
Adenosina	↓↑	↑↑↑	↑↑↑	0	0	++++	?	<10 s
Amiodarona	↓↓[1]	↑↑	Variable	↑	↑↑↑↑	+++	+++	(semanas)
Diltiazem	↑↓	↑↑	↑	0	0	+++	–	4-8 h
Disopiramida	↑↓[1,2]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	7-8 h
Dofetilida	↓(?)	0	0	0	↑↑	++	Ninguna	7 h
Dronedarona					↑	+++	–	24 h
Esmolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	10 min
Flecainida	Ninguno,↓	↑	↑	↑↑↑	0	+[3]	++++	20 h
Ibutilida	↓(?)	0	0	0	↑↑	++	?	6 h
Lidocaína	Ninguno[1]	Ninguno	0	0	0	Ninguna[4]	+++	1-2 h
Mexiletina	Ninguno[1]	Ninguno	0	0	0	Ninguna	+++	8-20 h
Procainamida	↓[1]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	3-4 h
Propafenona	0,↓	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++	5-7 h
Propranolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	5 h
Quinidina	↑↓[1,2]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	6 h
Sotalol	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	7-12 h
Verapamilo	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+++	–	7 h
Vernakalant		↑	↑			+++	–	2 h

[1] Puede suprimir los ganglios sinusales enfermos.

[2] Efecto anticolinérgico y acción depresora directa.

[3] Especialmente en el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

[4] Puede ser eficaz en las arritmias auriculares causadas por digitálicos.

enfermedad renal, donde la eliminación de procainamida se desacelera.

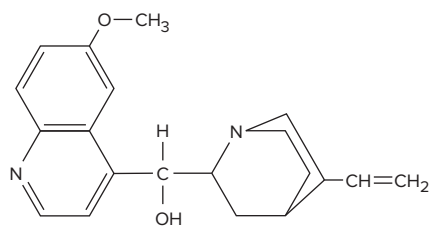
Uso terapéutico

La procainamida es efectiva contra la mayoría de las arritmias auriculares y ventriculares. Sin embargo, muchos médicos intentan evitar la terapia a largo plazo debido a la necesidad de dosis frecuentes y la incidencia común de efectos relacionados con el lupus. La procainamida es el fármaco de segunda o tercera opción (después de la lidocaína o la amiodarona) en la mayoría de los centros de cuidado para el tratamiento de las arritmias ventriculares sostenidas asociadas con el infarto agudo de miocardio.

QUINIDINA (SUBGRUPO 1A)

Efectos cardiacos

La quinidina tiene acciones similares a las de la procainamida: ralentiza el ascenso del potencial de acción, ralentiza la conducción y prolonga la duración de QRS del ECG, mediante el bloqueo de los canales de sodio. El fármaco también prolonga la duración del potencial de acción mediante el bloqueo de varios canales de potasio. Sus efectos cardiacos tóxicos incluyen la prolongación excesiva del intervalo QT y la inducción de arritmia *torsade des pointes*. Las concentraciones tóxicas de quinidina también producen un bloqueo excesivo de los canales de sodio con una reducción de la inducción en todo el corazón. También tiene acciones antimuscarínicas moderadas en el corazón.



Quinidina

Efectos extracardiacos

Se observan efectos GI adversos como diarrea, náuseas y vómitos en un tercio o la mitad de los pacientes. Se observa un síndrome de dolor de cabeza, mareos y *tinnitus* (**cinchonismo**) a concentraciones tóxicas del fármaco. En raras ocasiones se observan reacciones idiosincrásicas o inmunológicas, que incluyen trombocitopenia, hepatitis, edema angioneurótico y fiebre.

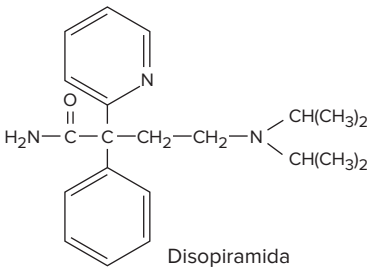
Farmacocinética y uso terapéutico

La quinidina se absorbe fácilmente en el tracto GI y se elimina mediante metabolismo hepático. Rara vez se utiliza debido a efectos adversos cardiacos y extracardiacos y a la disponibilidad de fármacos antiarrítmicos mejor tolerados.

DISOPIRAMIDA (SUBGRUPO 1A)

Efectos cardiacos

Los efectos de la disopiramida son muy similares a los de la procainamida y la quinidina. Sus efectos antimuscarínicos cardiacos son aún más notables que los de la quinidina. Por tanto, un medicamento que reduce la velocidad de la conducción AV se debe administrar con disopiramida cuando se trata el aleteo auricular o la fibrilación.



Disopiramida

Toxicidad

Las concentraciones tóxicas de disopiramida pueden precipitar todas las alteraciones electrofisiológicas que se describen para la quinidina. Como resultado de su efecto inotrópico negativo, la disopiramida puede precipitar la insuficiencia cardiaca *de novo* o en pacientes con depresión preexistente de la función ventricular izquierda. Debido a este efecto, la disopiramida no se usa como agente antiarrítmico de primera línea en Estados Unidos. No debe usarse en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La actividad similar a la atropina de la disopiramida explica la mayoría de sus efectos adversos sintomáticos: retención urinaria (la mayoría de las veces, pero no exclusivamente, en pacientes varones con hiperplasia prostática), boca seca, visión borrosa, estreñimiento y empeoramiento del glaucoma preexistente. Estos efectos pueden requerir la interrupción del medicamento.

Farmacocinética y dosificación

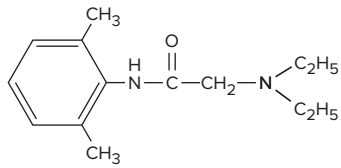
En Estados Unidos, la disopiramida sólo está disponible para uso oral. La dosis oral típica de disopiramida es de 150 mg tres veces al día, pero se ha utilizado hasta 1 g/día. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe reducirse. Debido al peligro de precipitar una insuficiencia cardiaca, no se recomiendan las dosis de carga.

Uso terapéutico

Aunque la disopiramida ha demostrado ser efectiva en diversas arritmias supraventriculares, en Estados Unidos está aprobada sólo para el tratamiento de las arritmias ventriculares.

LIDOCAÍNA (SUBGRUPO 1B)

La lidocaína tiene una baja incidencia de toxicidad y un alto grado de efectividad en las arritmias asociadas con el infarto agudo de miocardio. Se usa sólo por vía intravenosa.



Lidocaína

Efectos cardiacos

La lidocaína bloquea los canales de sodio activos e inactivos con una cinética rápida (figura 14-10); el bloqueo del estado inactivo asegura mayores efectos sobre las células con potenciales de acción largos como las de Purkinje y las ventriculares, en comparación con

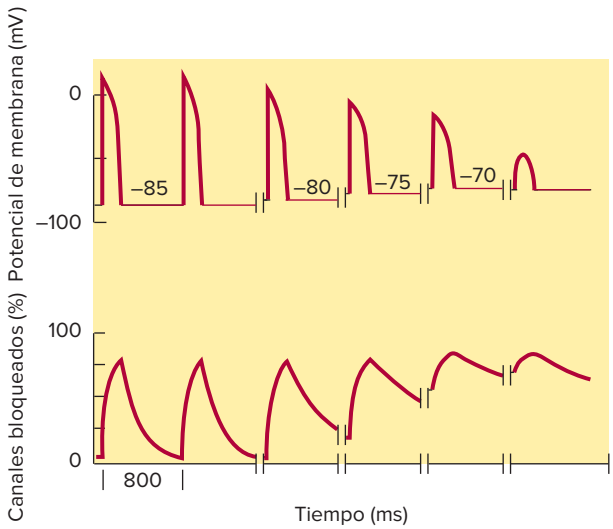


FIGURA 14-10 Simulación por computadora del efecto del potencial de membrana en reposo sobre el bloqueo y el desbloqueo de los canales de sodio por la lidocaína a medida que la membrana se despolariza. **Trazado superior:** potenciales de acción en una célula muscular ventricular. **Menor seguimiento:** porcentaje de canales bloqueados por el medicamento. Se muestra un segmento de tiempo de 800 ms. El paso del tiempo adicional se indica por rupturas en los trazos. **Lado izquierdo:** en el potencial de reposo normal de −85 mV, el fármaco se combina con canales abiertos (activos) e inactivos durante cada potencial de acción, pero el bloqueo se revierte rápidamente durante la diástole porque la afinidad del fármaco por su receptor es muy baja cuando el canal se reestablece al estado de reposo a −85 mV. **Medio:** se simula una lesión metabólica, por ejemplo, isquemia debida a la oclusión coronaria, la cual causa una despolarización gradual con el tiempo. Con los potenciales de acción posteriores que surgen de más potenciales despolarizados, la fracción de canales bloqueados aumenta porque permanecen más canales en el estado inactivo a potenciales menos negativos (figura 14-4, izquierda), y la constante de tiempo para el desbloqueo durante la diástole aumenta rápidamente a potenciales de reposo menos negativos (figura 14-4, derecha). **Derecha:** debido a la marcada unión al fármaco, se obtiene como resultado el bloqueo de conducción y la pérdida de excitabilidad en este tejido; es decir, el tejido "enfermo" (despolarizado) se suprime selectivamente.

las células auriculares. La cinética rápida a los potenciales de reposo normales da como resultado la recuperación del bloqueo entre los potenciales de acción y ningún efecto sobre la conducción. En células despolarizadas, la inactivación aumentada y la cinética de desvinculación más lenta dan como resultado la depresión selectiva de la conducción. Se observa un pequeño efecto en el ECG en el ritmo sinusal normal.

Toxicidad

La lidocaína es una de las menos cardiotóxicas de los bloqueadores de los canales de sodio actualmente utilizados. Los efectos proarrítmicos, incluido el paro del nodo SA, el empeoramiento de la conducción alterada y las arritmias ventriculares, son poco frecuentes con el uso de la lidocaína. En grandes dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca preexistente, la lidocaína puede causar hipotensión, en parte al deprimir la contractilidad miocárdica.

Los efectos adversos más comunes de la lidocaína, como los de otros anestésicos locales, son neurológicos: parestesias, temblores, náuseas de origen central, aturdimiento, trastornos auditivos, dificultad para hablar y convulsiones. Éstos ocurren con mayor frecuencia en pacientes ancianos o vulnerables, o cuando un bolo del medicamento se administra con demasiada rapidez. Los efectos están relacionados con la dosis y generalmente son de corta duración; las convulsiones responden al diazepam intravenoso. En general, si se evitan los niveles plasmáticos superiores a 9 mcg/mL, la lidocaína es bien tolerada.

Farmacocinética y dosificación

Debido a su extenso metabolismo hepático de primer paso, sólo 3% de la lidocaína administrada por vía oral aparece en el plasma. Por tanto, se debe administrar por vía parenteral. La lidocaína tiene una semivida de 1-2 horas. En adultos, una dosis de carga de 150-200 mg administrada durante aproximadamente 15 minutos (como una sola infusión o como una serie de bolos lentos) debe ser seguida por una infusión de mantenimiento de 2-4 mg/min para lograr un nivel plasmático terapéutico de 2-6 mcg/mL. La determinación de los niveles plasmáticos de lidocaína resulta de gran valor para ajustar la velocidad de infusión. Los pacientes ocasionales con infarto de miocardio u otra enfermedad aguda requieren (y toleran) concentraciones más altas. Esto puede deberse al aumento de la glucoproteína ácida plasmática α_1, una proteína reactiva de fase aguda que se une a la lidocaína y hace que haya menos fármaco libre disponible para ejercer sus efectos farmacológicos.

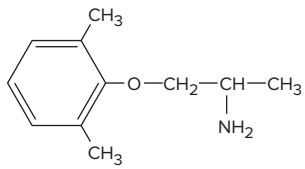
En pacientes con insuficiencia cardiaca, el volumen de distribución de lidocaína y el aclaramiento corporal total pueden disminuirse. Por tanto, las dosis de carga y mantenimiento deben reducirse. Dado que estos efectos se compensan entre sí, la vida media no se puede aumentar tanto como se infiere únicamente a partir de los cambios en el aclaramiento. En pacientes con enfermedad hepática, el aclaramiento plasmático se reduce marcadamente y el volumen de distribución aumenta a menudo; la vida media de eliminación en tales casos puede aumentarse tres veces o más. En la enfermedad hepática, la dosis de mantenimiento debe disminuir, pero se pueden administrar dosis de carga habituales. La semivida de eliminación determina el tiempo para estabilizar el estado. Aunque las concentraciones en estado estable se pueden lograr en 8-10 horas en pacientes normales y en pacientes con insuficiencia cardiaca, pueden requerirse 24-36 horas en aquellos con enfermedad hepática. Los medicamentos que disminuyen el flujo sanguíneo hepático (p. ej., propranolol, cimetidina) reducen el aclaramiento de la lidocaína y, por tanto, aumentan el riesgo de toxicidad a menos que disminuyan las tasas de infusión. Con infusiones que duran más de 24 horas, el aclaramiento disminuye y las concentraciones plasmáticas aumentan. La enfermedad renal no tiene un efecto importante sobre la disposición de la lidocaína.

Uso terapéutico

La lidocaína es el agente de elección para la terminación de la taquicardia ventricular y la prevención de la fibrilación ventricular después de la cardioversión en el contexto de una isquemia aguda. Sin embargo, el uso *profiláctico* de rutina de la lidocaína en este entorno puede incrementar la mortalidad total, posiblemente al aumentar la incidencia de asistolia, y no es el tratamiento estándar. La mayoría de los médicos administran lidocaína IV sólo a pacientes con arritmias.

MEXILETINA (SUBGRUPO 1B)

La mexiletina es un congénere oralmente activo de la lidocaína. Sus acciones electrofisiológicas y antiarrítmicas son similares a las de la lidocaína. (La fenitoína anticonvulsiva [véase capítulo 24] ejerce efectos electrofisiológicos similares y se ha utilizado como un antiarrítmico.) La mexiletina se utiliza en el tratamiento de las arritmias ventriculares. La semivida de eliminación es de 8-20 horas y permite la administración dos o tres veces al día. La dosificación diaria habitual de mexiletina es 600-1 200 mg/d. Los efectos adversos relacionados con la dosis se observan frecuentemente con dosis terapéuticas. Éstos son predominantemente neurológicos, incluyendo temblor, visión borrosa y letargo. La náusea también es un efecto común.

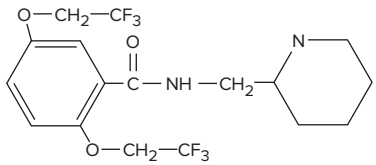


Mexiletina

La mexiletina también ha demostrado una eficacia significativa para aliviar el dolor crónico, especialmente el dolor debido a la neuropatía diabética y la lesión nerviosa. La dosis habitual es de 450-750 mg/d por vía oral. Esta aplicación está fuera de indicación.

FLECAINIDA (SUBGRUPO 1C)

La flecainida es un potente bloqueador de los canales de sodio y potasio con lenta cinética de desbloqueo. (Tenga en cuenta que, si bien bloquea ciertos canales de potasio, no prolonga el potencial de acción o el intervalo QT.) Actualmente se usa para pacientes con corazones normales que tienen arritmias supraventriculares. No tiene efectos antimuscarínicos.



Flecainida

La flecainida es muy eficaz en la supresión de las contracciones ventriculares prematuras. Sin embargo, puede causar una exacerbación grave de arritmia incluso cuando se administran dosis normales a pacientes con taquiarritmias ventriculares preexistentes y aquellos con infarto previo de miocardio y ectopia ventricular. Esto se demostró notablemente en el Ensayo de Supresión de Arritmia Cardiaca (CAST, *cardiac arrhythmia suppression trial*), que se interrumpió prematuramente debido a un aumento de dos veces y media de la tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron flecainida y fármacos similares del grupo 1C. La flecainida se absorbe bien y tiene una semivida de aproximadamente 20 horas. La eliminación es tanto por metabolismo hepático como por el riñón. La dosis habitual de flecainida es de 100 a 200 mg dos veces al día.

PROPAFENONA (SUBGRUPO 1C)

La propafenona tiene algunas similitudes estructurales con el propranolol y posee una actividad de bloqueo beta débil. Su espectro de acción es muy similar al de la quinidina, pero no prolonga el potencial de acción. Su cinética de bloqueo del canal de sodio es similar a la de la flecainida. La propafenona se metaboliza en el hígado, con una semivida de cinco a siete horas. La dosis diaria habitual de propafenona es de 450-900 mg/d en tres dosis divididas. El medicamento se usa principalmente para arritmias supraventriculares. Los efectos adversos más comunes son sabor metálico y estreñimiento; también puede ocurrir una exacerbación de la arritmia.

MORICIZINA (SUBGRUPO 1C)

La moricizina es un derivado de la fenotiazina antiarrítmica que se usó para el tratamiento de arritmias ventriculares. Es un bloqueador de los canales de sodio relativamente potente que no prolonga la duración potencial de la acción. La moricizina ha sido retirada del mercado estadounidense.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DEL ADRENORRECEPTOR β (CLASE 2)

El **propranolol** y los fármacos similares tienen propiedades antiarrítmicas en virtud de su acción de bloqueo del receptor beta y efectos directos en la membrana. Como se describió en el capítulo 10, algunos de estos fármacos tienen selectividad por los receptores β_1 cardiacos, algunos tienen actividad simpaticomimética intrínseca, algunos tienen efectos marcados de membrana directa, y otros más prolongan el potencial de acción cardiaca. Las contribuciones relativas del bloqueo beta y las consecuencias directas en la membrana de los efectos antiarrítmicos de estos fármacos no se conocen del todo. Aunque los bloqueadores beta son bastante bien tolerados, su eficacia para la supresión de las despolarizaciones ectópicas ventriculares es menor que la de los bloqueadores de los canales de sodio. Sin embargo, hay buena evidencia de que estos agentes pueden prevenir el infarto recurrente y la muerte súbita en pacientes que se recuperan de un infarto agudo de miocardio (véase capítulo 10).

El **esmolol** es un bloqueador beta de acción corta utilizado principalmente como un fármaco antiarrítmico para las arritmias intraoperatorias y otras arritmias agudas. Véase capítulo 10 para más información. El **sotalol** es un fármaco bloqueador beta no selectivo que prolonga el potencial de acción (acción de clase 3).

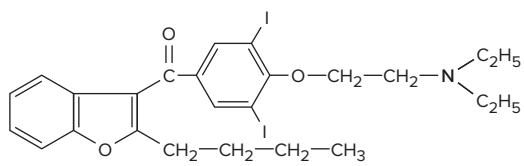
FÁRMACOS QUE PROLONGAN EL PERIODO REFRACTARIO EFECTIVO AL AUMENTAR EL POTENCIAL DE ACCIÓN (CLASE 3)

Estos fármacos prolongan los potenciales de acción, generalmente bloqueando los canales de potasio en el músculo cardiaco o mejorando la corriente de entrada, por ejemplo, a través de los canales de sodio. La prolongación del potencial de acción por la mayoría de estos fármacos muestra la propiedad indeseable de "dependencia inversa del uso": la prolongación del potencial de acción es menos marcada a velocidades rápidas (cuando es deseable) y más marcada a velocidades lentas, donde puede contribuir al riesgo de *torsade des pointes*.

Aunque la mayoría de los fármacos de la clase causan la prolongación del intervalo QT, existe una considerable variabilidad entre los fármacos en su tendencia proarrítmica a causar *torsade des pointes* a pesar de la prolongación significativa del intervalo QT. Estudios recientes sugieren que la prolongación excesiva de QT por sí sola puede no ser lo mejor para predecir *torsade des pointes* inducidos por fármacos. Otros factores importantes además de la prolongación del intervalo QT incluyen la estabilidad del potencial de acción y el desarrollo de una forma triangular (triangulación), dependencia inversa del uso y dispersión del tiempo de repolarización a través de los ventrículos.

AMIODARONA

En Estados Unidos, la amiodarona está aprobada para uso oral e intravenoso para tratar arritmias ventriculares graves. Sin embargo, el fármaco también es muy eficaz en el tratamiento de las arritmias supraventriculares, como la fibrilación auricular. Como resultado de su amplio espectro de acción antiarrítmica, se usa ampliamente para una gran variedad de arritmias. La amiodarona tiene una farmacocinética inusual y efectos adversos extracardiacos importantes. La **dronedarona**, un análogo que carece de átomos de yodo, cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento del aleteo auricular y la fibrilación. La **celivarona** es otro derivado del benzofurano no yodado similar a la dronedarona que actualmente se está sometiendo a ensayos clínicos para la prevención de la recurrencia de la taquicardia ventricular.



Amiodarona

Efectos cardiacos

La amiodarona prolonga notablemente la duración del potencial de acción (y el intervalo QT en el ECG) mediante el bloqueo de I_{Kr}. Durante la administración crónica, I_K también está bloqueada. La duración del potencial de acción se prolonga uniformemente en un amplio rango de frecuencias cardiacas; es decir, el medicamento no tiene acción dependiente del uso inverso. A pesar de su clasificación actual como agente de clase 3, la amiodarona también bloquea

significativamente los canales de sodio inactivos. Su acción de prolongación del potencial de acción refuerza este efecto. La amiodarona también tiene acciones débiles adrenérgicas y bloqueadoras del canal de calcio. Las consecuencias de estas acciones incluyen la disminución de la frecuencia cardiaca y la conducción del nodo AV. El amplio espectro de acciones puede explicar su eficacia relativamente alta y su baja incidencia de *torsade des pointes* a pesar de la prolongación significativa del intervalo QT.

Efectos extracardiacos

La amiodarona causa vasodilatación periférica. Esta acción es prominente después de la administración intravenosa y puede estar relacionada con la acción del vehículo.

Toxicidad

La amiodarona puede producir bradicardia sintomática y bloqueo cardiaco en pacientes con enfermedad preexistente del seno o del nodo AV. El medicamento se acumula en muchos tejidos, incluyendo el corazón (10-50 veces más que en el plasma), el pulmón, el hígado y la piel, y se concentra en las lágrimas. La toxicidad pulmonar relacionada con la dosis es el efecto adverso más importante. Incluso con una dosis baja de 200 mg/d o menos, se puede observar fibrosis pulmonar fatal en 1% de los pacientes. Durante el tratamiento con amiodarona pueden obtenerse pruebas anormales de la función hepática e hipersensibilidad a la hepatitis, y las pruebas de función hepática deben controlarse regularmente. Los depósitos de la piel dan como resultado una fotodermatitis y una decoloración grisácea de la piel en áreas expuestas al sol, por ejemplo, las regiones malares. Después de algunas semanas de tratamiento, los microdepósitos corneales asintomáticos están presentes en prácticamente todos los pacientes tratados con amiodarona. Los halos se desarrollan en los campos visuales periféricos de algunos pacientes. La suspensión de medicamentos por lo general no es necesaria. En raras ocasiones, una neuritis óptica puede progresar a ceguera.

La amiodarona bloquea la conversión periférica de tiroxina (T_4) a triyodotironina (T_3). También es una fuente potencial de grandes cantidades de yodo inorgánico. La amiodarona puede provocar hipotiroidismo o hipertiroidismo. La función de la tiroides debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento y debe controlarse periódicamente. Debido a que los efectos se han descrito en prácticamente todos los sistemas de órganos, el tratamiento con amiodarona debe reevaluarse cuando surgen nuevos síntomas en un paciente, incluyendo el agravamiento de la arritmia.

Farmacocinética

La amiodarona se absorbe de forma variable con una biodisponibilidad de 35-65%. Experimenta un metabolismo hepático y el principal metabolito, la desetilamiodarona, es bioactivo. La semivida de eliminación es compleja, con un componente rápido de 3-10 días (50% del fármaco) y un componente más lento de varias semanas. Después de suspender el medicamento, los efectos se mantienen durante 1-3 meses. Los niveles de tejido medibles pueden observarse hasta un año después de la interrupción. Por lo general, se logra una dosis de carga total de 10 g con dosis diarias de 0.8-1.2 g. La dosis de mantenimiento es de 200 a 400 mg diarios. Los efectos farmacológicos pueden lograrse rápidamente por la carga intravenosa. El efecto de prolongación de QT con esta vía de administración es moderado, mientras que la bradicardia y el bloqueo AV pueden ser significativos.

La amiodarona tiene muchas interacciones medicamentosas importantes, y todos los fármacos deben revisarse cuando se inician y cuando se ajusta la dosis. La amiodarona es un sustrato para el citocromo CYP3A4 del hígado, y sus niveles se incrementan con fármacos que inhiben esta enzima, por ejemplo, la cimetidina bloqueadora de histamina H_2. Los medicamentos que inducen CYP3A4, por ejemplo, rifampina, disminuyen la concentración de amiodarona cuando se administran conjuntamente. La amiodarona inhibe varias enzimas del citocromo P450 y puede dar lugar a niveles elevados de muchos fármacos, incluyendo estatinas, digoxina y warfarina. La dosis de warfarina debe reducirse entre un tercio y la mitad después del inicio de la amiodarona, y los tiempos de protrombina deben controlarse de cerca.

Uso terapéutico

Las dosis bajas (100-200 mg/d) de amiodarona son efectivas para mantener el ritmo sinusal normal en pacientes con fibrilación auricular. El medicamento es eficaz en la prevención de la taquicardia ventricular recurrente. No se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca. En muchos centros, el desfibrilador cardioversor implantado (ICD, *implanted cardioverter-defibrillator*) ha tenido éxito con la farmacoterapia como la modalidad de tratamiento principal para la taquicardia ventricular, pero la amiodarona puede usarse para la taquicardia ventricular como terapia adyuvante para disminuir la frecuencia de descargas incómodas del desfibrilador cardioversor. El medicamento aumenta el umbral de estimulación y desfibrilación, y estos dispositivos requieren una nueva prueba después de que se haya alcanzado una dosis de mantenimiento.

DRONEDARONA

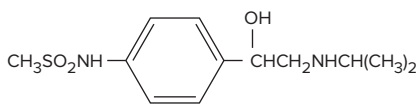
La dronedarona es un análogo estructural de la amiodarona en la que los átomos de yodo se han eliminado del anillo de fenilo y se ha añadido un grupo metanosulfonilo al anillo de benzofurano. El objetivo del diseño fue eliminar la acción del fármaco original sobre el metabolismo de la tiroxina y modificar la semivida del fármaco. No se ha informado sobre disfunción tiroidea o toxicidad pulmonar en estudios a corto plazo. Sin embargo, se ha notificado toxicidad hepática, incluyendo dos casos graves que requieren trasplante de hígado. Al igual que la amiodarona, la dronedarona tiene acciones multicanal, incluyendo el bloqueo de I_{Kr}, I_K, I_{Ca} e I_{Na}. También tiene acción de bloqueo adrenérgico beta. El medicamento tiene una semivida de 24 horas y puede administrarse dos veces al día con una dosis fija de 400 mg. La absorción de dronedarona aumenta de dos a tres veces cuando se toma con alimentos, y esta información debe ser comunicada a los pacientes como parte de las instrucciones de dosificación. La eliminación de la dronedarona es principalmente no renal. Inhibe la secreción tubular de creatinina, lo que provoca un aumento de 10-20% en la creatinina sérica; sin embargo, debido a que la velocidad de filtración glomerular no se modifica, no se requieren ajustes. La dronedarona es a la vez un sustrato y un inhibidor de CY3A4 y no debe administrarse conjuntamente con inhibidores potentes de esta enzima, como el azol y agentes antifúngicos similares, e inhibidores de la proteasa.

La dronedarona restablece el ritmo sinusal en un pequeño porcentaje de pacientes (<15%) con fibrilación auricular. Produce una reducción de 10 a 15 bpm de la frecuencia ventricular en comparación con el placebo. En un informe, la dronedarona duplicó el intervalo entre los episodios de recurrencia de fibrilación auricular

en pacientes con fibrilación auricular paroxística. Los estudios iniciales sugirieron una reducción en la mortalidad u hospitalización en pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, un estudio acerca de los efectos de la dronedarona en la fibrilación auricular permanente finalizó en 2011 debido a un aumento de riesgo de muerte, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca. Del mismo modo, un ensayo de dronedarona en la insuficiencia cardiaca avanzada se interrumpió prematuramente debido a un aumento en la mortalidad. El medicamento tiene una advertencia de "caja negra" en contra de su uso en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada o avanzada (clase IV).

SOTALOL

El sotalol tiene acciones de bloqueo de receptores adrenérgicos beta (clase 2) y de prolongación del potencial de acción (clase 3). El medicamento está formulado como una mezcla racémica de D- y L-sotalol. Toda la actividad de bloqueo adrenérgico beta reside en el isómero 1; los isómeros D y L comparten los efectos de prolongación del potencial de acción. La acción de bloqueo betaadrenérgico no es cardioselectiva y es máxima en dosis inferiores a las requeridas para la prolongación del potencial de acción.



Sotalol

El sotalol se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad de casi 100%. No se metaboliza en el hígado y no está unido a proteínas plasmáticas. La excreción es predominantemente por los riñones en la forma inalterada con una semivida de aproximadamente 12 horas. Debido a su farmacocinética relativamente simple, el sotalol exhibe pocas interacciones directas con otros medicamentos. Su efecto cardiaco adverso más significativo es una extensión de su acción farmacológica: una incidencia, relacionada con la dosis, de *torsade des pointes* que se acerca un 6% a la dosis diaria más alta recomendada. Los pacientes con insuficiencia cardiaca manifiesta pueden experimentar depresión adicional de la función del ventrículo izquierdo durante el tratamiento con sotalol.

El sotalol está aprobado para el tratamiento de arritmias ventriculares potencialmente mortales y para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular. También está aprobado para el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares en el grupo de edad pediátrica. El sotalol disminuye el umbral para la desfibrilación cardiaca.

DOFETILIDA

La dofetilida prolonga el potencial de acción por lo que tiene acción clase 3. Esta acción se efectúa mediante un bloqueo dependiente de la dosis del componente rápido de la corriente retardada rectificadora de potasio (I_{Kr}) y el bloqueo de I_{Kr} aumenta en la hipocalcemia. La dofetilida no produce un bloqueo relevante de los otros canales de potasio o del canal de sodio. Debido a la baja tasa de recuperación del bloqueo, el grado de bloqueo muestra poca dependencia de la frecuencia de estimulación. Sin embargo, la dofetilida tiene una menor prolongación del potencial de acción a velocidades rápidas debido a la mayor importancia de otros canales de potasio, como I_{Ks} a frecuencias más altas.

La dofetilida es 100% biodisponible. El verapamilo aumenta la concentración máxima de dofetilida en plasma al aumentar el flujo sanguíneo intestinal. Ochenta por ciento de una dosis oral se elimina sin cambios por los riñones; el resto se elimina en la orina como metabolitos inactivos. Los inhibidores del mecanismo de secreción de cationes renales, por ejemplo, cimetidina, prolongan la vida media de la dofetilida. Dado que los efectos de prolongación de QT y los riesgos de proarritmia ventricular están directamente relacionados con la concentración plasmática, la dosificación de dofetilida debe basarse en el aclaramiento estimado de la creatinina. El tratamiento con dofetilida debe iniciarse en el hospital después de la medición inicial del intervalo QT corregido por frecuencia (QT_c) y electrólitos séricos. Un QT_c basal de más de 450 ms (500 ms en presencia de un retraso de conducción intraventricular), bradicardia de menos de 50 bpm e hipocalcemia son contraindicaciones relativas para su uso.

La dofetilida está aprobada y es eficaz para el mantenimiento y el reestablecimiento del ritmo sinusal normal en pacientes con fibrilación auricular.

IBUTILIDA

La ibutilida, como la dofetilida, ralentiza la repolarización cardiaca mediante el bloqueo del componente rápido (I_{Kr}) de la corriente retardada rectificadora de potasio. La activación de la corriente de entrada y lenta de sodio también se ha sugerido como un mecanismo adicional de potencialización de acción. Después de la administración intravenosa, la ibutilida se aclara rápidamente por el metabolismo hepático y la semivida de eliminación promedia 6 horas. Los metabolitos son excretados por el riñón.

La ibutilida intravenosa se usa para la conversión aguda del aleteo auricular y la fibrilación auricular al ritmo sinusal normal. El fármaco es más eficaz en el aleteo auricular que la fibrilación auricular, con un tiempo medio de terminación de 20 minutos. El efecto adverso más importante es una prolongación excesiva del intervalo QT y *torsade des pointes*. Los pacientes requieren monitoreo continuo del ECG durante 4 horas después de la infusión de ibutilida o hasta que el QT_c regrese a la línea base.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (CLASE 4)

Estos fármacos, de los cuales el verapamilo es el prototipo, se introdujeron por primera vez como agentes antianginosos y se analizan con mayor detalle en el capítulo 12. El verapamilo y el diltiazem también tienen efectos antiarrítmicos. Las dihidropiridinas (p. ej., nifedipina) no comparten eficacia antiarrítmica y pueden *precipitar* arritmias.

VERAPAMILO

Efectos cardiacos

El verapamilo bloquea los canales de calcio de tipo L activos e inactivos. Por tanto, su efecto es más marcado en los tejidos que se estimulan con frecuencia, los que están menos polarizados completamente en reposo y aquellos en los que la activación depende exclusivamente de la corriente de calcio, como los nodos SA y AV. El tiempo de conducción del nodo AV y el periodo refractario efectivo se prolongan consistentemente por concentraciones terapéuticas. Por lo general, el verapamilo ralentiza el nodo SA por su acción

directa, pero su acción hipotensora puede provocar ocasionalmente un pequeño aumento reflejo de la frecuencia de SA.

El verapamilo puede suprimir tanto posdespolarizaciones tempranas como tardías y puede eliminar las respuestas lentas que surgen en el tejido severamente despolarizado.

Efectos extracardiacos

El verapamilo causa vasodilatación periférica, que puede ser beneficiosa en la hipertensión y los trastornos vasoespásticos periféricos. Sus efectos sobre el músculo liso producen una serie de efectos extracardiacos (véase capítulo 12).

Toxicidad

Los efectos cardiotóxicos del verapamilo están relacionados con la dosis y generalmente son evitables. Un error común ha sido administrar verapamilo intravenoso a un paciente con taquicardia ventricular mal diagnosticada como taquicardia supraventricular. En este contexto, puede producirse hipotensión y fibrilación ventricular. Los efectos inotrópicos negativos del verapamilo pueden limitar su utilidad clínica en corazones enfermos (véase capítulo 12). El verapamilo puede inducir bloqueo AV cuando se usa en grandes dosis o en pacientes con enfermedad del nodo AV. Este bloqueo puede tratarse con atropina y estimulantes de receptores beta.

Los efectos extracardiacos adversos incluyen estreñimiento, lasitud, nerviosismo y edema periférico.

Farmacocinética y dosificación

La semivida del verapamilo es de aproximadamente 4-7 horas. Es ampliamente metabolizado por el hígado; después de la administración oral, su biodisponibilidad es aproximadamente de sólo 20%. Por tanto, el verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática o alteración de la perfusión hepática.

En pacientes adultos sin insuficiencia cardiaca o enfermedad de los nodos SA o AV, se puede usar verapamilo parenteral para terminar la taquicardia supraventricular, aunque la adenosina es el agente de primera elección. La dosificación de verapamilo parte de un bolo inicial de 5 mg administrado durante 2-5 minutos, seguido unos minutos más tarde por un segundo bolo de 5 mg si es necesario. Posteriormente, se pueden administrar dosis de 5-10 mg cada 4-6 horas, o se puede usar una infusión constante de 0.4 mcg/kg/min.

Las dosis orales efectivas son más altas que la dosis intravenosa debido al metabolismo de primer paso y varían de 120 mg a 640 mg diarios, divididos en tres o cuatro dosis.

Uso terapéutico

La principal indicación del verapamilo como antiarrítmico es en la taquicardia supraventricular. Se prefiere la adenosina o el verapamilo sobre los tratamientos más antiguos (propranolol, digoxina, edrofonio, agentes vasoconstrictores y cardioversión) para la terminación. El verapamilo también puede reducir el ritmo ventricular en la fibrilación auricular y el aleteo ("control del ritmo"). Rara vez convierte el aleteo auricular y la fibrilación en ritmo sinusal. El verapamilo es ocasionalmente útil en arritmias ventriculares. Sin embargo, el verapamilo intravenoso en un paciente con taquicardia ventricular sostenida puede causar colapso hemodinámico.

DILTIAZEM

El diltiazem parece ser similar en eficacia al verapamilo en el tratamiento de las arritmias supraventriculares, incluyendo el control de la frecuencia en la fibrilación auricular. Una forma intravenosa de diltiazem está disponible para la última indicación y causa hipotensión o bradiarritmias con una frecuencia relativamente mínima.

AGENTES ANTIARRÍTMICOS MISCELÁNEOS Y OTROS FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN LOS CANALES

Ciertos agentes utilizados para el tratamiento de las arritmias no se ajustan a la organización convencional de las clases 1-4. Aquí se incluyen los digitálicos (véase capítulo 13), la adenosina, el magnesio y el potasio. También está quedando claro que ciertos fármacos no

La terapia no farmacológica de las arritmias cardiacas

Hace más de 100 años se reconoció que la reentrada en modelos simples *in vitro* (p. ej., anillos de tejidos conductores) se interrumpía permanentemente mediante el seccionamiento transversal del circuito de reentrada. Este concepto ahora se aplica en arritmias cardiacas con vías anatómicas definidas, por ejemplo, reentrada auriculoventricular mediante vías accesorias, reingreso auriculoventricular, aleteo auricular y algunas formas de taquicardia ventricular mediante el tratamiento de la **ablación con catéter de radiofrecuencia** o el frío extremo, **crioablación**. El mapeo de las vías de reentrada y la ablación se pueden llevar a cabo mediante catéteres que se insertan en el corazón desde arterias y venas periféricas. Los estudios también han demostrado que la fibrilación auricular paroxística y persistente puede surgir a partir de una o más de las venas pulmonares. Ambas formas de fibrilación auricular se pueden curar aislando eléctricamente las venas pulmonares mediante ablación con catéter de radiofrecuencia o crioterapia o durante la cirugía cardiaca concomitante. Debido a que a menudo la terapia de ablación con catéter puede curar permanentemente la fibrilación auricular, y a que no se producen los efectos adversos de los fármacos, se ha convertido en un tratamiento muy común para la fibrilación auricular crónica.

Otra forma de terapia no farmacológica es el **desfibrilador-cardioversor implantable** (**ICD**, *implantable cardioverter-defibrillator*), un dispositivo que puede detectar y tratar automáticamente las arritmias potencialmente fatales, como la fibrilación ventricular. En la actualidad, los ICD se utilizan ampliamente en pacientes que han sido reanimados por tales arritmias, y varios estudios han demostrado que el tratamiento con ICD reduce la mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria que tienen una fracción de eyección ≤30% y en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II o III y sin antecedentes de arritmias. El uso cada vez mayor de terapias antiarrítmicas no farmacológicas refleja tanto los avances en tecnologías relevantes como una apreciación creciente de los peligros del tratamiento a largo plazo con los fármacos actualmente disponibles.

antiarrítmicos, como los que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aceite de pescado y las estatinas, pueden reducir la recurrencia de taquicardias y fibrilación en pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca congestiva.

ADENOSINA

Mecanismo y uso clínico

La adenosina es un nucleósido que se produce de forma natural en todo el cuerpo. Su semivida en la sangre es de menos de 10 segundos. Su mecanismo de acción cardiaco implica la activación de una corriente de entrada rectificadora de K^+ y la inhibición de la corriente de calcio. Los resultados de estas acciones son una marcada hiperpolarización y supresión de los potenciales de acción dependientes del calcio. Cuando se administra como una dosis en bolo, la adenosina inhibe directamente la conducción nodal AV y aumenta el periodo refractario nodal AV, pero tiene efectos menores en el nodo SA. La adenoesina es actualmente el fármaco de elección para la conversión rápida de la taquicardia supraventricular paroxística al ritmo sinusal debido a su alta eficacia (90-95%) y una acción de muy corta duración. Por lo general, se administra en una dosis en bolo de 6 mg seguida, si es necesario, de una dosis de 12 mg. Una variante poco común de la taquicardia ventricular es sensible a la adenosina. El fármaco es menos eficaz en presencia de bloqueadores del receptor de adenosina, como la teofilina o la cafeína, y sus efectos se potencian por los inhibidores de la captura de adenosina, como el dipiridamol.

Toxicidad

La adenosina causa enrojecimiento en aproximadamente 20% de los pacientes y dificultad para respirar o ardor en el pecho (tal vez relacionado con broncoespasmo) en más de 10%. Puede ocurrir una inducción de bloqueo AV de alto grado pero es de corta duración. Puede producirse una fibrilación auricular. Las toxicidades menos comunes incluyen dolor de cabeza, hipotensión, náuseas y parestesias.

IVABRADINA

La expresión localizada de la corriente "funny" I_f en el nodo SA y su importante papel en la actividad del marcapasos proporcionan un objetivo terapéutico interesante para el control de la frecuencia cardiaca. La ivabradina es un bloqueador selectivo de I_f. Reduce la actividad del marcapasos disminuyendo la despolarización diastólica de las células del nodo sinusal. Es un bloqueador de canal abierto que muestra un bloqueo dependiente del uso. A diferencia de otros agentes reductores de la frecuencia cardiaca, como los bloqueadores beta, reduce la frecuencia cardiaca sin afectar la contractilidad del miocardio, la repolarización ventricular o la conducción intracardiaca. A concentraciones terapéuticas, el bloqueo de I_f no está completo. Como resultado, se conserva el control autónomo de la frecuencia del marcapasos del nodo sinusal.

La frecuencia cardiaca elevada es un determinante importante del umbral isquémico en pacientes con enfermedad arterial coronaria y un indicador en el pronóstico de insuficiencia cardiaca congestiva en los pacientes. Se han demostrado los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ivabradina en pacientes con enfermedad arterial coronaria y angina estable crónica. En ensayos clínicos controlados, la ivabradina demostró ser tan efectiva como los bloqueadores beta en el control de la angina de pecho. En pacientes con disfunción ventricular izquierda y ritmos cardiacos superiores a 70 bpm, la ivabradina redujo la frecuencia cardiaca media y los puntos finales compuestos de la mortalidad cardiovascular y la hospitalización.

La taquicardia sinusal inapropiada es un trastorno poco común que se caracteriza por síntomas múltiples, que incluyen palpitaciones, mareos, hipotensión ortostática y frecuencia cardiaca elevados. El tratamiento convencional incluye bloqueadores beta y bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos. Informes de casos recientes y un ensayo clínico han demostrado que la ivabradina proporciona una alternativa efectiva para disminuir la frecuencia cardiaca en pacientes con taquicardia sinusal inapropiada. El medicamento se administra en dosis de 5-10 mg según sea necesario. Se han descrito alteraciones visuales atribuibles al bloqueo de los canales I_f en la retina. Este efecto secundario está limitado por la baja permeabilidad de la ivabradina en la barrera hematoencefálica. La ivabradina se emplea en otros lugares, pero actualmente está aprobada en Estados Unidos únicamente para tratar la insuficiencia cardiaca.

RANOLAZINA

La ranolazina se desarrolló originalmente como un agente antianginoso. Estudios posteriores han demostrado propiedades antiarrítmicas que dependen del bloqueo de múltiples canales iónicos. El fármaco bloquea la I_{Na} temprana y el componente tardío de la corriente de Na^+, I_{NaL}, el último tiene una sensibilidad 10 veces mayor al fármaco. El bloqueo de ambos componentes de la corriente de sodio depende de la frecuencia y del voltaje. La ranolazina también bloquea el componente rápido de la corriente rectificadora retardada de K^+ e I_{Kr}. El bloqueo de I_{NaL} e I_{Kr} produce efectos opuestos en la APD; el efecto neto depende de la contribución relativa de I_{NaL} e I_{Kr} a la APD. En los miocitos ventriculares normales, el efecto neto es la prolongación de la APD y del intervalo QT. En en miocitos aislados de ratones portadores de mutaciones asociadas a QT largo, el efecto neto es el acortamiento de la APD. En los miocitos auriculares normales, el efecto neto es la prolongación de la APD. A frecuencias rápidas, por ejemplo, durante la taquicardia, el potencial de acción auricular surge de la membrana repolarizada de forma incompleta y da como resultado una reducción de I_{Na} dependiente del voltaje. La ranolazina tiene un efecto relativamente pequeño en la I_{Ca} y las corrientes de K^+ restantes a concentraciones terapéuticas.

Se ha demostrado que la ranolazina tiene propiedades antiarrítmicas en las arritmias auriculares y ventriculares. Evita la inducción y puede poner fin a la fibrilación auricular. Actualmente se está sometiendo a ensayos clínicos en combinación con dronedarona para la supresión de la fibrilación auricular. Se ha demostrado que la ranolazina suprime la taquicardia ventricular en modelos isquémicos y en un importante ensayo clínico de sus efectos en la enfermedad arterial coronaria. El medicamento no ha recibido aún la aprobación de la FDA como medicamento antiarrítmico.

VERNAKALANT

El vernakalant es un bloqueador de canales de múltiples iones, aspecto que lo coloca en varias clases de acción antiarrítmica. Causa un bloqueo dependiente de la frecuencia y del voltaje de los componentes temprano y tardío de la corriente de sodio. El vernakalant bloquea la corriente de potasio muscarínico I_{KACh}, que se activa de forma condicional en la fibrilación auricular. El fármaco también bloquea los canales de potasio de activación temprana I_{to} e I_{kur}. Estas corrientes de los canales de potasio desempeñan un

papel más prominente en la repolarización auricular que en la ventricular. Como resultado, el vernakalant produce sólo una prolongación leve del intervalo QT. No produce *torsade des pointes*. Aunque aún no ha sido aprobado por la FDA, el vernakalant puede administrarse por vía intravenosa para la terminación rápida de la fibrilación auricular en pacientes con una enfermedad cardiaca estructural mínima o nula. En un ensayo de comparación directa, el vernakalant demostró ser más eficaz que el placebo o la amiodarona en la terminación de la fibrilación auricular en un periodo de 90 minutos. Esta acción relativamente rápida disminuye el periodo de observación requerido para efectos secundarios adversos después de la administración del fármaco. La bradicardia sinusal y la hipotensión son los únicos efectos adversos cardiovasculares notables.

MAGNESIO

Originalmente utilizado para pacientes con arritmias inducidas por digitálicos que eran hipomagnesémicos, se ha descubierto que la infusión de magnesio tiene efectos antiarrítmicos en algunos pacientes con niveles normales de magnesio sérico. No se conocen los mecanismos de estos efectos, pero se sabe que el magnesio influye en la Na^+/K^+-ATPasa, los canales de sodio, ciertos canales de potasio y los canales de calcio. El tratamiento con magnesio parece estar indicado en pacientes con arritmias inducidas por digitálicos si hay hipomagnesemia; también está indicado en algunos pacientes con *torsade des pointes* incluso si el magnesio sérico es normal. La dosis habitual es de 1 g (como sulfato) por vía intravenosa durante 20 minutos y se repite una vez si es necesario. Se requiere una mayor investigación para la comprensión completa de la acción y las indicaciones en el uso del magnesio como fármaco antiarrítmico.

POTASIO

La importancia de las concentraciones de iones de potasio dentro y fuera de la membrana de la célula cardiaca se discutió anteriormente en este capítulo. Los efectos del aumento de K^+ sérico se pueden resumir como 1) una acción despolarizante del potencial de reposo y 2) una acción estabilizadora del potencial de membrana, esta última causada por una mayor permeabilidad del potasio. La hipocalcemia da como resultado un mayor riesgo de posdespolarizaciones tempranas y retardadas y actividad de marcapasos ectópico, especialmente en presencia de digitálicos. La hipercalcemia deprime los marcapasos ectópicos (se requiere una hipercalcemia severa para suprimir el nodo SA) y ralentiza la conducción. Debido a que tanto el potasio insuficiente como el excesivo son potencialmente arritmogénicos, la terapia con potasio se dirige hacia la normalización de las concentraciones y depósitos de potasio en el cuerpo.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN LOS CANALES DE CLORURO

Se han identificado varios tipos de canales de cloruro. Actualmente, no hay medicamentos que actúen sobre los canales de cloruro en uso clínico para indicaciones cardiacas. Sin embargo, los canales de cloruro implicados en la **fibrosis quística** y otras afecciones son de gran importancia clínica y han sido objeto de intensas investigaciones (véase recuadro: "¿Un enlace de fibrosis quística en el corazón?").

PRINCIPIOS EN EL USO CLÍNICO DE AGENTES ANTIARRÍTMICOS

El margen entre la eficacia y la toxicidad es particularmente estrecho para los fármacos antiarrítmicos. Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios (véase recuadro: "Principios de uso de fármacos antiarrítmicos aplicados a la fibrilación auricular").

Evaluación de pretratamiento

Se deben seguir varios pasos importantes antes de iniciar cualquier terapia antiarrítmica:

1. **Elimine la causa.** Los factores precipitantes deben ser reconocidos y eliminados si es posible. Éstos incluyen no sólo anomalías de la homeostasis interna, como hipoxia o anomalías electrolíticas (especialmente hipocalcemia o hipomagnesemia), sino también terapia farmacológica y estados patológicos subyacentes

¿Un enlace de fibrosis quística en el corazón?

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave que causa secreción defectuosa de Cl^- en el pulmón. La secreción defectuosa de Cl^- es causada por mutaciones del canal regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) Cl^-, lo que provoca la generación de moco espeso y deshidratado y de infecciones bacterianas crónicas. Aunque se han identificado más de 1 600 tipos de mutaciones en el gen *CFTR*, la mayoría de las terapias actuales para tratar la fibrosis quística se dirigen a las consecuencias posteriores de la enfermedad que son secundarias a la pérdida de la función del canal CFTR Cl^-. Recientemente, la FDA aprobó el uso de un nuevo fármaco potenciador de CFTR, **ivacaftor**, para el tratamiento de un subconjunto de pacientes con fibrosis quística (4%) con una mutación específica (G551D). El ivacaftor mejora la función del canal CFTR, lo que resulta en una mejor función pulmonar. Otro modulador de CFTR, **crofelemer**, que inhibe los canales CFTR Cl^-, ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la diarrea inducida por medicamentos antivirales.

Sorprendentemente, estudios recientes han demostrado la expresión de los canales de CFTR Cl^- en el corazón, donde parecen modular la duración del potencial de acción y el potencial de membrana durante la estimulación simpática. Diversos modelos animales de enfermedad cardiaca han sugerido que los canales de CFTR Cl^- pueden desempeñar un papel en la hipertrofia y la insuficiencia cardiaca y pueden ser cardioprotectores contra el daño por isquemia y reperfusión. Los papeles fisiológicos y fisiopatológicos de los canales de CFTR Cl^- en el corazón humano aún deben definirse claramente. No se sabe si hay alteraciones cardiacas significativas en pacientes con fibrosis quística, y los posibles efectos de los dos nuevos moduladores de canales CFTR, ivacaftor y crofelemer, en la función cardiaca aún no se han determinado.

tales como hipertiroidismo o enfermedad cardiaca. Es importante separar este sustrato anormal de los factores desencadenantes, como la cardiopatía isquémica o la dilatación cardiaca aguda, los cuales pueden ser tratables y reversibles por diferentes medios.

2. **Haga un diagnóstico sólido.** Se debe establecer un diagnóstico sólido de arritmia. Por ejemplo, el uso indebido de verapamilo en pacientes con taquicardia ventricular diagnosticada erróneamente como taquicardia supraventricular puede conducir a una hipotensión catastrófica y al paro cardiaco. A medida que se disponga de métodos cada vez más sofisticados para caracterizar los mecanismos de arritmias subyacentes y que éstos se validen, es posible dirigir ciertos fármacos hacia mecanismos de arritmia específicos.
3. **Determine la condición de base.** La enfermedad cardiaca subyacente es un determinante crítico de la selección de fármacos para una arritmia particular en un paciente específico. Una pregunta clave es si el corazón es estructuralmente anormal. Pocos fármacos antiarrítmicos poseen una seguridad documentada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o cardiopatía isquémica. De hecho, algunos medicamentos presentan un riesgo proarrítmico documentado en ciertos estados de la enfermedad, por ejemplo, medicamentos de clase 1C en pacientes con cardiopatía isquémica. Debe establecerse una línea de base confiable para juzgar la eficacia de cualquier intervención antiarrítmica posterior. Actualmente se dispone de varios métodos para tal cuantificación de referencia. Éstos incluyen monitoreo ambulatorio progresivo, estudios electrofisiológicos que reproducen una arritmia blanco, reproducción de una arritmia blanco mediante el ejercicio en cinta ergométrica o el uso de monitoreo transtelefónico para registrar arritmias esporádicas pero sintomáticas.
4. **Cuestione la necesidad de la terapia.** La mera identificación de una anomalía del ritmo cardiaco no requiere necesariamente que se trate la arritmia. Una justificación excelente para un tratamiento conservador fue proporcionada en el Ensayo de Supresión de Arritmia Cardiaca (CAST) mencionado anteriormente.

Beneficios y riesgos

Los beneficios de la terapia antiarrítmica son difíciles de establecer. Se pueden prever dos tipos de beneficios: reducción de los síntomas relacionados con la arritmia, como palpitaciones, síncope o paro cardiaco; y reducción de la mortalidad a largo plazo en pacientes asintomáticos. Entre los fármacos discutidos aquí, sólo los bloqueadores beta se han asociado definitivamente con la reducción de la mortalidad en pacientes relativamente asintomáticos, y no se ha establecido el mecanismo subyacente a este efecto (véase capítulo 10).

La terapia antiarrítmica conlleva una serie de riesgos. En algunos casos, el riesgo de una reacción adversa está claramente relacionado con altas dosis o concentraciones plasmáticas. Los ejemplos incluyen el temblor inducido por lidocaína o el cinchonismo inducido por quinidina. En otros casos, las reacciones adversas no están relacionadas con concentraciones plasmáticas elevadas (p. ej., agranulocitosis inducida por procainamida). Para muchas reacciones adversas graves a los fármacos antiarrítmicos, la *combinación* de la terapia farmacológica y la enfermedad cardiaca subyacente parece importante.

Principios de uso de fármacos antiarrítmicos aplicados a la fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común observada clínicamente. Su prevalencia aumenta desde cerca de 0.5% en individuos menores de 65 años hasta 10% en individuos mayores de 80 años. El diagnóstico suele ser sencillo mediante un ECG. El ECG también puede permitir la identificación de un infarto de miocardio previo, hipertrofia ventricular izquierda y preexcitación ventricular. El hipertiroidismo es una causa tratable importante de fibrilación auricular, y se debe obtener un panel tiroideo en el momento del diagnóstico para excluir esta posibilidad. Con la historia clínica y el examen físico como guía, se debe evaluar la presencia y el alcance de la enfermedad cardiaca subyacente, preferiblemente utilizando técnicas no invasivas como la ecocardiografía.

El tratamiento de la fibrilación auricular se inicia para aliviar los síntomas del paciente y prevenir las complicaciones del tromboembolismo y la insuficiencia cardiaca inducida por taquicardia, el resultado de frecuencias cardiacas incontroladas y prolongadas en el tiempo. El objetivo del tratamiento inicial es controlar la frecuencia ventricular. Esto se logra generalmente mediante el uso de un fármaco bloqueador del canal de calcio solo o en combinación con un bloqueador betaadrenérgico. La digoxina puede ser valiosa en presencia de insuficiencia cardiaca. Un segundo objetivo es la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal normal. Varios estudios muestran que el control de la frecuencia (mantenimiento de la frecuencia ventricular en el rango de 60-80 bpm) tiene un mejor resultado beneficio-riesgo que el control del ritmo (conversión a ritmo sinusal normal) en la salud a largo plazo de los pacientes con fibrilación auricular. Si el control del ritmo se considera conveniente, en Estados Unidos el ritmo sinusal se restablece generalmente mediante la cardioversión DC. Ésta es también la estrategia preferida en una emergencia, por ejemplo, fibrilación auricular asociada con hipotensión o angina. Para la restauración electiva del ritmo sinusal, se puede usar una única dosis oral grande de propafenona o flecainida, siempre que la seguridad se pruebe inicialmente en un entorno monitorizado. La ibutilida intravenosa también puede restaurar el ritmo sinusal rápidamente.

La selección de un medicamento para mantener el ritmo sinusal normal depende de la presencia y el tipo de enfermedad cardiaca subyacente. En la figura 14-11 se ofrece un ejemplo de un algoritmo para la selección de medicamentos.

Los fármacos antiarrítmicos siguen siendo la estrategia de control del ritmo preferida. Sin embargo, una comparación de las estrategias iniciales para el mantenimiento del ritmo sinusal normal se encuentra actualmente en ensayo clínico. Se ha establecido el papel fundamental de la anticoagulación oral en la prevención del accidente cerebrovascular. Actualmente, las pautas identifican a los pacientes que están en riesgo particular y deben someterse a una anticoagulación a largo plazo.

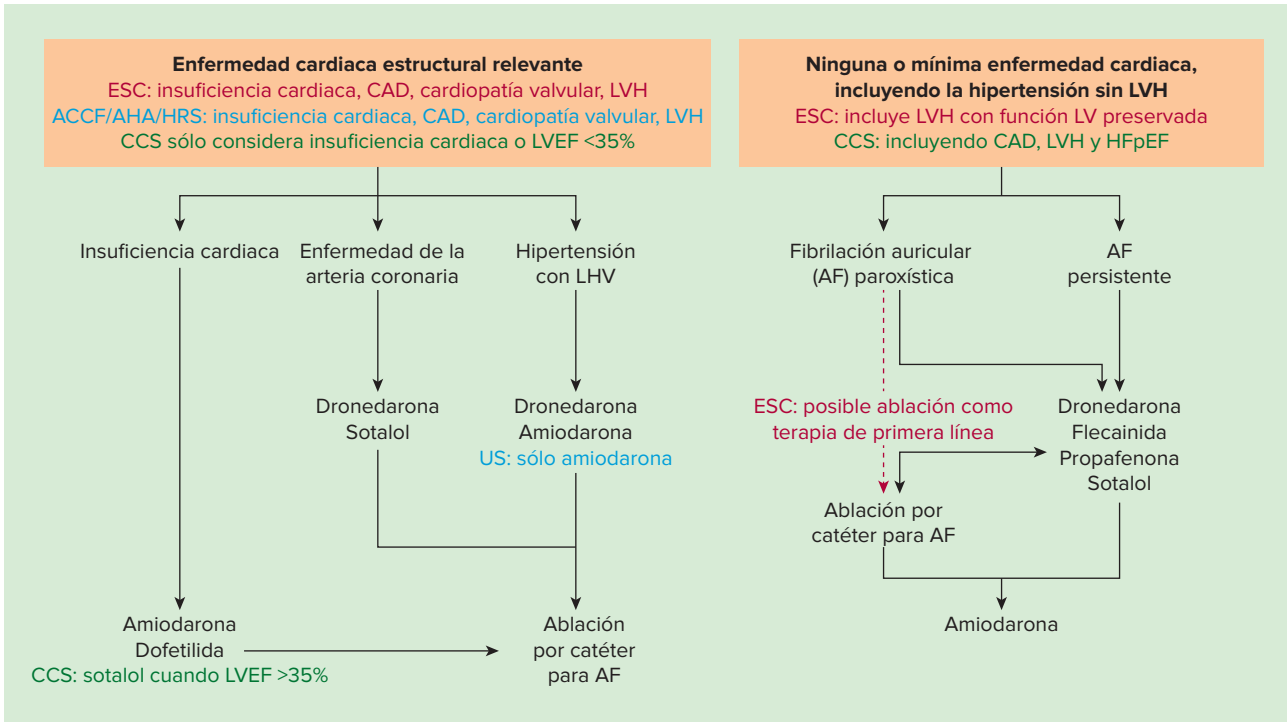


FIGURA 14-11 La selección de terapias de control del ritmo depende de la presencia y la naturaleza de cualquier enfermedad cardiaca subyacente. Los pacientes pueden dividirse en dos grandes categorías: aquellos con y sin enfermedad cardiaca subyacente. Los pacientes con insuficiencia cardiaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) inferior al 35%, enfermedad arterial coronaria (CAD, *coronary artery disease*), cardiopatía valvular e hipertrofia ventricular izquierda (LVH, *left ventricular hypertrophy*) entran en la primera categoría. La segunda categoría incluye a los pacientes con LVH leve y con insuficiencia cardiaca, pero con una fracción de eyección preservada (HFpEF). Las recomendaciones se basan en las pautas de la American College of Cardiology Foundation (ACCF), la American Heart Association (AHA), la Heart Rhythm Society (HRS) y la Canadian Cardiology Society (CCS). AF (*atrial fibrillation*): fibrilación auricular; ESC (*European Society of Cardiology*): Sociedad Europea de Cardiología; LV (*left ventricle*): ventrículo izquierdo.

También se han identificado varios síndromes específicos de provocación de arritmias por fármacos antiarrítmicos, cada uno con su mecanismo fisiopatológico subyacente y factores de riesgo. Fármacos como quinidina, sotalol, ibutilida y dofetilida, que actúan, al menos en parte, al ralentizar la repolarización y prolongar los potenciales de acción cardiaca, pueden producir una marcada prolongación de QT y *torsade des pointes*. El tratamiento para las *torsade* requiere el reconocimiento de la arritmia, la retirada de cualquier agente ofensivo, la corrección de la hipocalcemia y el tratamiento con maniobras para aumentar la frecuencia cardiaca (estimulación o isoproterenol); el magnesio intravenoso también parece ser efectivo, incluso en pacientes con niveles normales de magnesio.

Los fármacos que ralentizan notablemente la conducción, como la flecainida, o las altas concentraciones de quinidina pueden dar lugar a una mayor frecuencia de arritmias de reentrada, especialmente taquicardia ventricular en pacientes con infarto previo de miocardio en los que puede existir un posible circuito de reentrada. El tratamiento aquí consiste en el reconocimiento, la retirada del agente causal y el sodio intravenoso para revertir el bloqueo unidireccional.

Comportamiento de la terapia antiarrítmica

La urgencia de la situación clínica determina la vía de administración y la velocidad de iniciación del fármaco. Cuando se requiere una acción farmacológica inmediata, se prefiere la vía intravenosa. Los niveles terapéuticos del fármaco se pueden lograr mediante la administración de múltiples bolos intravenosos *lentos*. El tratamiento farmacológico puede considerarse eficaz cuando se suprime la arritmia objetivo (de acuerdo con la medida utilizada para cuantificarlo al inicio del estudio) y no hay toxicidad. Por el contrario, la terapia farmacológica no debe considerarse ineficaz a menos que ocurran toxicidades en un momento en que las arritmias no se suprimen.

El monitoreo de las concentraciones plasmáticas del fármaco puede ser un complemento útil para controlar la terapia antiarrítmica. Las concentraciones de fármacos plasmáticos también son importantes para establecer el cumplimiento durante la terapia a largo plazo así como para detectar interacciones farmacológicas que pueden dar como resultado concentraciones muy altas a dosis bajas de fármaco o concentraciones muy bajas a dosis altas.

RESUMEN Fármacos antiarrítmicos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
CLASE 1A				
• Procainamida	Bloqueo de I_{Na} (primario) e I_{Kr} (secundario)	Ralentiza la velocidad de conducción y la frecuencia del marcapasos • prolonga la duración del potencial de acción y se disocia del canal I_{Na} con cinética intermedia • efectos depresores directos sobre los nodos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV)	La mayoría de las arritmias auriculares y ventriculares • fármaco de segunda elección para la mayoría de las arritmias ventriculares sostenidas asociadas con el infarto agudo de miocardio	Oral, IV, IM • eliminado por metabolismo hepático a *N*-acetilprocainamida (NAPA, véase texto) y eliminación renal • NAPA implicado en *torsade des pointes* en pacientes con insuficiencia renal • *Toxicidad:* hipotensión • el tratamiento a largo plazo produce síntomas reversibles relacionados con el lupus
• *Quinidina: similar a la procainamida pero más tóxica (cinchonismo, torsade); raramente utilizado en arritmias; véase capítulo 52 para la malaria*				
• *Disopiramida: similar a la procainamida pero con importantes efectos antimuscarínicos; puede precipitar la insuficiencia cardiaca; no es utilizada comúnmente*				
CLASE 1B				
• Lidocaína	Bloqueo del canal de sodio (I_{Na})	Bloquea los canales activos e inactivos con una cinética rápida • no prolonga y puede acortar el potencial de acción	Pone fin a las taquicardias ventriculares y previene la fibrilación ventricular después de la cardioversión	IV • metabolismo hepático de primer paso • reduzca la dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca o enfermedad hepática • *Toxicidad:* síntomas neurológicos
• *Mexiletina: congénere oralmente activo de la lidocaína; utilizado en arritmias ventriculares, síndromes de dolor crónico*				
CLASE 1C				
• Flecainida	Bloqueo del canal de sodio (I_{Na})	Se disocia del canal con cinética lenta • sin cambio en la duración del potencial de acción	Arritmias supraventriculares en pacientes con el corazón normal • no se usan en condiciones isquémicas (infarto de miocardio posterior)	Oral • metabolismo hepático y renal • semivida ~20h • *Toxicidad:* proarrítmico
• *Propafenona: actividad de bloqueadora beta débilmente activa por vía oral; arritmias supraventriculares; metabolismo hepático*				
• *Moricizina: derivado de fenotiazina, oralmente activo; arritmias ventriculares, proarrítmico. Retirado en Estados Unidos*				
CLASE 2				
• Propranolol	Bloqueo del adrenorreceptor β	Efectos directos de la membrana (bloqueo del canal de sodio) y prolongación de la duración del potencial de acción • ralentiza la automaticidad del nodo SA y la velocidad de conducción del nodo AV	Arritmias auriculares y prevención de infarto recurrente y muerte súbita	Oral, parenteral • duración 4-6 h • *Toxicidad:* asma, bloqueo AV, insuficiencia cardiaca aguda • *Interacciones:* con otros depresores cardiacos y fármacos hipotensores
• *Esmolol: de acción corta, sólo IV; utilizado para arritmias intraoperatorias y otras arritmias agudas*				
CLASE 3				
• Amiodarona	Bloquea los canales I_{Kr}, I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, receptores adrenérgicos beta	Prolonga la duración del potencial de acción y el intervalo QT • ralentiza la frecuencia cardiaca y la conducción del nodo AV • baja incidencia de *torsade des pointes*	Arritmias ventriculares graves y arritmias supraventriculares	Oral, IV • absorción variable y acumulación de tejido • metabolismo hepático, eliminación compleja y lenta • *Toxicidad:* bradicardia y bloqueo cardiaco en el corazón enfermo, vasodilatación periférica, toxicidad pulmonar y hepática • hiper o hipotiroidismo. • *Interacciones:* muchas, basadas en el metabolismo de CYP

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos antiarrítmicos (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
• Dofetilida	Bloqueo de I_{Kr}	Prolonga el potencial de acción, período refractario efectivo	Mantenimiento o restauración del ritmo sinusal en la fibrilación auricular	Oral • excreción renal • *Toxicidad: torsade des pointes* (iniciado en el hospital con monitoreo) • *Interacciones:* aditivo con otros medicamentos que prolongan el QT
• *Sotalol: bloqueador adrenérgico beta y de I_{Kr}, propiedades de prolongación del potencial de acción directa, uso para arritmias ventriculares, fibrilación auricular*				
• *Ibutilida: bloqueador de canales de potasio, puede activar la corriente de entrada; uso IV para la conversión en aleteo auricular y fibrilación*				
• *Dronedarona: derivado de amiodarona; acciones multicanal, reduce la mortalidad en pacientes con fibrilación auricular*				
• *Vernakalant: está siendo investigado en Estados Unidos, acciones multicanal en aurículas, prolonga la refractariedad auricular, eficaz en la fibrilación auricular*				
CLASE 4				
• Verapamilo	Bloqueo del canal de calcio (tipo $I_{Ca\text{-}L}$)	Ralentiza la automaticidad del nodo SA y la velocidad de conducción del nodo AV • disminuye la contractilidad cardiaca • reduce la presión arterial	Taquicardias supraventriculares, hipertensión, angina	Oral, IV • Metabolismo hepático • precaución en pacientes con disfunción hepática • *Toxicidad e interacciones:* véase capítulo 12
• *Diltiazem: Equivalente al verapamilo*				
VARIOS				
• Adenosina	Activa el rectificador de entrada I_K • bloquea I_{Ca}	Muy breve, bloqueo AV normalmente completo	Taquicardias supraventriculares paroxísticas	Sólo IV • duración 10-15 s • *Toxicidad:* sofocación, opresión en el pecho, mareos • *Interacciones:* mínimas
• Magnesio	Poco entendido • interactúa con los canales Na^+/K^+-ATPasa, K^+ y Ca^{2+}	Normaliza o aumenta el Mg^{2+} plasmático	*Torsade des pointes* • arritmias inducidas por digitalis	IV • duración dependiente de la dosificación • *Toxicidad:* debilidad muscular en sobredosis
• Potasio	Aumenta la permeabilidad de K^+ y las corrientes de K^+	Ralentiza los marcapasos ectópicos • ralentiza la velocidad de conducción en el corazón	Arritmias inducidas por digitalis • arritmias asociadas con hipocalcemia	Oral, IV • *Toxicidad:* arritmias reentrantes, fibrilación o paro cardiaco por sobredosis

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
BLOQUEADORES DEL CANAL DE SODIO	
Disopiramida	Genérico, Norpace, Norpace CR
Flecainida	Genérico, Tambocor
Lidocaína	Genérico, Xylocaine
Mexiletina	Genérico, Mexitil
Procainamida	Genérico, Pronestyl, Procan-SR
Propafenona	Genérico, Rythmol
Sulfato de quinidina (base de quinidina 83%)	Genérico
Gluconato de quinidina (base de quinidina 62%)	Genérico
Poligalacturonato de quinidina (base de quinidina 60%)	Cardioquin
BLOQUEADORES BETA ETIQUETADOS PARA SU USO COMO ANTIARRÍTMICOS	
Acebutolol	Genérico, Sectral
Esmolol	Genérico, Brevibloc
Propranolol	Genérico, Inderal

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
AGENTES QUE PROLONGAN EL POTENCIAL DE ACCIÓN	
Amiodarona	Genérico, Cordarone
Dofetilida	Tikosyn
Dronedarona	Multaq
Ibutilida	Genérico, Corvert
Sotalol	Genérico, Betapace
BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO	
Diltiazem	Genérico, Cardizem
Verapamilo	Genérico, Calan, Isoptin
VARIOS	
Adenosina	Genérico, Adenocard
Sulfato de magnesio	Genérico
FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN LOS CANALES CLORURO	
Ivacaftor (etiquetado para su uso en la fibrosis quística)	Kalydeco
Crofelemer (etiquetado para su uso en la diarrea inducida por medicamentos contra el HIV)	Fulyzaq

REFERENCIAS

Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of basic mechanisms of cardiac arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 2011;3:23.

Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1919.

Burashnikov A, Antzelevitch C. Role of late sodium channel block in the management of atrial fibrillation. *Cardiovas Drugs Ther* 2013;27:79.

Chinitz JS, *et al*. Rate or rhythm control for atrial fibrillation: Update and controversies. *Am J Med* 2012;125:1049.

Cho HC, Marban E. Biological therapies for cardiac arrhythmias: Can genes and cells replace drugs and devices? *Circ Res* 2010;106:674.

Das MK, Zipes DP. Antiarrhythmic and nonantiarrhythmic drugs for sudden cardiac death prevention. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:438.

Duan D. Phenomics of cardiac chloride channels: The systemic study of chloride channel function in the heart. *J Physiol* 2009;587:2163.

Echt DS, *et al.*, for the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781.

El-Sherif N, Boutjdir M. Role of pharmacotherapy in cardiac ion channelopathies. *Pharmacol Ther* 2015;155:132.

El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011;18:233.

Fedida D. Vernakalant (RSD1235): A novel, atrial-selective antifibrillatory agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:519.

Fuster V, *et al*. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:700.

George AL. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2013;123:75.

Grant AO. Cardiac ion channels. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:185.

Hondeghem LM. Relative contributions of TRIaD and QT to proarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:655.

Kolettis TM. Coronary artery disease and ventricular arrhythmias: Pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharm* 2013;13:210.

Li A, Behr ER. Advances in the management of atrial fibrillation. *Clin Med* 2012;12:544.

Marrus SB, Nerbonne JM. Mechanisms linking short- and long-term electrical remodeling in the heart ... Is it a stretch? *Channels* 2008;2:117.

McPhail GL, Clancy JP. Ivacaftor: The first therapy acting on the primary cause of cystic fibrosis. *Drugs Today* 2013;49:253.

Mohler PJ, Gramolini AO, Bennett V. Ankyrins. *J Cell Biol* 2002;115:1565.

Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG. Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. *Physiology* 2013;28:74.

Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: State of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:124.

Roubille F, Tardif J-C. New therapeutic targets in cardiology, heart failure and arrhythmia: HCN channels. *Circulation* 2013;127:1986.

Starmer FC, Grant AO, Strauss HC. Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. *Biophys J* 1984;46:15.

Tradtrantip L, Namkung W, Verkman AS. Crofelemer, an antisecretory antidiarrheal proanthocyandin oligomer extracted from *Croton lechleri*, targets two distinct intestinal chloride channels. *Mol Pharmacol* 2010; 77:69.

Veerakul G, Nademanec K. Brugada syndrome: Two decades of progress. *Circ J* 2012;76:2713.

Vizzardi E, *et al*. A focus on antiarrhythmic properties of ranolazine. *J Cardiovasc Pharm Ther* 2012;17:353.

Wehrens XHT, Lehnart SE, Marks AR. Ryanodine receptor-targeted antiarrhythmic therapy. *NY Acad Sci* 2005;1047:366.

Wolbrette D, *et al*. Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: Approval and efficacy. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:517.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La paciente tiene síntomas significativos durante los episodios recurrentes de fibrilación auricular. Ella tiene múltiples factores de riesgo para el tromboembolismo (edad, sexo femenino e hipertensión). Por tanto, ella es una candidata para la anticoagulación de por vida. La warfarina era el fármaco estándar. El factor Xa (p. ej., apixaban, rivaroxiban) y los inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) son clases más nuevas de anticoagulantes que ofrecen alternativas más aceptables para el paciente pero a un costo mayor. La frecuencia cardiaca máxima en la fibrilación auricular de esta paciente no es particularmente alta. El mantenimiento del ritmo sinusal parece ser importante en ella. El ecocardiograma muestra un deterioro de la función ventricular izquierda. Sería apropiada la selección de un medicamento que se tolere en la insuficiencia cardiaca y tenga la capacidad documentada de transformar o prevenir la fibrilación auricular, por ejemplo, dofetilida o amiodarona. El uso de la ablación con catéter para el tratamiento del episodio inicial de fibrilación auricular no es el estándar de atención, pero se está sometiendo a ensayos clínicos.

CAPÍTULO

15 Agentes diuréticos

Ramin Sam, MD, Harlan E. Ives, MD, PhD y David Pearce, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 65 años tiene antecedentes de diabetes y enfermedad renal crónica con una creatinina basal de 2.2 mg/dL. A pesar de cinco medicamentos antihipertensivos diferentes, su presión arterial clínica es de 176/92 mm Hg; tiene disnea de esfuerzo leve y edema de 2-3+ en el examen. Él ha estado tomando 80 mg de furosemida dos veces al día durante un año hasta ahora. En la visita a la clínica se le agregó 25 mg diarios de hidroclorotiazida para lograr un mejor control de la presión arterial y también para tratar los síntomas y signos de la sobrecarga de líquidos. Dos semanas después, el paciente se presenta al departamento de urgencias con síntomas de debilidad, anorexia y malestar generalizado. Su presión arterial ahora es de 91/58 mm Hg, y ha perdido 15 kg en 2 semanas. Sus pruebas de laboratorio son significativas para una creatinina sérica de 10.8 mg/dL. ¿Qué ha conducido a la lesión renal aguda? ¿Cuál es el motivo de la pérdida de peso? ¿Qué precauciones podrían haberse tomado para evitar esta hospitalización?

Las alteraciones en el volumen de líquido y la composición de electrólitos son trastornos clínicos comunes e importantes. Los fármacos que bloquean de manera específica las funciones de transporte de los túbulos renales son valiosas herramientas clínicas en el tratamiento de estos trastornos. Aunque desde la Antigüedad se han descrito varios agentes que aumentan el volumen de orina (diuréticos), no fue sino hasta 1937 que se describieron por primera vez los inhibidores de la anhidrasa carbónica y fue hasta 1957 que estuvo disponible un agente diurético mucho más útil y potente (la clorotiazida).

Técnicamente, un "diurético" es un agente que incrementa el volumen de orina, mientras que un "natriurético" causa un aumento en la excreción renal de sodio y un "acuarético" eleva la excreción de agua libre de soluto. Debido a que los natriuréticos casi siempre también aumentan la excreción de agua, por lo regular se les denomina diuréticos. Los diuréticos osmóticos y los antagonistas de la hormona antidiurética (véase "Agentes que alteran la excreción de agua") son acuaréticos y no directamente natriuréticos. Hace poco tiempo se ha desarrollado una clase, nueva en su totalidad, de agentes que bloquean el transporte de urea. Estos agentes dan como resultado un aumento de la producción de orina y una mayor excreción de urea, pero no un incremento de la excreción de electrólitos. A pesar de que en su especificidad son acuaréticos, también se les conoce como urearéticos. Estos agentes aún no están disponibles para la terapia, pero se encuentran en etapas iniciales de investigación.

Este capítulo está dividido en tres secciones. La primera sección cubre los principales mecanismos de transporte de los túbulos renales. La nefrona se divide estructural y funcionalmente en varios segmentos (figura 15-1, cuadro 15-1). También se discuten varios autacoides, que ejercen efectos complejos múltiples sobre la fisiología renal (la adenosina, las prostaglandinas y la urodilatina, un autacoide renal muy vinculado con el péptido natriurético auricular). En la segunda sección se describe la farmacología de los agentes diuréticos. Muchos diuréticos ejercen sus efectos en proteínas de transporte de membrana específico en las células epiteliales tubulares renales. Otros diuréticos ejercen efectos osmóticos que evitan la reabsorción de agua (el manitol), inhiben las enzimas (la acetazolamida) o interfieren con los receptores de hormonas en las células epiteliales renales (los vaptanos o antagonistas de la vasopresina). La fisiología de cada segmento de la nefrona está estrechamente relacionada con la farmacología básica de los medicamentos que actúan allí, lo cual se analiza en la segunda sección. En la tercera sección del capítulo se describen las aplicaciones clínicas de los diuréticos.

MECANISMOS DE TRANSPORTE TUBULAR RENAL

TÚBULO PROXIMAL

El bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), el cloruro de sodio (NaCl), la glucosa, los aminoácidos y otros solutos orgánicos se reabsorben tempranamente a través de los sistemas de transporte específicos en el túbulo proximal (túbulo contorneado proximal, **PCT** [*proxi-*

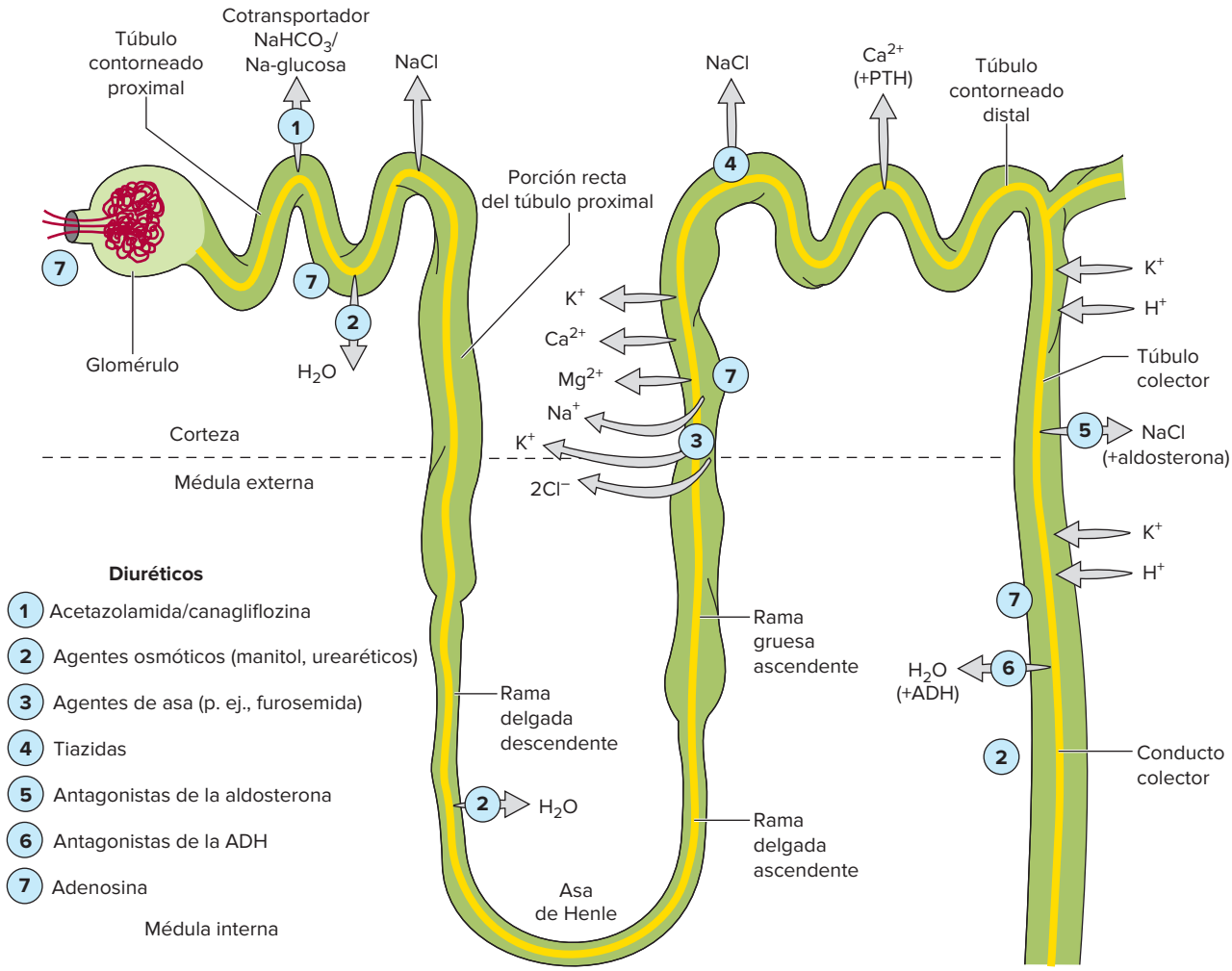


FIGURA 15-1 Sistemas de transporte de los túbulos y los sitios de acción de los diuréticos. ADH: hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*); PTH: hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*).

mal convoluted tubule]). Los iones de potasio (K^+) se reabsorben a través de la vía paracelular. El agua se reabsorbe de manera pasiva a través de una vía transcelular (mediada por un canal de agua específico, la aquaporina-1 [AQP1, *aquaporin-1*]) y una vía paracelular (tal vez mediada por la claudina-2). Es importante destacar que la permeabilidad del PCT al agua es muy alta, y por tanto, la osmolalidad del fluido tubular proximal se mantiene a un nivel casi constante, y el gradiente desde la luz del túbulo al intersticio circundante es muy pequeño. A medida que el líquido del túbulo se procesa a lo largo del túbulo proximal, las concentraciones luminales de la mayoría de los solutos disminuyen en relación con la concentración de la inulina, un marcador experimental que se filtra, pero no secreta, ni se absorbe por los túbulos renales. Alrededor de los iones filtrados 66% son de sodio (Na^+), 85% de $NaHCO_3$, 65% de K^+, 60% de agua y prácticamente toda la glucosa filtrada y los aminoácidos se reabsorben por el túbulo proximal en humanos normales.

De los diversos solutos que se reabsorben en el túbulo proximal, los más relevantes para la acción diurética son el $NaHCO_3$ y el NaCl. Hasta hace poco, de los diuréticos actualmente disponibles, sólo un grupo (los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales bloquean la reabsorción del $NaHCO_3$) ha actuado con predominio en el PCT. La reabsorción del bicarbonato sódico por el PCT se inicia por la acción del **translocador Na^+/H^+ (NHE3)** ubicado en la membrana luminal de la célula epitelial del túbulo proximal (figura 15-2). Este sistema de transporte permite que el Na^+ ingrese a la célula desde la luz tubular y que se intercambie con un protón (H^+) en el interior de la célula. Como en todas las partes de la nefrona, la Na^+/K^+-ATPasa en la membrana basolateral bombea el Na^+ reabsorbido dentro del intersticio manteniendo una baja concentración intracelular de Na^+. El H^+ secretado dentro de la luz se combina con el bicarbonato (HCO_3^-) formando el H_2CO_3 (el ácido carbónico), que se deshidrata con rapidez a CO_2 y H_2O por la anhidrasa carbónica. El dióxido de carbono producido por la deshidratación de H_2CO_3 entra a la célula del túbulo proximal por difusión simple, donde luego se rehidrata de nuevo a H_2CO_3, facilitado por la anhidrasa carbónica intracelular. Luego de la disociación de H_2CO_3, el H^+ está disponible para el transporte por el translocador Na^+/H^+, y el HCO_3^- se transporta fuera de la célula por un transportador de la membrana basolateral (figura 15-2). La reabsorción del bicarbonato por el túbulo proximal depende, por tanto, de la actividad de la anhidrasa carbónica. Esta enzima puede ser inhibida por la acetazolamida y otros inhibidores de la anhidrasa carbónica.

CUADRO 15-1 Principales segmentos de la nefrona y sus funciones

Segmento	Funciones	Permeabilidad al agua	Transportadores primarios y objetivos farmacológicos en la membrana apical	Diurético con acción principal
Glomérulo	Formación del filtrado glomerular	Extremadamente alto	Ninguna	Ninguna
Túbulo contorneado proximal (PCT)	Reabsorción de 65% de $Na^+/K^+/CA^{2+}$ y Mg^{2+} filtrado; 85% de $NaHCO_3$ y casi 100% de glucosa y aminoácidos. Reabsorción isosmótica del agua	Muy alto	Na/H^1(NHE3), anhidrasa carbónica; cotransportador Na/glucosa 2 (SGLT2)	Inhibidores de la anhidrasa carbónica, antagonistas de la adenosina (bajo investigación)
Túbulo proximal, segmento recto	Secreción y reabsorción de ácidos orgánicos y bases, incluido el ácido úrico y la mayoría de los diuréticos	Muy alto	Ácido (p. ej., el ácido úrico) y transportadores de base	Ninguna
Rama delgada descendente del asa de Henle	Reabsorción pasiva de agua	Alto	Acuaporinas	Ninguna
Rama gruesa ascendente del asa de Henle (TAL, *thick ascending limb*)	Reabsorción activa 15-25% de $Na^+/K^+/Cl^-$ filtrado; reabsorción secundaria de CA^{2+} y Mg^{2+}	Muy bajo	Na/K/2Cl (NKCC2)	Diuréticos de asa
Túbulo contorneado distal (DCT, *distal convoluted tubule*)	Reabsorción activa del 4-8% de Na^+ y Cl^- filtrados; reabsorción de CA^{2+} bajo el control de la hormona paratiroidea	Muy bajo	Na/Cl (NCC)	Tiazidas
Túbulo colector cortical (CCT, *cortical collecting tubule*)	Reabsorción del Na^+ unido al K^+ (2-5%) y secreción de H^+	Variable[2]	Canales de Na (ENaC, *epithelial sodium channel*), K canales,[1] transportador de H^+,[1] acuaporinas	Diuréticos ahorradores de K^+. Antagonistas de la adenosina (bajo investigación)
Conducto colector medular	Reabsorción de agua bajo control de la vasopresina	Variable[2]	Acuaporinas	Antagonistas de la vasopresina

[1] No es un objetivo de fármacos actualmente disponibles.

[2] Controlado por la actividad de la vasopresina.

Recientemente se han aprobado los inhibidores del **cotransportador sodio-glucosa**, la isoforma 2 (**SGLT2,** [*sodium-glucose cotransporter, isoform 2*]; figura 15-2) para tratar la diabetes *mellitus*. El cotransportador sodio-glucosa es responsable de la reabsorción de gran parte de la glucosa filtrada por el glomérulo. Aunque no están indicados como agentes diuréticos, estos medicamentos tienen propiedades diuréticas acompañadas de una mayor excreción de sodio y glucosa (véase adelante). Se cree que las propiedades diuréticas son el resultado de la diuresis principalmente osmótica.

Los sistemas de secreción de ácido orgánico se encuentran en el tercio medio de la parte recta del túbulo proximal (segmento S_2). Estos sistemas secretan una variedad de ácidos orgánicos (el ácido úrico, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*], los diuréticos, los antibióticos, etc.) en el líquido luminal desde la sangre. Por tanto, estos sistemas ayudan a que los diuréticos se liberen hacia el lado luminal

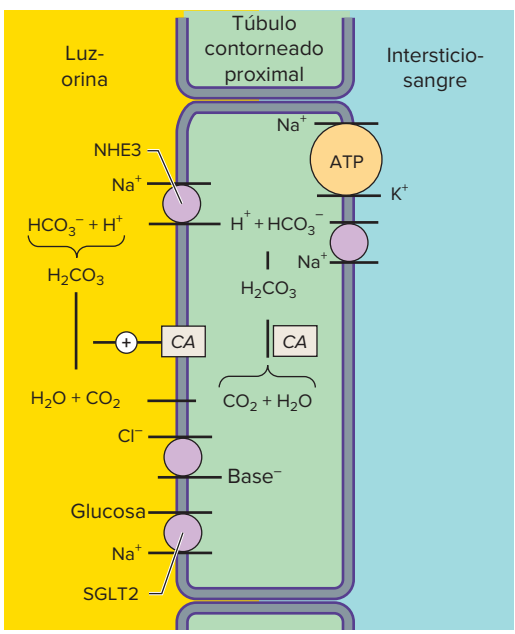


FIGURA 15-2 Intercambio de Na^+/H^+ en la membrana apical (vía NHE3) y la reabsorción del bicarbonato en la célula del túbulo contorneado proximal. La Na^+/K^+-ATPasa está presente en la membrana basolateral para mantener los niveles intracelulares de sodio y potasio dentro del rango normal. Debido al rápido equilibrio, las concentraciones de los solutos son aproximadamente iguales en el líquido intersticial y en la sangre. La anhidrasa carbónica (CA, *carbonic anhydrase*) se encuentra en otros lugares, además del borde en cepillo de la membrana luminal. El cotransportador de Na^+/glucosa, SGLT2.

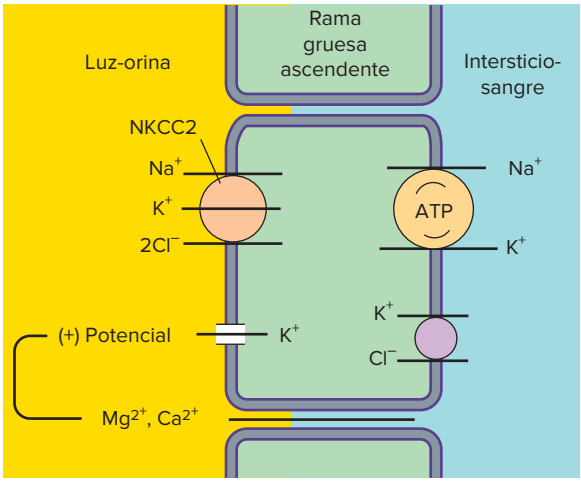


FIGURA 15-3 Vías de transporte de iones a través de las membranas luminal y basolateral de la célula de la rama gruesa ascendente. El potencial eléctrico positivo en la luz creado por la posterior difusión del K^+ impulsa la reabsorción catiónica divalente (y monovalente) a través de la vía paracelular. El NKCC2 es el transportador primario en la membrana luminal.

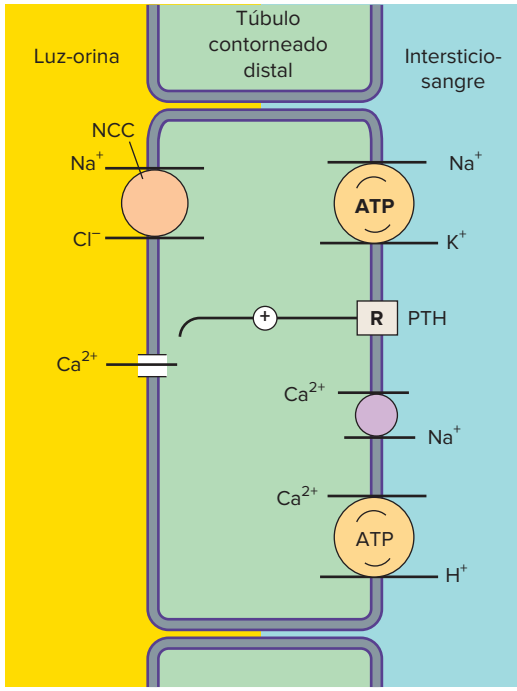


FIGURA 15-4 Vías de transporte de iones a través de las membranas luminal y basolateral de la célula del túbulo contorneado distal. Como en todas las células tubulares, la Na^+/K^+-ATPasa está presente en la membrana basolateral. El NCC es el principal transportador de sodio y cloruro en la membrana luminal. R: receptor de la hormona paratiroidea (PTH).

del túbulo, donde la mayoría de ellos actúan. Los sistemas orgánicos de secreción de bases (la creatinina, la colina, etc.) también están presentes en los segmentos inicial (S_1) y medio (S_2) del túbulo proximal.

ASA DE HENLE

En el límite entre las bandas internas y externas de la médula externa, el túbulo proximal desemboca en la rama delgada descendente del asa de Henle. El agua se extrae desde la rama descendente de esta asa por fuerzas osmóticas que se encuentran en el intersticio medular hipertónico. Al igual que en el túbulo proximal, los solutos luminales impermeables como el manitol se oponen a esta extracción de agua y, por tanto, tienen actividad acuarética. Entonces, la rama delgada *ascendente* es relativamente impermeable al agua, pero permeable a algunos solutos.

La **rama gruesa ascendente** (**TAL**), que se continúa con la rama delgada del asa de Henle, reabsorbe de manera activa el NaCl desde la luz (cerca de 25% del sodio filtrado), pero a diferencia del túbulo proximal y de la rama delgada descendente del asa de Henle, es casi impermeable al agua. La reabsorción de sal en la TAL diluye el líquido tubular, y por esta razón, la TAL es denominada un *segmento de dilución*. Las porciones medulares de la TAL contribuyen a la hipertonicidad medular y de ese modo también desempeñan una función importante en la concentración de la orina por el conducto colector.

El sistema de transporte del NaCl en la membrana luminal de la TAL es un **cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$** (llamado **NKCC2** o **NK2CL**) (figura 15-3). Este transportador es bloqueado selectivamente por los agentes diuréticos conocidos como diuréticos "de asa" (se discuten más adelante en el capítulo). Aunque el transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ es en sí mismo eléctricamente neutro (dos cationes y dos aniones son cotransportados), la acción del transportador contribuye al exceso de acumulación de K^+ dentro de la célula. La posterior difusión del K^+ a la luz tubular (por la vía del canal de ROMK) causa un potencial eléctrico positivo en la luz, que proporciona la fuerza motriz para la reabsorción de los cationes —incluyendo el magnesio y el calcio— a través de la vía paracelular. Por tanto, la inhibición del transporte de sal en la TAL mediante los diuréticos de asa, lo que reduce el potencial positivo en la luz, produce un aumento en la excreción urinaria de cationes divalentes además del NaCl.

TÚBULO CONTORNEADO DISTAL

Sólo alrededor de 10% del NaCl filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado distal (**DCT**). Al igual que la TAL del asa de Henle, este segmento es relativamente impermeable al agua y la reabsorción del NaCl diluye aún más el líquido tubular. El mecanismo de transporte del NaCl en el DCT es un **cotransportador Na^+/Cl^-** (**NCC**; figura 15-4) eléctricamente neutral sensible a la tiazida.

Debido a que el K^+ no se recicla a través de la membrana apical del DCT, como sí lo hace en la TAL, no hay potencial positivo en la luz en este segmento, y el Ca^{2+} y el Mg^{2+} no son expulsados de la luz tubular por fuerzas eléctricas. En cambio, el Ca^{2+} se reabsorbe de manera activa por la célula epitelial del DCT a través de un canal apical de Ca^{2+} y un translocador basolateral Na^+/Ca^{2+} (figura 15-4). Este proceso está regulado por la hormona paratiroidea.

SISTEMA TUBULAR COLECTOR

El sistema tubular colector que conecta el DCT con la pelvis renal y el uréter consta de varios segmentos tubulares secuenciales: el túbulo conector, el túbulo colector y el conducto colector (formado por la conexión de dos o más túbulos colectores). Aunque estos

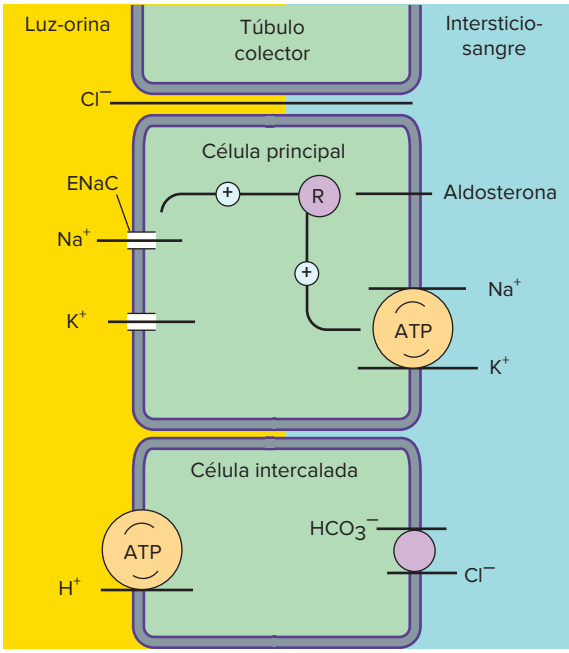


FIGURA 15-5 Vías de transporte de iones a través de las membranas luminal y basolateral del túbulo colector y las células del conducto colector. La difusión interna del Na^+ a través del canal epitelial de sodio (ENaC) deja un potencial negativo en la luz, que impulsa la reabsorción del Cl^- y la salida del K^+. R, receptor de la aldosterona.

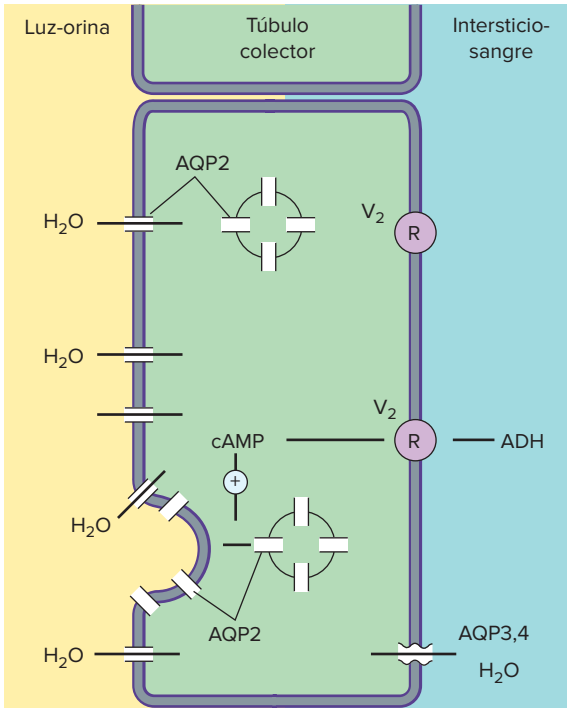


FIGURA 15-6 Transporte de agua a través de las membranas luminal y basolateral de las células del conducto colector. Arriba, existe baja permeabilidad al agua en ausencia de la hormona antidiurética (ADH). Debajo, en presencia de la ADH, las acuaporinas se insertan en la membrana apical, lo que aumenta notablemente la permeabilidad al agua. AQP2: canales de agua de acuaporina apical (*apical aquaporin water channels*); AQP3,4: canales de agua de acuaporina basolateral (*basolateral aquaporin water channels*); V_2: receptor V_2 de la vasopresina (*vasopressin V_2 receptor*).

segmentos tubulares pueden ser anatómicamente distintos, las gradaciones fisiológicas son más progresivas, y en términos de actividad diurética es más fácil pensar en este complejo como un solo segmento de la nefrona, que contiene varios tipos de células distintas. El sistema tubular colector es responsable de sólo 2-5% de la reabsorción del NaCl por el riñón. A pesar de esta pequeña contribución, desempeña una función importante en la fisiología renal y en la acción diurética. Como sitio final de la reabsorción de NaCl, el sistema colector es responsable de la regulación estricta del volumen del líquido corporal y determinante de la concentración final de Na^+ en la orina. Además, el sistema colector es el sitio, donde los mineralocorticoides ejercen una influencia significativa. Por último, éste es el sitio más importante de secreción de K^+ por el riñón y en el que se inducen todos los cambios por los diuréticos en el equilibrio del K^+.

El mecanismo de reabsorción del NaCl en el sistema del túbulo colector es distinto de los mecanismos encontrados en otros segmentos del túbulo. Las **células principales** son los sitios fundamentales de transporte de Na^+, K^+ y agua (figuras 15-5 y 15-6), y las **células intercaladas** (α, β) son las áreas primordiales de secreción de H^+ (células α) o bicarbonato (células β). Las células intercaladas α y β son muy similares, excepto que las ubicaciones de la membrana de los translocadores H^+-ATPasa y Cl^-/HCO_3^- están invertidas. Las células principales no contienen sistemas de cotransporte apical para el Na^+ y otros iones, a diferencia de las células en otros segmentos de las nefronas. Las membranas de las células principales exhiben por separado canales de iones para el Na^+ y el K^+. Desde que estos canales excluyen a los aniones, el transporte del Na^+ o K^+ conduce a un movimiento neto de carga a través de la membrana. Debido a que la entrada del Na^+ en la célula principal predomina sobre la secreción del K^+ hacia la luz, se desarrolla un potencial eléctrico negativo en la luz de 10-50 mV. El sodio que ingresa a la célula principal desde el líquido tubular, luego se transporta de regreso a la sangre a través de la vía de la Na^+/K^+-ATPasa basolateral (figura 15-5). El potencial eléctrico negativo a la luz de 10-50 mV impulsa el transporte del Cl^- de regreso a la sangre a través de la ruta paracelular, y extrae el K^+ de las células a través del canal de K^+ de la membrana apical. Por tanto, existe una importante relación entre la liberación del Na^+ en el sistema tubular colector y la secreción del K^+ resultante. Los diuréticos aumentan la liberación del Na^+ corriente arriba a este sitio y mejoran la secreción del K^+. Si el Na^+ se libera al sistema colector con un anión que no puede reabsorberse con tanta facilidad como el Cl^- (p. ej., el HCO_3^-), el potencial negativo en la luz incrementa, y la secreción de K^+ se potencia. Este mecanismo, combinado con un aumento de la secreción de la aldosterona debido a la depleción del volumen, es la principal base del agotamiento del K^+ inducido por los diuréticos. La reabsorción del Na^+ a través del **canal epitelial de Na** (**ENaC**) y su secreción acoplada de K^+ están reguladas por la aldosterona. Esta hormona esteroidea, a través de sus acciones en la transcripción de genes, aumenta la actividad tanto de los canales de la membrana apical como de la Na^+/K^+-ATPasa basolateral. Esto conduce a un incremento en el potencial eléctrico transepitelial y un aumento dramático tanto en la reabsorción del Na^+ como en la secreción del K^+.

El sistema tubular colector también es el sitio donde se determina la concentración final de orina. Además de su función en el control de la absorción del Na^+ y la secreción del K^+ (figura 15-5), las células principales también contienen un sistema regulado de canales de agua (figura 15-6). La hormona antidiurética (ADH, también llamada arginina vasopresina, AVP [*arginine vasopressin*]) controla la permeabilidad de estas células para el agua mediante la regulación de la inserción de canales de agua preformados (**acuaporina-2**, **AQP2**) en la membrana apical. Los receptores de la vasopresina en la vasculatura y el sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*) son receptores V_1, y los que están en el riñón son receptores V_2. Los receptores V_2 actúan a través de un proceso mediado por el adenosín monofosfato cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) acoplado a la proteína G_s. En ausencia de la ADH, el túbulo colector (y el conducto) es impermeable al agua, y se produce la dilución de la orina. La ADH aumenta marcadamente la permeabilidad al agua, y esto conduce a la formación de una orina más concentrada. La ADH también estimula la inserción de moléculas del transportador de urea UT1 (UT-A, UTA-1) en las membranas apicales de las células del conducto colector en la médula.

La concentración de urea en la médula desempeña una función importante en el mantenimiento de la gran osmolaridad de la médula y en la concentración de la orina. La secreción de la ADH está regulada por la osmolalidad sérica y por el estado del volumen. Una nueva clase de fármacos, los vaptanos (véase "Agentes que alteran la excreción de agua"), son antagonistas de la ADH.

AUTACOIDES RENALES

Varios compuestos producidos localmente exhiben efectos fisiológicos dentro del riñón y, por tanto, son denominados como *autacoides* o *factores paracrinos*. Varios de estos autacoides (la adenosina, las prostaglandinas y la urodilatina) parecen tener efectos importantes en la farmacología de los diuréticos. Dado que estos efectos son complejos, se tratarán de manera independiente de los segmentos tubulares individuales discutidos con anterioridad.

ADENOSINA

La adenosina es un ribonucleósido no fosforilado cuyas acciones en el riñón se han estudiado con intensidad. Como en todos los tejidos, las concentraciones de la adenosina renal ascienden en respuesta a la hipoxia y al consumo del ATP. En la mayoría de los tejidos, la hipoxia produce una vasodilatación compensatoria y, si el gasto cardiaco es suficiente, se incrementa el flujo sanguíneo. El riñón tiene diferentes requisitos porque el aumento del flujo sanguíneo conduce a un incremento en la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) y a una mayor liberación de solutos a los túbulos. Este aumento de la liberación aumentaría el trabajo tubular y el consumo de ATP. Por el contrario, en el riñón hipóxico, la adenosina en realidad disminuye el flujo sanguíneo y la GFR. Debido a que la médula es siempre más hipóxica que la corteza, la adenosina eleva la reabsorción del Na^+ debido a la reducción del flujo en la corteza, por lo que la liberación a los segmentos medulares se reducirá aún más.

Hay cuatro receptores distintos de adenosina (A_1, A_{2a}, A_{2b} y A_3), todos los cuales se han encontrado en el riñón. Sin embargo, tal vez sólo uno de éstos (A_1) es importante. El receptor de adenosina A_1 se encuentra en la arteriola aferente preglomerular, así como en el PCT y en la mayoría de los otros segmentos del túbulo. Se sabe que la adenosina afecta el transporte de iones en el PCT, la TAL medular y los túbulos colectores. Además, la adenosina (a través de los receptores A_1 en la arteriola aferente) reduce el flujo sanguíneo al glomérulo (y la GFR) y también es la molécula clave de señalización en el proceso de retroalimentación tubuloglomerular. En general, se ha encontrado que los antagonistas de los receptores de la adenosina bloquean la potenciación de la actividad de NHE3, y por tanto muestran actividad diurética (véase adelante). Es particularmente interesante que, a diferencia de otros diuréticos que actúan corriente arriba de los túbulos colectores, los antagonistas de la adenosina no causan pérdida de K^+.

PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas contribuyen de forma importante a la fisiología renal y a la función de muchos otros órganos (véase capítulo 18). Los subtipos de cinco prostaglandinas (PGE_2, PGI_2, PGD_2, $PGF_{2\alpha}$ y tromboxano [TXA_2]) se sintetizan en el riñón y tienen receptores en este órgano. La función de algunos de estos receptores en la fisiología renal aún no se conoce por completo. Sin embargo, se ha demostrado que la PGE_2 (que actúa sobre los receptores EP_1, EP_3 y quizás el EP_2) desempeña una función en la actividad de ciertos diuréticos. Entre sus muchas acciones, la PGE_2 mitiga la reabsorción del Na^+ en la TAL del asa de Henle y el transporte de agua mediado por la ADH en los túbulos colectores. Estas acciones de la PGE_2 contribuyen significativamente a la eficacia diurética de los diuréticos de asa. El bloqueo de la síntesis de las prostaglandinas con los NSAID, puede por tanto interferir con la actividad de los diuréticos de asa.

PÉPTIDOS

Los péptidos natriuréticos (ANP, BNP y CNP, véase capítulo 17) inducen la natriuresis a través de varios mecanismos diferentes. El ANP y el BNP se sintetizan en el corazón, mientras que el CNP proviene casi siempre del SNC. Algunos de estos péptidos ejercen tanto efectos vasculares (véase capítulo 17) como en el transporte de sodio en el riñón, los cuales causan la natriuresis. Un cuarto péptido natriurético, la urodilatina, es estructuralmente muy similar al ANP, pero se sintetiza y funciona sólo en el riñón. La urodilatina se produce en las células epiteliales del túbulo distal y mitiga la reabsorción del Na^+ a través de los efectos en los canales de captación del Na^+ y la Na^+/K^+-ATPasa en el sistema tubular colector corriente abajo. Además, a través de los efectos sobre el músculo liso vascular, reduce el aferente glomerular y aumenta el tono vasomotor eferente glomerular. Estos efectos causan un incremento en la GFR, que se agrega a la actividad natriurética. La ularitida es un péptido recombinante que imita la actividad de la urodilatina.

Los péptidos cardiacos ANP y BNP elevan la GFR a través de los efectos en el tono vasomotor arteriolar glomerular y también exhiben actividad diurética. El CNP tiene muy poca actividad diurética. Tres agentes en este grupo están en uso clínico o bajo investigación: la **nesiritida** (BNP), la **carperitida** (ANP, disponible sólo en Japón) y la **ularitida** (la urodilatina está bajo investigación). La ularitida intravenosa se ha estudiado con amplitud para su uso en la insuficiencia cardiaca aguda. De manera experimental, puede mejorar la función cardiovascular y promueve la diuresis, sin reducir el aclaramiento de la creatinina, pero aún no se ha demostrado que sea clínicamente útil. También hay evidencia de que la nesiritida (simula el BNP) puede potenciar la actividad de otros diuréticos, a la vez que ayuda a mantener la función renal estable. Sin embargo, el Estudio agudo de eficacia clínica de la nesiritida en la insuficien-

cia cardiaca descompensada (ASCEND-HF, *Acute study of clinical effectiveness of nesiritide in decompensated heart failure*) no mostró una mejoría en los resultados con la nesiritida, en comparación con la atención regular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE AGENTES DIURÉTICOS

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La anhidrasa carbónica está presente en muchos sitios de las nefronas, pero la ubicación predominante de esta enzima es en las células epiteliales del PCT (figura 15-2), donde cataliza la deshidratación del H_2CO_3 a CO_2 en la membrana luminal y la rehidratación del CO_2 a H_2CO_3 en el citoplasma, como se describió con anterioridad. Al bloquear la anhidrasa carbónica, los inhibidores mitigan la reabsorción del $NaHCO_3$ y causan la diuresis.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica fueron los precursores de los diuréticos modernos. Fueron descubiertos en 1937 cuando se encontró que las sulfonamidas bacteriostáticas causaban una diuresis alcalina y una acidosis metabólica hiperclorémica. Con el desarrollo de agentes más nuevos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica rara vez se usan como diuréticos, pero todavía tienen varias aplicaciones específicas que se describen más adelante. El inhibidor de la anhidrasa carbónica prototípico es la **acetazolamida**.

Farmacocinética

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se absorben bien después de la administración oral. Un aumento en el pH de la orina a partir de la diuresis del HCO_3^- es aparente dentro de los 30 minutos, es máximo a las dos horas y persiste durante 12 horas después de una sola dosis. La excreción del fármaco es por secreción en el segmento S_2 del túbulo proximal. Por tanto, la dosificación debe reducirse en la insuficiencia renal.

Farmacodinámica

La inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica deprime profundamente la reabsorción del HCO_3^- en el PCT. A la dosis máxima segura del inhibidor, se inhibe 85% de la capacidad de reabsorción del HCO_3^- del PCT superficial. Algo del HCO_3^- aún puede ser absorbido en otros sitios de las nefronas por mecanismos independientes de la anhidrasa carbónica, por lo que el efecto completo de la dosis máxima de la acetazolamida, es sólo alrededor del 45% de la inhibición de la reabsorción total de HCO_3^- renal. Sin embargo, la inhibición de la anhidrasa carbónica causa pérdidas significativas del HCO_3^- y una acidosis metabólica hiperclorémica (cuadro 15-2). Debido a la reducción del HCO_3^- en el filtrado glomerular y al hecho de que la depleción del HCO_3^- conduce a una mayor reabsorción del NaCl por el resto de la nefrona, la eficacia diurética de la acetazolamida disminuye de manera significativa con el uso durante varios días.

En la actualidad, las principales aplicaciones clínicas de la acetazolamida incluyen el HCO_3^- dependiente de la anhidrasa carbónica y el transporte de fluidos en sitios diferentes además del riñón. El cuerpo ciliar del ojo secreta HCO_3^- desde la sangre hacia el humor acuoso. Del mismo modo, la formación del líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) por el plexo coroideo implica la secreción del HCO_3^-. Aunque estos procesos eliminan el HCO_3^- de la sangre (la dirección opuesta a la del túbulo proximal), son inhibidos de manera similar por los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

CUADRO 15-2 **Cambios en los patrones de electrólitos urinarios y el pH corporal en respuesta a los fármacos diuréticos**

Grupo	Electrólitos urinarios			pH corporal
	NaCl	$NaHCO_3$	K^+	
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	+	+++	+	↓
Agentes de asa	++++	0	+	↑
Tiazidas	++	+	+	↑
Agentes de asa más tiazidas	+++++	+	++	↑
Agentes ahorradores de K^+	+	(+)	−	↓

+, aumentar; −, disminuir; 0, sin cambios; ↓, acidosis; ↑, alcalosis.

CUADRO 15-3 **Inhibidores de la anhidrasa carbónica utilizados por vía oral en el tratamiento del glaucoma**

Fármaco	Dosis oral habitual
Diclorfenamida	50 mg 1-3 veces al día
Metazolamida	50-100 mg 2-3 veces al día

Indicaciones clínicas y dosis (cuadro 15-3)

A. Glaucoma

La reducción de la formación de humor acuoso por los inhibidores de la anhidrasa carbónica disminuye la presión intraocular. Este efecto es valioso en el tratamiento del glaucoma en algunos pacientes, por lo que es la indicación más común para el uso de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (véase cuadro 10-3). Los agentes localmente activos, que reducen la presión intraocular sin producir efectos renales o sistémicos, están disponibles (la **dorzolamida**, la **brinzolamida**).

B. Alcalinización urinaria

El ácido úrico y la cistina son relativamente insolubles y pueden formar cálculos en la orina ácida. Por tanto, en la cistinuria, un trastorno de la reabsorción de cistina, la solubilidad de la cistina se puede mejorar con el aumento del pH urinario a 7-7.5 con inhibidores de la anhidrasa carbónica. En el caso del ácido úrico, el pH necesita elevarse sólo a 6-6.5. En ausencia de la administración del HCO_3^-, estos efectos de la acetazolamida duran sólo de 2-3 días, por lo que la terapia prolongada requiere del HCO_3^- oral. Como resultado, estos agentes han demostrado ser de utilidad limitada para esta indicación.

C. Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica por lo general se trata mediante la corrección de las anomalías en el K^+ corporal total, el volumen intravascular o los niveles de los mineralocorticoides. Sin embargo, cuando

la alcalosis se debe al uso excesivo de diuréticos en pacientes con insuficiencia cardiaca severa, el reemplazo del volumen intravascular puede estar contraindicado. En estos casos, la acetazolamida puede ser útil para corregir la alcalosis y producir una pequeña diuresis adicional para corregir la sobrecarga de volumen. La acetazolamida también se puede usar para corregir con rapidez la alcalosis metabólica, que puede aparecer luego de la corrección de la acidosis respiratoria.

D. Mal agudo de montaña

En alpinistas que ascienden con rapidez por encima de los 3 000 m pueden ocurrir debilidad, mareos, insomnio, dolor de cabeza y náuseas. Los síntomas por lo general son leves y duran algunos días. En los casos más serios, el edema pulmonar o cerebral progresa precipitadamente y puede poner en riesgo la vida. Al disminuir la formación del CSF y al decrecer el pH del CSF y el cerebro, la acetazolamida puede aumentar la ventilación y reducir los síntomas de la enfermedad de la montaña. Esta leve acidosis metabólica central y del CSF también es útil en el tratamiento de la apnea del sueño.

E. Otros usos

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se han utilizado como adyuvantes en el tratamiento de la epilepsia y en algunas formas de parálisis periódica hipocalcémica. También resultan ventajosos en el tratamiento de pacientes con pérdida del CSF (habitualmente causado por un tumor o un traumatismo craneal, pero a menudo idiopático). Al reducir la tasa de formación del CSF y la presión intracraneal, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden reducir de manera significativa la tasa de pérdida del CSF. También aumentan la excreción urinaria de fosfato durante la hiperfosfatemia severa. Al final, la acetazolamida puede tener una función en el tratamiento de la enfermedad de Ménière, la diabetes insípida nefrogénica, la hipertensión intracraneal idiopática y el síndrome de Kleine-Levin (episodios de hipersomnia y anomalías cognitivas y del comportamiento).

Toxicidad

A. Acidosis metabólica hiperclorémica

La acidosis resulta de la predecible reducción crónica de las reservas del HCO_3^- en el cuerpo por los inhibidores de la anhidrasa carbónica (cuadro 15-2) y limita la eficacia diurética de estos fármacos de 2 o 3 días. A diferencia del efecto diurético, la acidosis persiste mientras el medicamento continúe.

B. Cálculos renales

La fosfaturia y la hipercalciuria aparecen durante la respuesta bicarbonatúrica a los inhibidores de la anhidrasa carbónica. La excreción renal de los factores solubilizantes (p. ej., el citrato) también puede disminuir con el uso crónico. Las sales de fosfato de calcio son relativamente insolubles al pH alcalino, lo cual significa que el potencial de formación de los cálculos renales de dichas sales está intensificado.

C. Pérdida renal de potasio

La pérdida de potasio puede ocurrir debido a que aumenta la presencia de Na^+ en el túbulo colector (con HCO_3^-), y éste se reabsorbe parcialmente, lo que incrementa el potencial eléctrico negativo en la luz en ese segmento, y mejora la secreción del K^+. Este efecto puede contrarrestarse con la administración simultánea de cloruro de potasio o un diurético ahorrador del K^+. La pérdida de potasio es, en teoría, un problema con cualquier diurético que aumente la liberación de Na^+ al túbulo colector.

Además de la pérdida de potasio, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden provocar pérdida de fósforo, e incluso la hipofosfatemia sintomática ha sido reportada con estos agentes. Por lo cual, tanto el potasio sérico como el fósforo sérico deben ser monitorizados en pacientes que están siendo tratados crónicamente con estos agentes.

D. Otras toxicidades

La somnolencia y las parestesias son comunes después de grandes dosis de acetazolamida. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden acumularse en pacientes con insuficiencia renal, lo que lleva a la toxicidad del sistema nervioso. Reacciones de hipersensibilidad (como la fiebre, las erupciones cutáneas, la supresión de la médula ósea, y nefritis intersticial) también pueden ocurrir.

Contraindicaciones

La alcalinización de la orina inducida por el inhibidor de la anhidrasa carbónica disminuye la excreción urinaria del NH_4^+ (convirtiéndolo rápidamente en NH_3 reabsorbido) y puede contribuir al desarrollo de la hiperamonemia y la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO GLUCOSA 2 (SGLT2)

En el individuo normal, el túbulo contorneado proximal reabsorbe casi toda la glucosa filtrada por los glomérulos. Noventa por ciento de la reabsorción de glucosa se produce a través del SGLT2 (figura 15-2), pero la inhibición de este transportador con los fármacos, en este momento disponible, dará como resultado una excreción de glucosa de sólo 30-50% de la cantidad filtrada. Aunque durante muchos años hemos conocido el cotransportador de sodio/glucosa del túbulo proximal, los inhibidores de este canal de transporte se desarrollaron sólo recientemente. Cuatro inhibidores del SGLT2 (la **dapagliflozina**, la **canagliflozina**, la **empagliflozina** y la **ipragliflozina** [disponible en Japón]) están en la actualidad disponibles. Se ha demostrado que la angiotensina II induce la producción del SGLT2 por la vía del receptor AT_1. Por tanto, el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona puede dar lugar a una menor disponibilidad del SGLT2.

Farmacocinética

Los inhibidores del SGLT2 son velozmente absorbidos por el tracto gastrointestinal (GI, *gastrointestinal tract*). La vida media de eliminación de la dapagliflozina es de 10-12 horas, y hasta 70% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de 3-O-glucurónido (sólo alrededor de 2% de este fármaco se excreta inalterado en la orina). Aunque los niveles del medicamento son más altos con insuficiencia renal muy severa, la excreción urinaria de glucosa también disminuye a medida que la enfermedad renal crónica empeora. Se recomienda que la dosis de la canagliflozina no exceda los 100 mg/d con una estimación de la GFR de 45-59. Los medicamentos no se recomiendan en pacientes con insuficiencia renal más grave o enfermedad hepática avanzada. Las interacciones medicamentosas pueden ser consideradas con estos fármacos. Por ejemplo, la administración concomitante de la rifampicina reduce la exposición total a la dapagliflozina en 22%.

Indicaciones clínicas y reacciones adversas

En la actualidad, la única indicación para el uso de estos medicamentos es como terapia de tercera línea para la diabetes mellitus (véase capítulo 41). Los inhibidores del SGLT2 reducirán la hemoglobina A_{1c} en 0.5-1.0%, similar al de otros agentes hipoglucemiantes orales. Aunque los inhibidores del SGLT2 no están indicados para otros diagnósticos, tienen otros efectos menores. Los inhibidores del SGLT2 producirán una pérdida de peso promedio de 3.2 kg *versus* un aumento de peso de 1.2 kg con la glipizida. No está claramente establecido cuánto de esto se debe al efecto diurético, pero es notable que los inhibidores del SGLT2 también inducen una caída en la presión arterial sistólica en un promedio de 5.1 mm Hg, en comparación con un aumento en la misma de alrededor de 1 mm Hg después de comenzar la sitagliptina. En un estudio, la ipragliflozina produjo un aumento en el volumen de orina desde el día 1 al día 3. Hubo una disminución de 0.7 kg en el peso corporal en el día 3, en comparación con el día 1. Tanto la excreción urinaria de sodio como de potasio en orina aumentaron con el uso de la ipragliflozina, pero las concentraciones séricas de ambos electrólitos se mantuvieron estables. Por tanto, es probable que al menos parte de la pérdida de peso se deba al efecto diurético de los fármacos. Recientemente también ha sido reportado fallo renal agudo (AKI, *acute kidney injury*) con estos medicamentos. En este punto, no está claro cuánto contribuyen los efectos diuréticos de estos fármacos o la presión arterial baja, a los reportes de la AKI.

La terapia con los inhibidores del SGLT2 se asocia con una baja incidencia de la hipoglucemia (3.5 *versus* 40.8% con la glipizida). Se ha multiplicado por seis la incidencia de infección micótica genital en mujeres y un riesgo ligeramente mayor de infecciones del tracto urinario (8.8 *versus* 6.1%). Se ha demostrado que todos estos agentes tienen un efecto nulo o mínimo sobre las concentraciones de electrólitos séricos.

DIURÉTICOS DE ASA

Los diuréticos de asa inhiben selectivamente la reabsorción de NaCl en la TAL. Debido a la gran capacidad de absorción del NaCl de este segmento y al hecho de que la acción diurética de estos fármacos no está limitada por el desarrollo de la acidosis, como es el caso de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos de asa son los agentes diuréticos más eficaces disponibles en este momento.

Química

Los dos fármacos prototípicos de este grupo son la **furosemida** y el **ácido etacrínico** (cuadro 15-4). Las estructuras de estos diuréticos se muestran en la figura 15-7. Además de la furosemida, la **bumetanida** y la **torsemida** son diuréticos de asa basados en la sulfonamida.

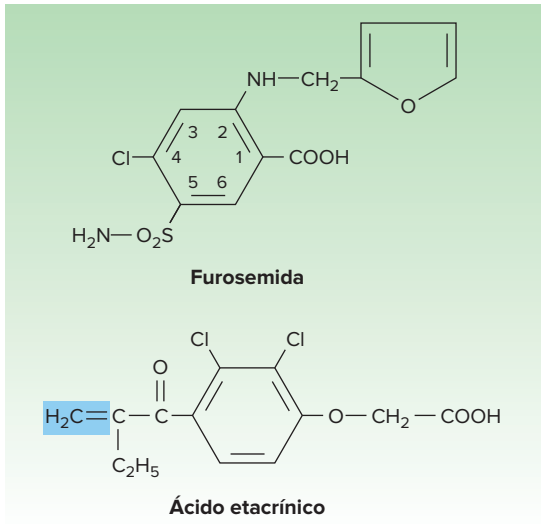


FIGURA 15-7 Dos diuréticos de asa. El grupo metileno sombreado sobre el ácido etacrínico es reactivo y puede combinarse con grupos de sulfhidrilo libres.

El ácido etacrínico —no derivado de la sulfonamida— es un derivado del ácido fenoxiacético que contiene grupos cetona y metileno adyacentes (figura 15-7). El grupo metileno (sombreado en la figura) forma un aducto con el grupo de cisteína libre de sulfhidrilo. El aducto de cisteína parece ser la forma activa del fármaco.

Los **diuréticos mercuriales** orgánicos también inhiben el transporte de sal en la TAL, pero ya no se usan debido a su toxicidad.

Farmacocinética

Los diuréticos de asa se absorben con rapidez. Los mismos se eliminan por el riñón mediante la filtración glomerular y la secreción tubular. La absorción de la torsemida oral es más rápida (una hora) que la de la furosemida (dos a tres horas) y es casi tan completa como con la administración intravenosa. La farmacocinética de la bumetanida es similar a la de la torsemida, pero la bumetanida es un diurético de asa mucho más potente. La duración del efecto de la furosemida suele ser de dos a tres horas. El efecto de la torsemida dura de cuatro a seis horas. La semivida depende de la función renal. Debido a que los agentes de asa actúan sobre el lado luminal del túbulo, su actividad diurética se correlaciona con su secreción por el túbulo proximal. La administración simultánea de agentes como los NSAID o el probenecid, los cuales compiten por la secreción ácida débil en el túbulo proximal, pueden reducir la secreción de los diuréticos de asa. Se han identificado metabolitos del ácido etacrínico y de la furosemida, pero no se sabe si tienen actividad

CUADRO 15-4 Dosis típicas de los diuréticos de asa

Fármaco	Dosis oral diaria total[1]
Bumetanida	0.5-2 mg
Ácido etacrínico	50-200 mg
Furosemida	20-80 mg
Torsemida	5-20 mg

[1] Como dosis única o en dos dosis.

CUADRO 15-5 Potencia relativa de los diuréticos de asa

Fármaco	Dosis equivalente[1]
Furosemida	20 mg
Torsemida	10 mg
Bumetanida	0.5 mg
Ácido etacrínico	~50 mg

[1] Las dosis son aproximadas ya que la biodisponibilidad de la furosemida es variable.

diurética. La torsemida tiene, al menos, un metabolito activo con una semivida considerablemente más larga que la del compuesto original. Debido a la biodisponibilidad, variable de la furosemida y más consistente en la torsemida y la bumetanida, las dosis equivalentes de estos agentes son impredecibles, pero las estimaciones se presentan en el cuadro 15-5.

Farmacodinámica

Los diuréticos de asa inhiben al NKCC2, el transportador luminal $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la TAL del asa de Henle. Al inhibir este transportador, los diuréticos de asa reducen la reabsorción del NaCl y también disminuyen el potencial positivo en la luz que proviene del reciclaje del K^+ (figura 15-3). Este potencial positivo por lo regular conduce a la reabsorción de cationes divalentes en la TAL (figura 15-3), y al reducir este potencial, los diuréticos de asa provocan un aumento en la excreción de Mg^{2+} y Ca^{2+}. El uso prolongado puede causar hipomagnesemia significativa en algunos pacientes. Debido que la vitamina D induce la absorción intestinal de Ca^{2+} y puede incrementarse la reabsorción renal de Ca^{2+} inducida por la hormona paratiroidea, los diuréticos de asa corrientemente no causan hipocalcemia. Sin embargo, en los trastornos que causan hipercalcemia, la excreción de Ca^{2+} se puede mejorar mediante el tratamiento con diuréticos de asa combinados con infusión de solución salina.

Los diuréticos de asa también han demostrado inducir la expresión de la ciclooxigenasa COX-2, que participa en la síntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Al menos una de estas prostaglandinas, la PGE2, inhibe el transporte de sal en la TAL y, por tanto, participa en las acciones renales de los diuréticos de asa. Los NSAID (p. ej., la indometacina), que entorpecen la actividad de la ciclooxigenasa, pueden interferir con las acciones de los diuréticos de asa al reducir la síntesis de las prostaglandinas en el riñón. Por otra parte, esta interferencia es mínima en sujetos normales, pero puede ser significativa en pacientes con síndrome nefrótico o cirrosis hepática.

Los agentes de asa tienen efectos directos sobre el flujo sanguíneo a través de varios lechos vasculares. La furosemida aumenta el flujo sanguíneo renal a través de las acciones de la prostaglandina en la vasculatura renal. Se ha demostrado que tanto la furosemida como el ácido etacrínico reducen la congestión pulmonar y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo en la insuficiencia cardiaca, antes de que ocurra un aumento medible en la producción urinaria. Estos efectos sobre el tono vascular periférico también se deben a la liberación de prostaglandinas renales que son inducidas por los diuréticos.

Indicaciones clínicas y dosis

Las indicaciones más importantes para el uso de los diuréticos de asa incluyen el **edema agudo del pulmón** y **otros estados edematosos**. Muchas veces el tratamiento de la sobrecarga de líquidos también servirá como un eficaz agente antihipertensivo, especialmente en presencia de la insuficiencia renal. El uso de los diuréticos de asa en estas afecciones se analiza a continuación en "Farmacología clínica de los agentes diuréticos". Otras indicaciones para los diuréticos de asa incluyen la hipercalcemia, la hipercalemia, la insuficiencia renal aguda y la sobredosis de aniones.

A. Hipercalemia

En la hipercalemia leve —o después del tratamiento agudo de la hipercalemia grave con otras medidas—, los diuréticos de asa pueden mejorar significativamente la excreción urinaria de K^+. Esta respuesta refuerza por la administración simultánea de NaCl y agua.

B. Insuficiencia renal aguda

Los agentes de asa pueden aumentar el ritmo del flujo de orina y mejorar la excreción de K^+ en la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, no pueden prevenir o acortar la duración de la insuficiencia renal. Los agentes de asa en realidad pueden empeorar la formación de sedimento en el mieloma y la nefropatía de cadena ligera, porque el aumento de la concentración distal de Cl^- mejora la secreción de la proteína de Tamm-Horsfall, que luego se agrega a la proteína de Bence Jones del mieloma.

C. Sobredosis de anión

Los diuréticos de asa son útiles en el tratamiento de las ingestiones tóxicas de bromuro, fluoruro y yoduro, que se reabsorben en la TAL. La solución salina debe administrarse para reemplazar las pérdidas urinarias de Na^+ y para proporcionar Cl^-, a fin de evitar la depleción del volumen del líquido extracelular.

Toxicidad

A. Alcalosis metabólica hipocalcémica

Al inhibir la reabsorción de sal en la TAL, los diuréticos de asa aumentan la liberación de Na^+ al conducto colector. El aumento del suministro de Na^+ conduce a un incremento de la secreción de K^+ y H^+ por el conducto, lo que causa alcalosis metabólica hipocalcémica (cuadro 15-2). Esta toxicidad es muy común y está en función de la magnitud de la diuresis y puede revertirse mediante la restitución de K^+ y la corrección de la hipovolemia. Al menos en un estudio se encontró que la administración de suplementos de potasio al inicio de los diuréticos del asa, independientemente de la concentración sérica de potasio, mejoraba la supervivencia.

B. Ototoxicidad

Los diuréticos de asa ocasionalmente causan pérdida de audición relacionada con la dosis que generalmente es reversible. Es más común en pacientes con una función renal disminuida o que también están recibiendo otros agentes ototóxicos como los antibióticos aminoglucósidos.

C. Hiperuricemia

Los diuréticos de asa pueden causar hiperuricemia y precipitar los ataques de la gota. Esto es causado por el aumento de la hipovolemia asociada a la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal. Se puede prevenir mediante el uso de dosis más bajas para evitar el desarrollo de la hipovolemia.

D. Hipomagnesemia

La depleción de magnesio es una consecuencia predecible del uso crónico de los agentes de asa y ocurre con mayor frecuencia en pacientes con deficiencia de magnesio en la dieta. Se puede revertir mediante la administración de preparados orales de magnesio.

E. Reacciones alérgicas y otras

Todos los diuréticos de asa, con la excepción del ácido etacrínico, son sulfonamidas. Por tanto, la erupción cutánea, la eosinofilia y, con menor frecuencia, la nefritis intersticial son efectos adversos ocasionales de estos fármacos. Esta toxicidad corrientemente se resuelve con rapidez después de retirar el medicamento. Las reacciones alérgicas son mucho menos comunes con el ácido etacrínico.

Debido a que el asa de Henle es responsable indirectamente de la reabsorción del agua por el conducto colector corriente abajo, los diuréticos de asa pueden causar deshidratación severa. La hiponatremia es menos común que con las tiazidas (véase más adelante),

pero los pacientes que aumentan la ingesta de agua en respuesta a la sed inducida por la hipovolemia pueden volverse hiponatrémicos con los agentes de asa. Estos agentes pueden causar hipercalciuria, que conduce a la hipocalemia leve y al hiperparatiroidismo secundario. Por otro lado, los agentes de asa pueden tener el efecto opuesto (hipercalcemia) en los pacientes con depleción de volumen, quienes tienen otra causa previamente oculta de hipercalcemia, como el carcinoma de mama metastásico o el de pulmón de células escamosas. A largo plazo la terapia con diuréticos de asa puede empeorar la deficiencia de tiamina en pacientes con insuficiencia cardiaca. La administración intravenosa de la bumetanida rara vez ha causado sensibilidad superficial en el sitio de la inyección de la piel, un efecto no observado con otros diuréticos de asa.

Contraindicaciones

La furosemida, la bumetanida y la torsemida pueden mostrar reactividad cruzada alérgica en pacientes que son sensibles a otras sulfonamidas, pero esto parece ser muy raro. El uso excesivo de cualquier diurético es peligroso en la cirrosis hepática, la insuficiencia renal terminal o en la insuficiencia cardiaca.

TIAZIDAS

Los diuréticos tiazídicos se descubrieron en 1957, como resultado de los esfuerzos para sintetizar inhibidores más potentes de la anhidrasa carbónica. Con posterioridad quedó claro que las tiazidas inhiben más bien el transporte de NaCl, en lugar del de $NaHCO_3^-$ y que su acción está predominantemente en el DCT, que en el PCT. Algunos miembros de este grupo retienen actividad inhibidora significativa de la anhidrasa carbónica (p. ej., la clortalidona). La tiazida prototípica es la **hidroclorotiazida (HCTZ, *hydrochlorothiazide*)**.

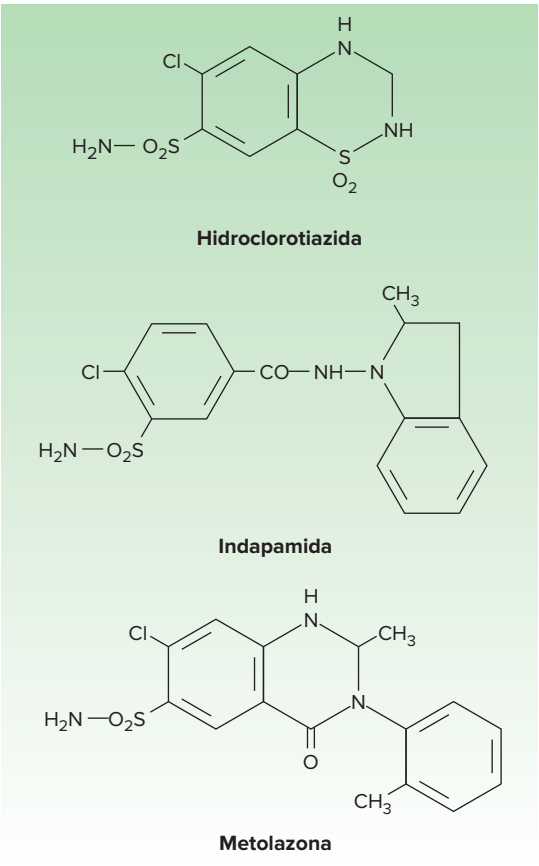


FIGURA 15-8 Hidroclorotiazida y agentes relacionados.

CUADRO 15-6 Tiazidas y diuréticos relacionados

Fármaco	Dosis total oral diaria	Frecuencia de la administración diaria
Bendroflumetiazida	2.5-10 mg	Dosis única
Clorotiazida	0.5-2 g	Dos dosis divididas
Clortalidona[1]	25-50 mg	Dosis única
Hidroclorotiazida	25-100 mg	Dosis única
Hidroflumetiazida	12.5-50 mg	Dos dosis divididas
Indapamida[1]	2.5-10 mg	Dosis única
Meticlotiazida	2.5-10 mg	Dosis única
Metolazona[1]	2.5-10 mg	Dosis única
Politiazida	1-4 mg	Dosis única
Quinetazona[1]	25-100 mg	Dosis única
Triclormetiazida	1-4 mg	Dosis única

[1] No es una tiazida sino una sulfonamida cualitativamente similar a las tiazidas.

Química y farmacocinética

Al igual que los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los tres diuréticos de asa, todas las tiazidas tienen un grupo sulfonamida no sustituido (figura 15-8).

Todas las tiazidas pueden administrarse por vía oral, pero existen diferencias en su metabolismo. La **clorotiazida**, la original del grupo, no es muy soluble en los lípidos y debe administrarse en dosis relativamente grandes. Es la única tiazida disponible para administración parenteral. La HCTZ es mucho más potente y debe usarse en dosis más bajas (cuadro 15-6). La **clortalidona** se absorbe con lentitud y tiene una mayor duración de acción. Aunque la indapamida se excreta en esencia por el sistema biliar, una cantidad suficiente de la forma activa se elimina por el riñón para ejercer su efecto diurético en el DCT. Todas las tiazidas son secretadas por el sistema secretor de ácido orgánico en el túbulo proximal y compiten con la secreción de ácido úrico por ese sistema. Como resultado, el uso de la tiazida puede mitigar la secreción de ácido úrico y elevar el nivel de ácido úrico sérico.

Farmacodinámica

Las tiazidas inhiben la reabsorción de NaCl desde el lado luminal de las células epiteliales en el DCT al bloquear el transportador de Na^+/Cl^- (NCC). En contraste con la situación en la TAL, en el que los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de Ca^{2+}, las tiazidas en realidad mejoran la reabsorción de Ca^{2+}. Se ha postulado que esta mejora es el resultado de los efectos en los túbulos contorneados proximales y distales. En el túbulo proximal, la depleción de volumen inducida por la tiazida conduce a una mayor reabsorción pasiva de Na^+ y de Ca^{2+}. En el DCT, la disminución del Na^+ intracelular por el bloqueo inducido por la tiazida de la entrada de Na^+

mejora el intercambio de Na^+/Ca^{2+} en la membrana basolateral (figura 15-4) y aumenta la reabsorción general de Ca^{2+}. Aunque las tiazidas rara vez causan hipercalcemia como resultado de esta reabsorción mejorada, pueden desenmascarar la hipercalcemia debido a otras causas (p. ej., hiperparatiroidismo primario, carcinoma, sarcoidosis). Las tiazidas a veces son útiles en la prevención de cálculos renales que contienen calcio causados por la hipercalciuria. También pueden reducir modestamente el riesgo de fracturas osteoporóticas.

La acción de las tiazidas depende en parte de la producción renal de las prostaglandinas. Como se describió para los diuréticos de asa, las acciones de las tiazidas también pueden ser inhibidas por los NSAID bajo ciertas condiciones.

Indicaciones clínicas y dosis (cuadro 15-6)

Las principales indicaciones para los diuréticos tiazídicos son 1) hipertensión, 2) insuficiencia cardiaca, 3) nefrolitiasis debido a la hipercalciuria idiopática y 4) diabetes insípida nefrogénica. El uso de las tiazidas en cada una de estas afecciones se describe a continuación en "Farmacología clínica de los agentes diuréticos".

Toxicidad

A. Alcalosis metabólica hipocalcémica

Estas toxicidades son similares a las observadas con los diuréticos de asa (véase texto anterior y cuadro 15-2).

B. Deterioro de la tolerancia a los carbohidratos

La hiperglucemia puede ocurrir en pacientes que son declarados diabéticos o que incluso tienen pruebas de tolerancia a la glucosa levemente anormales. Ocurre a dosis más altas de la HCTZ (>50 mg/d) y no se ha visto con dosis de 12.5 mg/d o menos. El efecto se debe tanto a la alteración de la liberación de insulina por el páncreas como a la disminución de la utilización de glucosa por los tejidos. Las tiazidas tienen un efecto débil, dependiente de la dosis, fuera de blanco para estimular los canales de K^+ sensibles al ATP y causar la hiperpolarización de las células beta, lo que inhibe la liberación de insulina. Este efecto se agrava por la hipocalcemia y, por tanto, la hiperglucemia inducida por la tiazida puede invertirse en parte con la corrección de la hipocalcemia.

C. Hiperlipidemia

Las tiazidas causan un aumento de 5-15% en el colesterol sérico total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*). Estos niveles pueden regresar a la línea de base después de un uso prolongado.

D. Hiponatremia

La hiponatremia es un efecto adverso importante de los diuréticos tiazídicos. Es causada por una combinación de la elevación de la ADH inducida por la hipovolemia, la reducción en la capacidad de dilución del riñón y aumento de la sed. Se puede prevenir reduciendo la dosis del medicamento o limitando el consumo de agua. Los estudios genéticos han demostrado un vínculo entre el polimorfismo *KCNJ1* y la hiponatremia inducida por las tiazidas.

E. Alteración del metabolismo del ácido úrico y gota

Las tiazidas son los diuréticos más asociados con el desarrollo de la gota. Un gran estudio encontró que los diuréticos tiazídicos sólo aumentan el riesgo de gota en hombres menores de 60 años, y no en mujeres u hombres mayores. El aumento del riesgo en este grupo de pacientes se encontró que era sólo alrededor de 1%.

F. Reacciones alérgicas

Las tiazidas son sulfonamidas y comparten reactividad cruzada con otros miembros de este grupo químico. La fotosensibilidad o dermatitis generalizada ocurre de manera excepcional. Las reacciones alérgicas graves son extremadamente raras, pero incluyen la anemia hemolítica, la trombocitopenia y la pancreatitis necrosante aguda.

G. Otras toxicidades

Puede haber debilidad, fatigabilidad y parestesias similares a las de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Se ha informado sobre impotencia, pero tal vez esté relacionada con la depleción del volumen. Se han notificado casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado por hiponatremia causada por los diuréticos tiazídicos.

Contraindicaciones

El uso excesivo de cualquier diurético es peligroso en pacientes con cirrosis hepática, insuficiencia tanto renal limítrofe como cardiaca (véase texto que sigue).

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Los diuréticos ahorradores de potasio previenen la secreción de K^+ antagonizando los efectos de la aldosterona en los túbulos colectores. La inhibición puede ocurrir por antagonismo farmacológico directo de los receptores mineralocorticoides (la **espironolactona**, la **eplerenona**) o por inhibición del influjo de Na^+ a través de los canales iónicos en la membrana luminal (la **amilorida**, el **triamtereno**). Al final, la ularitida (la urodilatina recombinante), que todavía está bajo investigación, debilita la absorción de Na^+ y la Na^+/K^+-ATPasa en los túbulos colectores y aumenta la GFR a través de sus efectos vasculares. La nesiritida, que está disponible sólo para uso intravenoso, aumenta la GFR y debilita la reabsorción de Na^+ en los túbulos proximales y en los colectores.

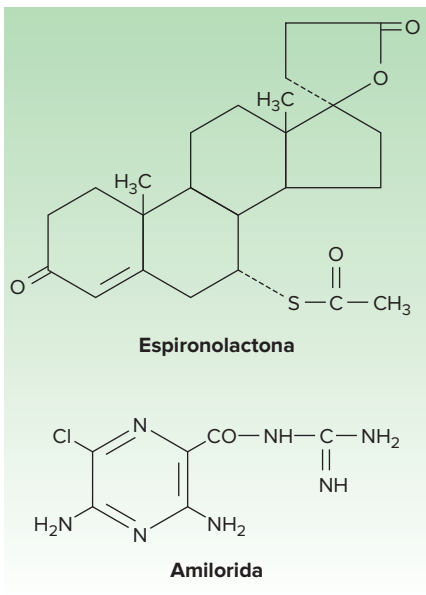


FIGURA 15-9 Diuréticos ahorradores de potasio.

Química y farmacocinética

Las estructuras de espironolactona y la amilorida se muestran en la figura 15-9.

La espironolactona es un esteroide sintético que actúa como un antagonista competitivo de la aldosterona. El inicio y la duración de su acción están determinados de manera sustancial por los metabolitos activos canrenona y 7-α-espirolactona, que se producen en el hígado y tienen semividas largas (12-20 y alrededor de 14 horas, respectivamente). La espironolactona se une con gran afinidad e inhibe con fuerza el receptor de andrógenos, que es una fuente importante de efectos secundarios en los hombres (en particular, la ginecomastia y la disminución de la libido). La eplerenona es un análogo de la espironolactona con una selectividad mayor para el receptor mineralocorticoide. Es varios cientos de veces menos activa en los receptores de andrógenos y progesterona que la espironolactona, y por tanto, la eplerenona tiene muchos menos efectos adversos (p. ej., la ginecomastia). La finerenona es un nuevo agente de investigación en esta clase. Es un antagonista mineralocorticoide no esteroideo que reduce la acumulación nuclear de los receptores mineralocorticoides de manera más eficiente que la espironolactona. Al igual que la eplerenona, se une con menos avidez a los receptores de andrógenos y progesterona. La finerenona se acumula de forma similar en el corazón y los riñones, mientras que la eplerenona tiene una concentración de fármaco tres veces mayor en el riñón que el corazón, y la espironolactona se concentra aún más sobre todo en los riñones. Debido a este efecto, es posible que la finerenona sea útil para la cardioprotección. La finerenona produce menos hipercalemia que la espironolactona o la eplerenona por razones poco conocidas, pero posiblemente por su menor tendencia a acumularse en los riñones. Tampoco tiene un efecto reductor de la presión arterial tan grande como la espironolactona o la eplerenona. El DSR-71167 es un agente de investigación de esta clase que se cree que tiene actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica además de la actividad antimineralocorticoide y, por tanto, es menos probable que cause hipercalemia.

La amilorida y el triamtereno son inhibidores directos del influjo de Na^+ en el CCT. El triamtereno se metaboliza en el hígado, pero la excreción renal es una ruta principal de eliminación para la forma activa y los metabolitos. Debido a que el triamtereno se metaboliza ampliamente, tiene una semivida más corta y debe administrarse con más frecuencia que la amilorida (que no se metaboliza).

Farmacodinámica

Los diuréticos ahorradores de K^+ reducen la absorción de Na^+ en los túbulos y conductos colectores (figura 15-5). La absorción de potasio (y la secreción de K^+) en este sitio está regulada por la aldosterona, como se describió antes. Los antagonistas de la aldosterona interfieren con este proceso. Se observan efectos similares con respecto a la manipulación del H^+ por parte de las células intercaladas del túbulo colector, en parte explicando la acidosis metabólica observada con los antagonistas de la aldosterona (cuadro 15-2).

La espironolactona y la eplerenona se unen a los receptores de los mineralocorticoides y mitigan la actividad de la aldosterona. La amilorida y el triamtereno no bloquean a la aldosterona, sino que interfieren de manera directa con la entrada del Na^+ a través de los canales epiteliales de Na^+ (ENaC; figura 15-5) en la membrana apical del túbulo colector. Dado que la secreción de K^+ se combina con la entrada de Na^+ en este segmento, estos agentes también son diuréticos ahorradores de K^+.

CUADRO 15-7 Diuréticos ahorradores de potasio y combinación de preparaciones

Nombre comercial	Agente ahorrador de potasio	Hidroclorotiazida
Aldactazida	Espironolactona 25 mg	50 mg
Aldactone	Espironolactona 25, 50 o 100 mg	—
Diazida	Triamtereno 37.5 mg	25 mg
Direnium	Triamtereno 50 o 100 mg	—
Inspra[1]	Eplerenona 25, 50 o 100 mg	—
Maxzide	Triamtereno 75 mg	50 mg
Maxzide-25 mg	Triamtereno 37.5 mg	25 mg
Midamor	Amilorida 5 mg	—
Moduretic	Amilorida 5 mg	50 mg

[1] La eplerenona está en la actualidad aprobada para su uso sólo en la hipertensión.

Las acciones de los antagonistas de la aldosterona dependen de la producción renal de prostaglandinas. Las acciones de los diuréticos ahorradores de K^+ pueden ser inhibidas por los NSAID bajo ciertas condiciones.

Indicaciones clínicas y dosis (cuadro 15-7)

Los diuréticos ahorradores de potasio son más útiles en estados de exceso de mineralocorticoides o hiperaldosteronismo (también llamado aldosteronismo), debido a la hipersecreción primaria (síndrome de Conn, producción de hormona adrenocorticotrópica ectópica) o hiperaldosteronismo secundario (provocado por la insuficiencia cardiaca, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico u otras afecciones asociadas con disminución del volumen intravascular efectivo). El uso de diuréticos como las tiazidas o agentes de asa pueden causar o exacerbar la contracción del volumen e hiperaldosteronismo secundario. En el contexto de la secreción aumentada de los mineralocorticoides y entrega excesiva de Na^+ a los sitios de la nefrona distal, se produce pérdida renal de K^+. Los diuréticos ahorradores de potasio de cualquier tipo pueden usarse en este contexto para atenuar la respuesta secretora de K^+.

También se ha encontrado que dosis bajas de la eplerenona (25-50 mg/d) pueden interferir con algunos de los efectos fibróticos e inflamatorios de la aldosterona. Al hacerlo, puede ralentizar la progresión de la albuminuria en pacientes diabéticos. Es notable que se ha encontrado que la eplerenona reduce los defectos de perfusión miocárdica después de un infarto de miocardio. En un estudio clínico, la eplerenona redujo la tasa de mortalidad en 15% (en comparación con el placebo) en pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada después de un infarto de miocardio.

El síndrome de Liddle es un raro trastorno autosómico dominante que ocasiona la activación de los canales de sodio en los conductos colectores corticales, causando una mayor reabsorción de sodio y secreción de potasio por los riñones. La amilorida ha demostrado ser beneficiosa en esta afección, mientras que la espironolactona carece de eficacia. La amilorida también es útil para el

tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica, aunque sólo se ha estudiado en pacientes con diabetes insípida inducida por el litio.

Toxicidad

A. Hipercalemia

A diferencia de la mayoría de los otros diuréticos, los diuréticos ahorradores de K^+ reducen la excreción urinaria de K^+ (cuadro 15-2) y pueden causar hipercalemia leve, moderada e incluso potencialmente mortal. El riesgo de esta complicación aumenta en gran medida con la enfermedad renal (en la cual la excreción máxima de K^+ puede reducirse) o mediante el uso de otros medicamentos, que reducen o inhiben la renina (los bloqueadores beta, los NSAID, el aliskiren) o la actividad de la angiotensina II (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ACE, *angiotensin-converting enzyme*], inhibidores del receptor de la angiotensina). Dado que la mayoría de los otros agentes diuréticos conducen a las pérdidas de K^+, la hipercalemia es más común cuando se usan diuréticos ahorradores de K^+ como el único agente diurético, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. Con combinaciones de dosis fijas de diuréticos ahorradores de K^+ y tiazídicos, la hipocalcemia inducida por las tiazidas y la alcalosis metabólica mejoran. Sin embargo, debido a las variaciones en la biodisponibilidad de los componentes de las formas de dosificación fija, a menudo predominan los efectos adversos asociados a la tiazida. Por tanto, es preferible ajustar las dosis de los dos medicamentos por separado.

B. Acidosis metabólica hiperclorémica

Al inhibir la secreción de H^+ en paralelo con la secreción de K^+, los diuréticos ahorradores de K^+ pueden causar acidosis similar a la observada con la acidosis tubular renal tipo IV.

C. Ginecomastia

Los esteroides sintéticos pueden causar anormalidades endocrinas por acciones en otros receptores de esteroides. La ginecomastia, la impotencia e hiperplasia prostática benigna (muy raro) se ha reportado con la espironolactona. Tales efectos no han sido notificados con la eplerenona, presumiblemente porque es mucho más selectivo que la espironolactona para el receptor mineralocorticoide y casi inactivo en los receptores de andrógenos o progesterona.

D. Insuficiencia renal aguda

Se ha reportado que la combinación del triamtereno con la indometacina causa insuficiencia renal aguda. Esto no se ha informado con otros diuréticos ahorradores de K^+.

E. Cálculos renales

El triamtereno es sólo ligeramente soluble y puede precipitarse en la orina, causando cálculos renales.

Contraindicaciones

Los agentes ahorradores de potasio pueden causar hipercalemia severa, incluso fatal en pacientes susceptibles. Los pacientes con insuficiencia renal crónica son especialmente vulnerables y rara vez deben tratarse con estos diuréticos. La administración oral del K^+ debe suspenderse, si se administran diuréticos ahorradores de K^+. El uso concomitante de otros agentes que bloquean el sistema renina-angiotensina (betabloqueadores, inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de la angiotensina) aumenta la probabilidad de hipercalemia. Los pacientes con enfermedad hepática pueden tener un metabolismo alterado del triamtereno y de la espironolactona, por lo que la dosificación debe ajustarse con cuidado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., la eritromicina, el fluconazol, el diltiazem y el jugo de toronja) pueden aumentar marcadamente los niveles de la eplerenona en sangre, pero no la espironolactona.

AGENTES QUE ALTERAN LA EXCRECIÓN DE AGUA (ACUARÉTICOS)

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

El túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle son libremente permeables al agua (cuadro 15-1). Cualquier agente osmóticamente activo que es filtrado por el glomérulo, pero que no es reabsorbido causa que el agua se retenga en estos segmentos, y promueve la diuresis acuosa. Dichos agentes se pueden usar para reducir la presión intracraneal y para promover la eliminación rápida de las toxinas renales. El diurético osmótico prototípico es el **manitol**. La glucosa no se usa en la clínica como un diurético, pero por lo regular causa diuresis osmótica (glucosuria) en pacientes con hiperglucemia.

Farmacocinética

El manitol se absorbe poco en el tracto GI, y cuando se administra por vía oral, causa diarrea osmótica en lugar de diuresis. Para el efecto sistémico, el manitol debe administrarse por vía intravenosa. El manitol no se metaboliza, y es excretado por filtración glomerular entre los 30-60 minutos, sin ninguna reabsorción o secreción tubular importante. Debe usarse con precaución, e incluso en pacientes con insuficiencia renal leve (véase adelante).

Farmacodinámica

Los diuréticos osmóticos tienen su efecto principal en el túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle. A través de los efectos osmóticos, también se oponen a la acción de la ADH en el túbulo colector. La presencia de un soluto no reabsorbible como el manitol, impide la absorción normal del agua al interponer una fuerza osmótica contraria. Como resultado, el volumen de orina aumenta. El incremento en el flujo de orina disminuye el tiempo de contacto entre el líquido y el epitelio tubular, reduciendo así el Na^+ y la reabsorción de agua. La natriuresis resultante es de menor magnitud que la diuresis de agua, lo que lleva a una excesiva pérdida de agua y a hipernatremia.

Indicaciones clínicas y dosis

Reducción de la presión intracraneal e intraocular

Los diuréticos osmóticos alteran las fuerzas de Starling para que el agua salga de las células y reduzca el volumen intracelular. Este efecto se usa para reducir la presión intracraneal en estados neurológicos, y para reducir la presión intraocular antes de los procedimientos oftalmológicos. Una dosis de 1-2 g/kg de manitol se administra por vía intravenosa. La presión intracraneal, la cual debe controlarse, puede caer en 60-90 minutos. A veces, el descenso rápido de la osmolalidad sérica al inicio de la diálisis (por eliminación de toxinas urémicas) produce síntomas. Muchos nefrólogos también usan el manitol para prevenir las reacciones adversas, cuando comienzan por primera vez los pacientes con la hemodiálisis. La evidencia de eficacia en este contexto es limitada.

Toxicidad

A. Expansión de volumen extracelular

El manitol se distribuye con rapidez en el compartimiento extracelular y extrae el agua de las células. Antes de la diuresis, esto conduce a la expansión del volumen extracelular y a la hiponatremia. Este efecto puede complicar la insuficiencia cardiaca y producir edema pulmonar florido. Los dolores de cabeza, las náuseas y los vómitos son comúnmente observados en pacientes tratados con diuréticos osmóticos.

B. Deshidratación, hipercalemia e hipernatremia

El uso excesivo del manitol, sin un reemplazo adecuado de agua, puede conducir a una deshidratación severa, pérdidas de agua libre y a la hipernatremia. A medida que se extrae el agua de las células, aumenta la concentración intracelular del K^+, lo que provoca pérdidas celulares y la hipercalemia. Estas complicaciones pueden evitarse prestando especial atención a la composición iónica del suero y al equilibrio de líquidos.

C. Hiponatremia

Cuando se usa en pacientes con insuficiencia renal grave, el manitol administrado por vía parenteral no se puede excretar y se retiene en la sangre. Esto provoca la extracción osmótica de agua de las células, lo que conduce a la hiponatremia, sin una disminución de la osmolalidad sérica.

D. Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda ha sido bien descrita con el uso del manitol. Se cree que el efecto está mediado por el aumento de la osmolalidad. La incidencia de daño renal agudo con el uso del manitol se ha estimado en 6-7% de los pacientes que reciben el medicamento.

AGONISTAS DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA (ADH, VASOPRESINA)

La **vasopresina** y la **desmopresina** se usan en el tratamiento de la diabetes insípida central. Se discuten en el capítulo 37. Su acción renal parece estar mediada sobre todo por los receptores V_2 ADH, aunque los receptores V_{1a} también pueden estar involucrados.

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

Una variedad de afecciones médicas, incluida la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y el síndrome de secreción inapropiada de la ADH (SIADH, *syndrome of inappropriate ADH secretion*), causan retención de agua como resultado de una secreción excesiva de la ADH. Los pacientes con CHF que toman diuréticos, con frecuencia desarrollan hiponatremia secundaria ante la secreción excesiva de la ADH.

Hasta hace poco, dos agentes no selectivos, el litio (capítulo 29) y la demeclociclina (antibiótico del grupo de las tetraciclinas analizado en el capítulo 44), se utilizaron por su interferencia bien conocida con la actividad de la ADH. El mecanismo para esta interferencia no ha sido determinado para ninguno de estos agentes. La demeclociclina se usa con más frecuencia que el litio debido a los muchos efectos adversos de la administración del litio. Sin embargo, la demeclociclina está siendo reemplazada con rapidez por varios antagonistas específicos del receptor de la ADH (los **vaptanos**), que han producido resultados clínicos alentadores.

Existen tres receptores de la vasopresina conocidos, V_{1a}, V_{1b} y V_2. Los receptores V_1 se expresan en la vasculatura y en el SNC, mientras que los receptores V_2 se expresan específicamente en el riñón. El **conivaptán** (en la actualidad disponible sólo para uso intravenoso) exhibe actividad contra los receptores V_{1a} y V_2 (véase en seguida). Los agentes orales **tolvaptán**, lixivaptán, mozavaptán y satavaptán son selectivamente activos contra el receptor V_2. El lixivaptán, el mozavaptán y el satavaptán aún están bajo investigación clínica, pero el tolvaptán, está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *US Food and Drug Administration*), es muy eficaz en el tratamiento de la hiponatremia y como complemento del tratamiento diurético estándar en pacientes con CHF.

Farmacocinética

Las semividas del conivaptán y la demeclociclina son de 5-10 horas, mientras que la del tolvaptán es de 12-24 horas.

Farmacodinámica

Los antagonistas de la hormona antidiurética inhiben los efectos de la ADH en el túbulo colector. El conivaptán y el tolvaptán son antagonistas directos del receptor de la ADH, mientras que tanto el litio como la demeclociclina reducen el cAMP inducido por la ADH por mecanismos desconocidos.

Indicaciones clínicas y dosis

A. Síndrome de secreción inadecuada de la ADH

Los antagonistas de la hormona antidiurética se utilizan para controlar la SIADH cuando la restricción de agua no ha logrado corregir la anomalía. Esto por lo general ocurre en el entorno ambulatorio, donde la restricción de agua no se puede aplicar, pero puede ocurrir en el hospital cuando se necesitan grandes cantidades de líquido intravenoso para otros fines. Se puede usar la demeclociclina (600-1 200 mg/d) o el tolvaptán (15-60 mg/d) para el SIADH. Deben mantenerse los niveles plasmáticos apropiados de la demeclociclina (2 mcg/mL) mediante la monitorización, pero los niveles de tolvaptán no se controlan de manera rutinaria. A diferencia de la demeclociclina o el tolvaptán, el conivaptán se administra por vía intravenosa y no es adecuado para uso crónico en pacientes ambulatorios.

B. Otras causas de hormona antidiurética elevada

La hormona antidiurética también se eleva en respuesta a la disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo, como ocurre con frecuencia en la insuficiencia cardiaca. Debido a los niveles elevados de la ADH, puede producirse la hiponatremia. Al igual que en el manejo del SIADH, la restricción de agua es con frecuencia el tratamiento de elección. En pacientes con insuficiencia cardiaca, este enfoque a menudo no tiene éxito en vista del incremento de la sed y la gran cantidad de medicamentos orales que se utilizan. Para pacientes con insuficiencia cardiaca, el conivaptán intravenoso puede ser en particular útil porque se ha descubierto que el bloqueo de los receptores V_{1a} por este fármaco, conduce a una disminución de la resistencia vascular periférica y una elevación del gasto cardiaco.

C. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

Se cree que el desarrollo de quistes en la enfermedad renal poliquística está mediado por el cAMP. La vasopresina es un estímulo

importante para la producción del cAMP en el riñón. Existe la hipótesis de que la inhibición de los receptores V_2 en el riñón podría retrasar la progresión de la enfermedad renal poliquística. En un gran ensayo prospectivo multicéntrico, el tolvaptán pudo reducir el aumento del tamaño del riñón y retrasar la progresión de la insuficiencia renal durante un periodo de seguimiento de 3 años. En esta prueba, sin embargo, el grupo del tolvaptán experimentó una incidencia de 9% de resultados anormales de la prueba de función hepática, en comparación con 2% en el grupo de placebo. Esto llevó a la suspensión del medicamento en algunos pacientes.

Toxicidad

A. Diabetes insípida nefrogénica

Si el Na^+ en suero no se controla de cerca, cualquier antagonista de la ADH puede causar hipernatremia severa y diabetes insípida nefrogénica. Si se usa litio para un trastorno psiquiátrico, la diabetes insípida nefrogénica se puede tratar con un diurético tiazídico o amilorida (véase "Diabetes insípida", más adelante).

B. Insuficiencia renal

Se ha reportado que tanto el litio como la demeclociclina causan insuficiencia renal aguda. La terapia a largo plazo con litio también puede causar nefritis intersticial crónica.

C. Otros

La boca seca y la sed son comunes con muchos de estos fármacos. El tolvaptán puede causar hipotensión. Se han encontrado y se discuten en el capítulo 29, múltiples efectos adversos asociados con la terapia con litio. La demeclociclina debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática (véase capítulo 44) y en niños menores de 12 años. El tolvaptán también puede causar una elevación en las pruebas de función hepática y está relativamente contraindicado en pacientes con enfermedad hepática.

UREARÉTICOS

La concentración de orina medular depende en gran medida del movimiento de la urea en el riñón. Se han descrito dos familias de transportadores de urea. La UT-A está presente en las células del conducto colector medular interno y en la rama delgada descendente de Henle. La UT-B está presente en los vasos rectos descendentes y en varios tejidos extrarrenales. Los inhibidores de UT-A y UT-B (p. ej., **PU-14**) se han desarrollado y se encuentran actualmente en estudios preclínicos. Estos agentes son acuaréticos que incrementan la excreción de urea y de agua, pero no la excreción de sodio. Se ha demostrado que los inhibidores del transporte de urea mitigan el aumento de la osmolalidad urinaria observada después de la administración de la desmopresina. Estos agentes pueden ser útiles en estados edematosos e incluso en el SIADH; sin embargo, su función potencial clínica en comparación con el de los vaptanos queda por establecerse.

COMBINACIONES DIURÉTICAS

AGENTES DE ASA Y TIAZIDAS

Algunos pacientes son refractarios a la dosis habitual de diuréticos de asa o se vuelven refractarios después de una respuesta inicial. Como estos agentes tienen una semivida corta (2-6 horas), la refractariedad puede deberse a un intervalo excesivo entre las dosis. La retención renal de Na^+ puede aumentar considerablemente durante el periodo en que el fármaco ya no está activo. Se esperaba que las infusiones continuas de diuréticos de asa fueran útiles en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca y resistencia a los diuréticos, pero un estudio de alta calidad no mostró un beneficio para la infusión continua de diuréticos de asa en oposición a las dosis en bolo.

Sin embargo, después de que se minimiza el intervalo de dosificación para los agentes de asa o se maximiza la dosis, el uso de dos fármacos que actúan en diferentes sitios de las nefronas puede exhibir una sinergia espectacular. Los agentes de asa y las tiazidas en combinación, a menudo producen diuresis cuando ninguno de los agentes que actúan solos es mínimamente efectivo. Hay varias razones para este fenómeno.

En primer lugar, la reabsorción de sal en la TAL o el DCT puede incrementarse cuando el otro está bloqueado. La inhibición de ambos puede, por tanto, producir más que una respuesta diurética aditiva. En segundo lugar, los diuréticos tiazídicos a menudo producen una natriuresis leve en el túbulo proximal que suele enmascararse por una mayor reabsorción en la TAL. La combinación de diuréticos de asa y las tiazidas puede, por tanto, reducir la reabsorción de Na^+, en cierta medida, de los tres segmentos.

La metolazona es el fármaco similar a la tiazida que por lo regular se usa en pacientes refractarios a los agentes de asa solos, pero es probable que otras tiazidas a dosis equipotentes sean igual de efectivas. Por otra parte, la metolazona está disponible sólo en una preparación oral, mientras que la clorotiazida puede administrarse por vía parenteral.

La combinación de diuréticos de asa y las tiazidas puede movilizar grandes cantidades de líquido, incluso en pacientes que no han respondido a agentes individuales. Por tanto, es esencial la supervisión hemodinámica cercana. No se recomienda el uso ambulatorio de rutina, pero puede ser posible con extrema precaución y un seguimiento minucioso. Además, la pérdida de K^+ es en extremo común y puede requerir la administración parenteral de K^+ con un control cuidadoso del estado de los fluidos y electrólitos. El primer ensayo controlado aleatorio a gran escala de la terapia de combinación de los diuréticos tiazídicos y de asa en pacientes con insuficiencia cardiaca está actualmente en curso en la prueba de Combinación de Diuréticos de Asa con Tiazídicos en Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Descompensada (CLOROTIC, *Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure*). La experiencia clínica sugiere que, en pacientes ambulatorios, los efectos adversos de las tiazidas como terapia complementaria a los diuréticos de asa pueden mitigarse con una terapia poco frecuente de dosis baja. La terapia diurética complementaria con la metolazona se inicia a 2.5 mg semanales y se ajusta con lentitud según sea necesario, con una estrecha monitorización de la presión arterial del paciente y la concentración sérica de potasio.

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO Y DIURÉTICOS TUBULARES PROXIMALES, AGENTES DE ASA, O TIAZIDAS

La hipocalcemia a menudo se desarrolla en pacientes que toman inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos de asa o tiazidas. Esto por lo regular se puede administrar por la restricción dietética de NaCl o tomando suplementos dietéticos de KCl. Cuando la hipocalcemia no puede tratarse de esta manera, la adición de un diurético ahorrador de K^+ puede disminuir de manera significativa la excreción de K^+. Aunque este enfoque es seguro casi siempre, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que reci-

ben antagonistas de la angiotensina como inhibidores de la ACE, en los que se puede desarrollar la hipercalemia potencialmente mortal en respuesta a diuréticos ahorradores de K^+.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS AGENTES DIURÉTICOS

En el cuadro 15-2 se muestra un resumen de los efectos de los diuréticos en la excreción urinaria de los electrólitos.

ESTADOS EDEMATOSOS

Una razón común para el uso de diuréticos es la reducción del edema periférico o pulmonar que se ha acumulado como resultado de enfermedades cardiacas, renales o vasculares que reducen el flujo sanguíneo al riñón.

Esta reducción se percibe como un volumen de sangre arterial efectivo insuficiente y conduce a la retención de sal y agua, lo cual expande el volumen de sangre y, al final, causa la formación del edema. El uso juicioso de diuréticos puede movilizar este edema intersticial sin reducciones significativas en el volumen plasmático. Sin embargo, una terapia diurética excesivamente rápida puede comprometer el volumen efectivo de sangre arterial y reducir la perfusión de órganos vitales. Por tanto, el uso de diuréticos para movilizar el edema requiere una monitorización cuidadosa del estado hemodinámico del paciente y una comprensión de la fisiopatología de la enfermedad subyacente.

INSUFICIENCIA CARDIACA

Cuando el gasto cardiaco se reduce por insuficiencia cardiaca, los cambios resultantes en la presión arterial y el flujo sanguíneo al riñón se perciben como hipovolemia y conducen a la retención renal de sal y agua. Esta respuesta fisiológica en un inicio aumenta el volumen intravascular y el retorno venoso al corazón y puede restaurar de modo parcial el gasto cardiaco hacia la normalidad (véase capítulo 13).

Si la enfermedad subyacente hace que el gasto cardiaco se deteriore a pesar de la expansión del volumen plasmático, el riñón continúa reteniendo sal y agua, que luego se filtra de la vasculatura y se convierte en un edema intersticial o pulmonar. En este punto, el uso de diuréticos se vuelve necesario para reducir la acumulación de edema, en particular en los pulmones. La reducción de la congestión vascular pulmonar con diuréticos puede en realidad mejorar la oxigenación y la función del miocardio. La reducción de la precarga alcanza a reducir el tamaño del corazón, lo que le permite trabajar con una longitud de fibra más eficiente. El edema asociado con insuficiencia cardiaca habitualmente se trata con diuréticos de asa. En algunos casos, la retención de sal y agua puede volverse tan severa que es necesaria una combinación de diuréticos tiazídicos y de asa.

En el tratamiento del paciente con insuficiencia cardiaca con diuréticos, siempre debe recordarse que el gasto cardiaco en estos pacientes se mantiene en parte debido a las altas presiones de llenado. Por tanto, el uso excesivo de diuréticos puede disminuir el retorno venoso y afectar aún más el gasto cardiaco. Esto es en esencia crítico en la insuficiencia cardiaca del ventrículo derecho. La congestión vascular sistémica, en lugar de la pulmonar, es el sello distintivo de este trastorno. La contracción de volumen inducida por diuréticos de manera predecible reduce el retorno venoso y puede comprometer severamente el gasto cardiaco, si la presión de llenado del ventrículo izquierdo se reduce por debajo de 15 mm Hg (véase capítulo 13). La reducción en el gasto cardiaco, que resulta de la disfunción ventricular izquierda o derecha, también conduce de manera eventual a la disfunción renal como resultado de presiones de perfusión reducidas.

La alcalosis metabólica inducida por diuréticos, exacerbada por la hipocalcemia, es otro efecto adverso que puede comprometer aún más la función cardiaca. Esta complicación se puede tratar con la restitución de K^+ y la restauración del volumen intravascular con solución salina; sin embargo, la insuficiencia cardiaca severa puede imposibilitar el uso de la solución salina incluso en pacientes que han recibido una terapia diurética excesiva. En estos casos, el uso coadyuvante de la acetazolamida ayuda a corregir la alcalosis.

Otra toxicidad grave del uso de diuréticos en el paciente cardiaco es la hipocalcemia. La hipocalcemia puede exacerbar las arritmias cardiacas subyacentes y contribuir a la toxicidad de los digitálicos. Esto usualmente puede evitarse haciendo que el paciente reduzca la ingesta de Na^+ mientras toma diuréticos, disminuyendo así el suministro de Na^+ a la secreción de K^+ del túbulo colector. Los pacientes que no se adhieren a una dieta baja en Na^+ deben tomar suplementos orales de KCl o un diurético ahorrador de K^+.

Recientemente, ha habido interés en el uso de vaptanos en la insuficiencia cardiaca, no sólo para tratar la hiponatremia sino también la sobrecarga de volumen. La disfunción electrolítica es menos probable con una combinación de diuréticos y vaptanos en comparación con dosis más altas de sólo los diuréticos.

ENFERMEDAD DEL RIÑÓN Y DISFUNCIÓN RENAL

Una variedad de enfermedades interfiere con la función crítica del riñón en la homeostasis volumétrica. Aunque algunos trastornos renales ocasionan pérdida de sal, la mayoría causa la retención de sal y agua. Cuando la insuficiencia renal es grave (GFR <5 mL/min), los agentes diuréticos son de escaso beneficio, ya que la filtración glomerular es insuficiente para generar o mantener una respuesta natriurética. Sin embargo, un gran número de pacientes, e incluso pacientes con diálisis, con grados más leves de insuficiencia renal (GFR 5-15 mL/min), pueden tratarse con diuréticos con cierto éxito.

Todavía hay interés en la cuestión de si la terapia diurética puede alterar la gravedad o el resultado de la insuficiencia renal aguda. Esto se debe a que las formas "no oligúrica" de insuficiencia renal aguda tienen mejores resultados que la insuficiencia renal aguda "oligúrica" (<400-500 mL/24 h producción de orina). Casi todos los estudios realizados para abordar esta cuestión han demostrado que la terapia diurética ayuda en el manejo de fluidos a corto plazo de algunos de estos pacientes con insuficiencia renal aguda, pero que no tiene impacto en el resultado a largo plazo.

Muchas enfermedades glomerulares, como las asociadas con la diabetes mellitus o el lupus eritematoso sistémico, presentan retención renal de sal y agua. La causa de esta retención de sodio no se conoce con precisión, pero tal vez implica una regulación desordenada de la microcirculación renal y de la función tubular a través de la liberación de los vasoconstrictores, las prostaglandinas, las citocinas y otros mediadores. Cuando se desarrolla edema o hipertensión en estos pacientes, la terapia diurética puede ser muy efectiva.

Ciertas formas de enfermedad renal, en particular la nefropatía diabética, se asocian con frecuencia al desarrollo de la hipercalemia en una etapa relativamente temprana de la insuficiencia renal.

Esto a menudo se debe a la acidosis tubular renal tipo IV. En estos casos, un diurético tiazídico o de asa mejorará la excreción de K^+ al aumentar el suministro de sal al túbulo colector.

Los pacientes con enfermedades renales que conducen al síndrome nefrótico a menudo presentan problemas complejos en el manejo del volumen. Estos pacientes pueden presentar retención de líquidos en forma de ascitis o edema, pero tienen un volumen plasmático reducido debido a presiones oncóticas plasmáticas reducidas. Es muy frecuente el caso en pacientes con nefropatía por "cambio mínimo". En estos pacientes, el uso de diuréticos puede causar reducciones adicionales en el volumen plasmático que pueden alterar la GFR y provocar la hipotensión ortostática. La mayoría de las otras causas del síndrome nefrótico se asocian con la retención primaria de sal y agua por el riñón, lo que lleva a un volumen plasmático expandido e hipertensión a pesar de la baja presión oncótica del plasma. En estos casos, la terapia diurética puede ser beneficiosa para controlar el componente de la hipertensión dependiente del volumen.

Al elegir un diurético para el paciente con enfermedad renal, existen varias limitaciones importantes. La acetazolamida debe por lo regular evitarse porque causa la excreción de $NaHCO_3$ y puede exacerbar la acidosis. Los diuréticos ahorradores de potasio logran causar hipercalemia. Se considera que los diuréticos tiazídicos son ineficaces cuando el índice de la GFR cae por debajo de 30 mL/min, aunque la GFR exacta en el que ya no resultan beneficiosos sigue siendo un tema de debate. Además, se ha encontrado que las tiazidas pueden usarse para reducir de manera significativa la dosis de diuréticos de asa necesarios para promover la diuresis en un paciente con una GFR de 5-15 mL/min. Por tanto, los diuréticos de asa en altas dosis (hasta 500 mg/d de la furosemida) o una combinación de la metolazona (5-10 mg/día) con furosemida (40-80 mg/día) pueden ser útiles para tratar la sobrecarga de volumen en pacientes en diálisis o prediálisis. En definitiva, aunque el uso excesivo de diuréticos puede afectar la función renal en todos los pacientes, las consecuencias son evidentemente más graves en pacientes con enfermedad renal subyacente.

CIRROSIS HEPÁTICA

La enfermedad hepática a menudo se asocia con edema y ascitis en conjunto con presiones hidrostáticas portal elevadas y presiones oncóticas plasmáticas reducidas. Los mecanismos para la retención de Na^+ por el riñón en este contexto incluyen disminución de la perfusión renal (por alteraciones vasculares sistémicas), disminución del volumen plasmático (debido a la formación de ascitis) y disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia). Además, puede haber una retención primaria de Na^+ debido a niveles elevados de aldosterona en plasma.

Cuando la ascitis y el edema se vuelven severos, la terapia diurética puede ser muy útil. Sin embargo, los pacientes cirróticos a menudo son resistentes a los diuréticos de asa debido a la disminución de la secreción del fármaco en el líquido tubular y a los altos niveles de aldosterona. Por el contrario, el edema cirrótico es excepcionalmente sensible a la espironolactona y la eplerenona. La combinación de diuréticos de asa y un antagonista del receptor de aldosterona puede ser útil en algunos pacientes. Sin embargo, es necesario tener considerable precaución en el uso de antagonistas de la aldosterona en pacientes cirróticos con incluso insuficiencia renal leve debido a la posibilidad de causar hipercalemia grave.

Es importante señalar que, incluso más que en la insuficiencia cardiaca, el uso en exceso agresivo de diuréticos en este entorno puede ser desastroso. La terapia diurética vigorosa puede causar una reducción marcada del volumen intravascular, hipocalcemia y alcalosis metabólica. El síndrome hepatorrenal y la encefalopatía hepática son las consecuencias desafortunadas del uso excesivo de diuréticos en el paciente cirrótico. Los vaptanos están relativamente contraindicados en pacientes con enfermedad hepática debido a que un estudio del tolvaptán en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante dio como resultado un aumento de las transaminasas en algunos pacientes tratados con altas dosis de tolvaptán. Sin embargo, una dosis baja de este medicamento puede resultar útil en el tratamiento de algunos pacientes con cirrosis (aquellos que no tienen daño hepático progresivo) que sufren de hiponatremia o sobrecarga de líquidos.

EDEMA IDIOPÁTICO

El edema idiopático (retención fluctuante de sal y edema) es un síndrome que se encuentra con mayor frecuencia en mujeres de 20 a 30 años de edad. A pesar de un estudio intensivo, la fisiopatología sigue siendo incierta. Algunos estudios sugieren que el uso subrepticio, intermitente de diuréticos puede en realidad contribuir al síndrome y debe descartarse antes de continuar el tratamiento. Si bien la espironolactona se ha usado para el edema idiopático, quizá debería ser manejado sólo con moderada restricción de sal si fuera posible. Las medias de compresión también se han usado, pero parecen ser de beneficio variable.

ESTADOS NO EDEMATOSOS

HIPERTENSIÓN

Las acciones diuréticas y vasodilatadoras leves de las tiazidas son útiles en el tratamiento de casi todos los pacientes con hipertensión esencial y pueden ser suficientes en muchos (véase también capítulo 11). Aunque la hidroclorotiazida es el diurético más utilizado para la hipertensión, la clortalidona puede ser más efectiva debido a su semivida mucho más larga. Los diuréticos de asa por lo general se reservan para pacientes con insuficiencia renal leve (GFR <30-40 mL/min) o insuficiencia cardiaca. Se ha demostrado que la restricción moderada de la ingesta dietética de Na^+ (60-100 mEq/d) potencia los efectos de los diuréticos en la hipertensión esencial y reduce la pérdida renal de K^+. Se puede agregar un diurético ahorrador de K^+ para reducir la pérdida de K^+.

Se ha debatido si las tiazidas deben usarse como terapia inicial en el tratamiento de la hipertensión. Su modesta eficacia a veces limita su uso como monoterapia. Sin embargo, un estudio muy extenso de más de 30 000 participantes ha demostrado que los diuréticos baratos como las tiazidas alcanzan resultados similares o superiores a los que se encuentran con el inhibidor de la ACE o la terapia con bloqueadores del canal de calcio. Este resultado significativo refuerza la importancia de la terapia con tiazidas en la hipertensión.

Aunque los diuréticos a menudo son exitosos como monoterapia, también desempeñan una función importante en los pacientes que requieren múltiples medicamentos para controlar la presión arterial. Los diuréticos mejoran la eficacia de muchos agentes, en particular los inhibidores de la ACE. Los pacientes tratados con potentes vasodilatadores como la hidralazina o el minoxidil por lo general requieren diuréticos simultáneos porque los vasodilatadores causan retención significativa de sal y agua. También hay cada vez más pruebas que demuestran que la espironolactona puede ser el

agente único más eficaz en el tratamiento de la hipertensión farmacorresistente, y este efecto puede extenderse a los pacientes en diálisis.

NEFROLITIASIS

Aproximadamente dos tercios de los cálculos renales contienen fosfato de Ca^{2+} u oxalato de Ca^{2+}. Aunque existen numerosas condiciones médicas (hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, sarcoidosis, tumores malignos, etc.) que causan hipercalciuria, muchos pacientes con tales cálculos muestran un defecto en la reabsorción tubular proximal de Ca^{2+}. Esto puede tratarse con diuréticos tiazídicos, que mejoran la reabsorción de Ca^{2+} en el DCT y por tanto reducen la concentración urinaria de Ca^{2+}. Se debe aumentar la ingesta de líquidos, pero la ingesta de sal debe reducirse, ya que un exceso de NaCl en la dieta aplastará el efecto hipocalciúrico de las tiazidas. El Ca^{2+} dietético no debe restringirse, ya que esto puede conducir a un balance negativo total de Ca^{2+} en el cuerpo. Los cálculos de calcio también pueden ser causados por una mayor absorción intestinal de Ca^{2+}, o pueden ser idiopáticos. En estas situaciones, las tiazidas también son efectivas, pero se deben usar como terapia complementaria con otras medidas.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede ser una emergencia médica (véase capítulo 42). Debido a que los diuréticos de asa reducen significativamente la reabsorción de Ca^{2+}, pueden ser bastante efectivos para promover la diuresis de Ca^{2+}. Sin embargo, los diuréticos de asa solos pueden causar una marcada contracción de volumen. Si esto ocurre, los diuréticos de asa son ineficaces (y en potencia contraproducentes) porque la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo proximal se vería potenciada. Por tanto, la solución salina se debe administrar simultáneamente con diuréticos de asa si se va a mantener una diuresis efectiva de Ca^{2+}. El enfoque habitual es infundir solución salina normal y la furosemida (80-120 mg) por vía intravenosa. Una vez que comienza la diuresis, la tasa de infusión de solución salina se puede combinar con la velocidad de flujo de la orina para evitar la reducción del volumen. Se puede agregar cloruro de potasio a la infusión de solución salina, según sea necesario.

DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida se debe a una producción deficiente de la ADH (diabetes insípida neurogénica o central), o a una respuesta inadecuada a la ADH (diabetes insípida nefrogénica [NDI, *nephrogenic diabetes insipidus*]). La administración de la ADH suplementaria o uno de sus análogos es efectiva sólo en la diabetes insípida central. Los diuréticos tiazídicos pueden reducir la poliuria y la polidipsia en la diabetes insípida nefrogénica, que no responde a los suplementos de la ADH. El litio, utilizado en el tratamiento del trastorno maniaco-depresivo, es una causa común de la NDI y se ha descubierto que los diuréticos tiazídicos son útiles para tratarlo. Este efecto beneficioso, en apariencia paradójico de las tiazidas, estaba previamente pensado para ser mediado por una reducción del volumen de plasma, con una caída asociada a la GFR conduciendo a la reabsorción mejorada de NaCl y agua, y la entrega disminuida de líquido hacia los segmentos de dilución corriente abajo. Sin embargo, en el caso de la NDI inducido por Li^+, ahora se conoce que la HCTZ causa una mayor osmolalidad en la médula interna (papila) y una corrección parcial de la reducción inducida por Li^+ en la expresión de acuaporina-2. La HCTZ también conduce a una mayor expresión de transportadores Na^+ en los segmentos del DCT y el CCT de la nefrona. Por tanto, el volumen máximo de orina diluida que se puede producir, se reduce significativamente por las tiazidas en la NDI. La restricción dietética de sodio puede potenciar los efectos beneficiosos de las tiazidas sobre el volumen de orina en este contexto. Los niveles séricos de Li^+ deben controlarse con cuidado en estos pacientes, porque los diuréticos pueden reducir el aclaramiento renal de Li^+ y elevar los niveles plasmáticos de Li^+ al rango tóxico (véase capítulo 29). La poliuria inducida por litio también puede revertirse de manera parcial con la amilorida, que bloquea la entrada de Li^+ a las células del conducto colector, de forma muy similar a como bloquea la entrada de Na^+. Como se mencionó con anterioridad, las tiazidas también son beneficiosas en otras formas de diabetes insípida nefrogénica. Todavía no está claro si esto es a través del mismo mecanismo que se ha encontrado en la NDI inducida por Li^+. La acetazolamida también ha demostrado eficacia en el tratamiento de la poliuria en diabetes insípida nefrogénica con menos eventos adversos.

PROTECCIÓN RENAL Y CARDIACA

Los antagonistas de la aldosterona han demostrado ser cardioprotectores en pacientes con enfermedad cardiaca. Además, pueden ejercer un beneficio adicional en la disminución de la albuminuria en pacientes con diabetes y microalbuminuria. Su uso se ha limitado a pacientes con disfunción renal debido al incremento del riesgo de inducir la hipercalemia. La finerenona puede proporcionar una protección cardiaca y renal similar con un menor riesgo de hipercalemia.

RESUMEN Agentes diuréticos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
INHIBIDORES DE LAS ANHIDRASAS CARBÓNICAS				
• Acetazolamida, otros	La inhibición de la enzima previene de la deshidratación de H_2CO_3 y la hidratación de CO^2 en el túbulo contorneado proximal	Reduce la reabsorción de HCO_3-, causando diuresis autolimitada • acidosis metabólica hiperclorémica • reducir el pH del cuerpo, • reducir la presión intraocular	Glaucoma, enfermedad de montaña, edema con alcalosis	Preparaciones orales y tópicas disponibles • duración de la acción –8-12 h • *Toxicidad:* acidosis metabólica, cálculos renales, hiperamonemia en cirróticos
• *Brinzolamida, dorzolamida: tópica para el glaucoma*				
INHIBIDORES DE SGLT2				
• Canagliflozina	La inhibición del cotransportador de sodio/glucosa (SGLT2) en el PCT produce una disminución de la reabsorción de Na^+ y glucosa	La inhibición de la reabsorción de glucosa disminuye la concentración sérica de glucosa y la reducción de la reabsorción de Na^+ causa una diuresis leve	Diabetes mellitus; aprobado para el tratamiento de la hiperglucemia, no como un diurético	Disponible por vía oral. Semivida 10-12 h • no recomendado en enfermedad renal o hepática grave
• *Dapagliflozina, empagliflozina: similar a la canagliflozina*				
DIURÉTICOS DE ASA				
• Furosemida	Inhibición del transportador de Na/K/2Cl en la rama ascendente del asa de Henle	Marcado incremento en la excreción del NaCl, algo de pérdida de K, alcalosis metabólica hipocalcémica, aumento de Ca y Mg en la orina	Edema pulmonar, edema periférico, insuficiencia cardiaca, hipertensión, hipercalcemia aguda, sobredosis de aniones	Preparaciones orales y parenterales • duración de la acción 2-4 h • *Toxicidad:* ototoxicidad, hipovolemia, pérdida de K, hiperuricemia, hipomagnesemia
• *Bumetanida, torsemida: agentes de asa de sulfonamida similares a la furosemida*				
• *Ácido etacrínico: no es una sulfonamida, pero tiene actividad de asa típica y cierta acción uricosúrica*				
TIAZIDAS				
• Hidroclorotiazida	Inhibición del transportador Na/Cl en el túbulo contorneado distal	Aumento modesto en la excreción de NaCl • algo de pérdida de K • alcalosis metabólica hipocalcémica • disminución del Ca de la orina	Hipertensión, insuficiencia cardiaca leve, nefrolitiasis, diabetes insípida nefrogénica	Oral • duración 8-12 h • *Toxicidad:* alcalosis metabólica hipocalcémica, hiperuricemia, hiperglucemia, hiponatremia
• *Metolazona: popular para usar con agentes de asa para los efectos sinérgicos*				
• *Clorotiazida: única tiazida parenteral disponible (IV)*				
• *Clortalidona: larga vida media (50-60 h) debido a la unión a los glóbulos rojos*				
DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO				
• Espironolactona	Antagonista farmacológico de la aldosterona en los túbulos colectores • antagonismo débil de receptores de andrógenos	Reduce la retención de Na y la pérdida de K en el riñón • poco entendido el antagonismo de la aldosterona en el corazón y los vasos	Aldosteronismo por cualquier causa • hipocalcemia debido a otros diuréticos • infarto posmiocardial	Inicio lento y compensación del efecto • duración 24-48 h • *Toxicidad:* hipercalemia, ginecomastia (espironolactona, no eplerenona) • interacción aditiva con otros fármacos que retienen K
• Amilorida	Bloquea los canales epiteliales de sodio en los túbulos colectores	Reduce la retención de Na y la pérdida de K • aumenta el aclaramiento del litio	Hipocalcemia de otros diuréticos • reduce la poliuria inducida por litio • síndrome de Liddle	Oralmente activo • duración 24 h • *Toxicidad:* acidosis metabólica hipercalcémica
• *Eplerenona: como la espironolactona, más selectiva para el receptor de la aldosterona*				
• *Triamtereno: mecanismo como la amilorida, mucho menos potente, más tóxico*				

(*continúa*)

RESUMEN Agentes diuréticos (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
DIURÉTICOS OSMÓTICOS				
• Manitol	Efecto osmótico físico en la distribución del agua tisular porque se retiene en el compartimiento vascular	Marcado aumento en el flujo de orina, volumen cerebral reducido, disminución de la presión intraocular, hiponatremia inicial, luego hipernatremia	Insuficiencia renal debido al aumento de la carga de solutos (rabdomiólisis, quimioterapia), aumento de la presión intracraneal, glaucoma	Administración IV • *Toxicidad:* náuseas, vómitos, dolor de cabeza
ANTAGONISTAS DE LA VASOPRESINA (ADH)				
• Conivaptán	Antagonista en los receptores V_{1a} y V_2 de la ADH	Reduce la reabsorción de agua, aumenta la concentración plasmática de Na, la vasodilatación	Hiponatremia, insuficiencia cardiaca congestiva	IV sólo, generalmente continuo • *Toxicidad:* reacciones en el sitio de infusión, sed, poliuria, hipernatremia
• Tolvaptán	Antagonista selectivo de receptores ADH V_2	Reduce la reabsorción de agua, aumenta la concentración plasmática de Na	Hiponatremia, SIADH	Oral • duración 12-24 h • *Toxicidad:* poliuria (frecuente), sed, hipernatremia

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Acetazolamida	Genérico, Diamox
Amilorida	Genérico, Midamor, fármacos combinados*
Bendroflumetiazida	Naturetin, fármacos combinados*
Brinzolamida (para condiciones oculares)	Azopt
Bumetanida	Genérico, Bumex
Canagliflozina	Invokana
Dapagliflozina	Farxiga
Clorotiazida	Genérico, Diuril
Clortalidona	Genérico, Hygroton, Thalitone, fármacos combinados*
Conivaptán	Vaprisol
Demeclociclina	Genérico, Declomycin
Diclorfenamida	Diclofenamida
Dorzolamida (para enfermedades oculares)	Genérico, Trusopt
Eplerenona	Inspra
Ácido etacrínico	Edecrin
Furosemida	Genérico, Lasix, otros

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Hidroclorotiazida	Genérico, Esidrix, Hidro-DIURIL, fármacos combinados*
Hidroflumetiazida	Genérico, Saluron
Indapamida	Genérico, Lozol
Manitol	Genérico, Osmitrol
Metazolamida (para condiciones oculares)	Genérico, Neptazane
Meticlotiazida	Genérico, Aquatensen, Enduron
Metolazona	Genérico, Mykrox, Zaroxolyn (*Nota:* la biodisponibilidad del mykrox es mayor que la del zaroxolyn)
Nesiritida	Natrecor
Politiazida	Renese, fármacos combinados*
Quinetazona	Hydromox
Espironolactona	Genérico, Aldactone, fármacos combinados*
Tolvaptán	Samsca
Torsemida	Genérico, Demadex
Triamtereno	Dyrenium
Triclormetiazida	Genérico, Diurese, Naqua, otros

* Medicamentos de combinación: véase cuadro 15-6.

REFERENCIAS

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288: 2981.

Bakris GL, *et al*. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *JAMA* 2015;314:884.

Berl T, *et al*. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705.

Bokrantz T, *et al*. Thiazide diuretics and fracture-risk among hypertensive patients. Results from the Swedish primary care cardiovascular database (SPCCD). *J Hypertens* 2015;33:e94.

Brater DC. Mechanism of action of diuretics. Disponible en: UpToDate, 2013. http://www.uptodate.com.

Brenner BM (ed.). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8a ed. Saunders; 2008.

Cefalu WT, *et al*. Efficacy and safety of canagliflozin *versus* glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2014;382:941.

Cooper BE. Diuresis in renal failure: Treat the patient, not the urine output. *Crit Care Med* 2009;37:761.

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC Jr, *et al*. Revisiting salt and water retention: New diuretics, aquaretics, and natriuretics. *Med Clin North Am* 2003;87:475.

Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:2153.

Forssmann W-G, Meyer M, Forsmann K, *et al*. The renal urodilatin system: Clinical implications. *Cardiovasc Res* 2001;51(3):450.

Ginés P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279.

Hao C-M, Breyer MD. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 2008;70:357.

Hays RM. Vasopressin antagonists: Progress and promise. *N Engl J Med* 2006;355:146.

Hill JA, Yancy CW, Abraham WT, *et al*. Beyond diuretics: Management of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med* 2006;119: S37.

Kaplan NM. The place of diuretics in preventing cardiovascular events. *J Hum Hypertens* 2004;18:S29.

Kim G-H, *et al*. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2836.

Klein JD, Sands JM. Urea transport and clinical potential of urearetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:1.

Lee C, Burnett J. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007;12:131.

Matsue Y, *et al*. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute heart failure and renal dysfunction: AQUAMARINE study. *J Card Fail* 2016;22:423.

Na KY, *et al*. Upregulation of Na+ transporter abundance in response to chronic thiazide or loop diuretic treatment in rats. *Am J Physiol* 2003;284:F133.

Nariai T, *et al*. DSR-71167, a novel mineralocorticoid receptor antagonist with carbonic anhydrase inhibitory activity, separates urinary sodium excretion and serum potassium elevation in rats. *Pharmacol Exp Ther* 2015;354:2.

Nijenhuis T, *et al*. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005;115:1651.

Olde Engberink RHG, *et al*. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality. *Hypertension* 2015;65:1033.

Schnermann J, Huang Y, Mizel D, *et al*. Fluid reabsorption in proximal convoluted tubules of mice with gene deletions of claudin-2 and/or aquaporin1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F1352.

Shargorodsky M, *et al*. Treatment of hypertension with thiazides: benefit or damage—Effect of low- and high-dose thiazide diuretics on arterial elasticity and metabolic parameters in hypertensive patients with and without glucose intolerance. *J Cardiometab Syndr* 2007;2:16.

Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004;110:1514.

Sica DA, Gehr TWB. Diuretic use in stage 5 chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:483.

Takeuchi T, *et al*. Diuretic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Int J Cardiol* 2015;201:1.

Tavares M, *et al*. New pharmacologic therapies in acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36:S112.

Tovar-Palacio C, *et al*. Ion and diuretic specificity of chimeric proteins between apical Na^+-K^+-$2Cl^-$ and Na^+-Cl^- cotransporters. *Am J Physiol* 2004;287:F570.

Vaclavik J, *et al*. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine* (Baltimore) 2014;93:e162.

Vasilakou D, *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159:262.

Verkman AS, *et al*. Small-molecule inhibitors of urea transporters. *Subcell Biochem* 2014;73:165.

Wakai A, Roberts I, Schierhout G, *et al*. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD001049.

Wilcox C. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este paciente demuestra la dramática diuresis que se puede alcanzar con un tratamiento intenso con diurético de asa después de la adición de un diurético tiazídico. La caída de la presión arterial sistólica y la pérdida de peso son consistentes con la diuresis rápida alcanzada en este paciente, seguida de hipovolemia. Dicho efecto ha conducido a la lesión renal aguda en este paciente que tiene una enfermedad renal preexistente avanzada. Este caso demuestra la necesidad de una monitorización muy estrecha de los pacientes después de la adición de diuréticos tiazídicos al tratamiento intenso con diurético de asa (en particular si se tiene enfermedad renal crónica preexistente). Esto a menudo se logra mejor en el entorno de pacientes hospitalizados.

SECCIÓN IV FÁRMACOS CON ACCIONES IMPORTANTES SOBRE EL MÚSCULO LISO

CAPÍTULO

16

Histamina, serotonina y alcaloides ergot

Bertram G. Katzung, MD, PhD

CASO DE ESTUDIO

Un médico sano de 45 años que asistía a una reunión en un hotel de vacaciones sufrió mareos, enrojecimiento de la piel sobre la cabeza y el tórax, y taquicardia mientras comía. Poco tiempo después, otro médico de la mesa presentó signos y síntomas similares con marcada hipotensión ortostática. El menú incluía una ensalada verde, pescado salteado con arroz y pastel de manzana. ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Cómo tratarías a estos pacientes?

Se sabe desde hace tiempo que muchos tejidos contienen sustancias que, cuando se liberan mediante diversos estímulos, causan efectos fisiológicos como enrojecimiento de la piel, dolor o picazón y broncoespasmo. Más tarde, se descubrió que muchas de estas sustancias también están presentes en el tejido nervioso y tienen múltiples funciones. La histamina y la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT, *5-hydroxytryptamine*) son aminas biológicamente activas que funcionan como neurotransmisores y también se encuentran en tejidos no neurales, tienen efectos fisiológicos y patológicos complejos a través de múltiples subtipos de receptores y, a menudo, se liberan localmente. Junto con los péptidos endógenos (véase capítulo 17), las prostaglandinas y los leucotrienos (véase capítulo 18) y las citoquinas (véase capítulo 55), constituyen el **grupo** de fármacos **autacoides**.

Debido a sus efectos periféricos amplios y en gran medida indeseables, ni la histamina ni la serotonina tienen ninguna aplicación clínica en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, los compuestos que activan de forma *selectiva* ciertos subtipos de receptores o antagonizan de forma selectiva las acciones de estas aminas tienen un considerable valor clínico. Este capítulo enfatiza la farmacología básica de las aminas agonistas y la farmacología clínica de los fármacos agonistas y antagonistas más selectivos. La obesidad, una condición poco conocida, parece implicar muchos receptores, incluidos algunos receptores de la histamina y la serotonina. Se discute en una sección especial después de la discusión de la serotonina y sus antagonistas. Los alcaloides del ergot, compuestos con actividad agonista parcial de la serotonina y varios otros receptores, se discuten al final del capítulo.

HISTAMINA

La histamina se sintetizó en 1907 y más tarde se aisló de tejidos de mamíferos. Las primeras hipótesis sobre los posibles roles fisiológicos de la histamina tisular se basaron en las similitudes entre los efectos de la histamina administrada por vía intravenosa y los síntomas del choque anafiláctico y la lesión tisular. Se observa una variación marcada en las diferentes especies, pero en los humanos la histamina es un mediador importante de las reacciones alérgicas (como la urticaria) e inflamatorias inmediatas, aunque sólo desempeña un papel modesto en la anafilaxia. La histamina realiza un papel importante en la secreción de ácido gástrico (véase capítulo 62) y funciona como neurotransmisor y neuromodulador (véanse capí-

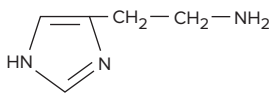
tulos 6 y 21). La evidencia más reciente indica que la histamina también desempeña un papel en las funciones inmunológicas y la quimiotaxis de los glóbulos blancos.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LA HISTAMINA

Química y farmacocinética

La histamina se produce en las plantas y en los tejidos de los animales y es un componente de algunos venenos y secreciones de picadura.

La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido L-histidina, una reacción catalizada en tejidos de mamíferos por la enzima histidina descarboxilasa. Una vez formada, la histamina se almacena o se inactiva de forma rápida. Muy poca histamina se excreta sin cambios. Las principales rutas metabólicas implican la conversión a *N*-metilhistamina, ácido metilimidazoleacético y ácido imidazoleacético (IAA, *imidazoleaceticacid*). Ciertos neoplasmas (mastocitosis sistémica, urticaria pigmentosa, carcinoide gástrico y, en ocasiones, leucemia mielógena) se asocian con un mayor número de mastocitos o basófilos y con una mayor excreción de la histamina y sus metabolitos.



Histamina

La mayoría de la histamina tisular se secuestra y se une a gránulos (vesículas) en los mastocitos o basófilos; el contenido de la histamina de muchos tejidos está directamente relacionado con el contenido de sus mastocitos. La forma unida de histamina es biológicamente inactiva, pero, como se señala a continuación, muchos estímulos pueden desencadenar la liberación de histamina de los mastocitos, permitiendo que la amina libre ejerza sus acciones en los tejidos circundantes. Los mastocitos son especialmente abundantes en sitios de posibles lesiones tisulares: nariz, boca y pies; superficies internas del cuerpo, y vasos sanguíneos, en particular en puntos de presión y bifurcaciones.

La histamina no perteneciente a los mastocitos se encuentra en varios tejidos, incluido el cerebro, donde funciona como un neurotransmisor. Una fuerte evidencia implica la presencia de la histamina como neurotransmisor endógeno en muchas funciones cerebrales, como el control neuroendocrino, la regulación cardiovascular, la regulación térmica y del peso corporal, el sueño y la excitación (véase capítulo 21).

Un segundo sitio no neuronal importante de almacenamiento y liberación de la histamina son las células similares a enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*) del fondo del estómago. Las células ECL liberan histamina, uno de los principales secretagogos del ácido gástrico, para activar las células parietales productoras de ácido de la mucosa (véase capítulo 62).

Almacenamiento y liberación de histamina

Las reservas de histamina en los mastocitos se pueden liberar a través de varios mecanismos.

A. Liberación inmunológica

Los procesos inmunológicos representan el mecanismo fisiopatológico más importante de la liberación de la histamina de los mastocitos y célula basófila. Estas células, si son sensibilizadas por anticuerpos IgE unidos a sus membranas superficiales, se degranulan de forma explosiva cuando se exponen al antígeno apropiado (véase figura 55-5, "fase efectora"). Este tipo de liberación también requiere energía y calcio. La desgranulación conduce a la liberación simultánea de la histamina, el trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y otros mediadores que se almacenan juntos en los gránulos. La histamina liberada por este mecanismo es un mediador en reacciones alérgicas inmediatas (tipo I), como la fiebre del heno y la urticaria aguda. Las sustancias liberadas durante las reacciones inmunes mediadas por IgG o IgM que activan la cascada del complemento también liberan histamina de los mastocitos y los basófilos.

Por un mecanismo de control de retroalimentación negativa, mediado por los receptores H_2, la histamina parece modular su propia liberación y la de otros mediadores de los mastocitos sensibilizados en algunos tejidos. En los humanos, los mastocitos en la piel y los basófilos muestran este mecanismo de retroalimentación negativa; los mastocitos de pulmón no. Por tanto, la histamina puede actuar para limitar la intensidad de la reacción alérgica en la piel y la sangre.

La histamina endógena tiene un papel modulador en una variedad de respuestas inflamatorias e inmunes. Tras la lesión de un tejido, la histamina liberada provoca vasodilatación local y filtración de mediadores plasmáticos de inflamación aguda (complemento, proteína C reactiva) y anticuerpos. La histamina tiene una atracción quimiotáctica activa para las células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos). La histamina inhibe la liberación de contenido de lisosomas y varias funciones de linfocitos T y B. La mayoría de estas acciones están mediadas por los receptores H_2 o H_4. La liberación de péptidos de los nervios en respuesta a la inflamación probablemente también esté modulada por la histamina que actúa sobre los receptores presinápticos H_3.

B. Liberación química y mecánica

Ciertas aminas, incluidos fármacos como la morfina y la tubocurarina, pueden desplazar la histamina de su forma unida dentro de las células. Este tipo de liberación no requiere energía y no está asociada con lesión de mastocitos o desgranulación explosiva. La pérdida de gránulos de los mastocitos también libera histamina, porque los iones de sodio en el líquido extracelular desplazan de forma rápida a la amina del complejo. La lesión química y mecánica de los mastocitos causa desgranulación y liberación de histamina. El **compuesto 48/80**, un fármaco experimental, libera selectivamente la histamina de los mastocitos del tejido mediante un proceso de desgranulación exocitótica que requiere energía y calcio.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

La histamina ejerce sus acciones biológicas al combinarse con receptores específicos ubicados en la membrana celular. Se han caracterizado cuatro receptores de histamina diferentes y se denominan H_1-H_4; se describen en el cuadro 16-1. A diferencia de los otros receptores de aminas transmisoras discutidos con anterioridad, no se han encontrado subfamilias dentro de estos tipos principales, aunque se han descrito diferentes variantes de empalme de varios tipos de receptores.

Los cuatro tipos de receptores se han clonado y pertenecen a la gran superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*). Las estructuras de los receptores H_1 y H_2 difieren de forma significativa y parecen estar más estrechamente relacionadas con los receptores muscarínicos y 5-HT_1, respectiva-

mente, que entre ambos. El receptor H_4 tiene un aproximado de 40% de homología con el receptor H_3, pero no parece estar estrechamente relacionado con ningún otro receptor de histamina. Se ha demostrado que los cuatro receptores de histamina tienen actividad constitutiva en algunos sistemas; por tanto, algunos antihistamínicos que anteriormente se consideraban antagonistas farmacológicos tradicionales ahora deben considerarse agonistas inversos (véanse capítulos 1 y 2). De hecho, muchos bloqueadores H_1 de primera y segunda generación funcionan como agonistas inversos. Además, una sola molécula puede ser un agonista en un receptor de histamina y un antagonista o agonista inverso en otro. Por ejemplo, el clobenpropit, un agonista en los receptores H_4, es un antagonista o agonista inverso en los receptores H_3 (cuadro 16-1).

En el cerebro, los receptores H_1 y H_2 se encuentran en las membranas postsinápticas, mientras que los receptores H_3 son predominantemente presinápticos. La activación de los receptores H_1, que están presentes en el endotelio, las células del músculo liso y las terminaciones nerviosas, por lo general provocan un aumento en la hidrólisis de fosfoinositol y un aumento en el trifosfato de inositol (IP_3, *inositol trisphosphate*) y calcio intracelular. La activación de los receptores H_2, presentes en la mucosa gástrica, las células del músculo cardiaco y algunas células inmunes, aumenta el monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) a través de G_s. Al igual que el receptor adrenérgico β_2, en determinadas circunstancias el receptor H_2 puede acoplarse a G_q, activando la cascada IP_3-DAG (inositol 1,4,5-trisfosfato-diacilglicerol). La activación de los receptores H_3 disminuye la liberación del transmisor de las neuronas histaminérgicas y otras, probablemente mediada por una disminución en la afluencia de calcio a través de los canales de calcio de tipo N en las terminaciones nerviosas. Los receptores H_4 se encuentran principalmente en los leucocitos de la médula ósea y la sangre circulante. Los receptores H_4 parecen tener efectos quimiotácticos muy importantes sobre los eosinófilos y los mastocitos. En esta función, parecen desempeñar un papel en la inflamación y la alergia. También pueden modular la producción de estos tipos de células y pueden mediar, en parte, los efectos previamente reconocidos de la histamina en la producción de citocinas.

B. Efectos de la histamina sobre los sistemas de órganos y tejidos

La histamina ejerce efectos poderosos sobre los músculos lisos y cardiacos, sobre ciertas células endoteliales y nerviosos, sobre las células secretoras del estómago y las células inflamatorias. Sin embargo, la sensibilidad a la histamina varía mucho entre las especies. Los conejillos de Indias son extremadamente sensibles; en humanos, perros y gatos, algo menos, y en ratones y ratas, mucho menor.

1. *Sistema nervioso:* La histamina es un poderoso estimulante de las terminaciones nerviosas sensoriales, en especial las que intervienen en el dolor y la picazón. Este efecto mediado por H_1 es un componente importante de la respuesta urticarial y las reacciones a las picaduras de insectos y ortigas. Alguna evidencia sugiere que las altas concentraciones locales también pueden despolarizar terminaciones nerviosas eferentes (axonales) (véase "Respuesta triple", ítem 8 en esta lista). En el ratón, y probablemente en los humanos, las neuronas respiratorias que señalan la inspiración y la espiración son moduladas por los receptores H_1. Los receptores H_1 y H_3 desempeñan un papel importante en el apetito y la saciedad; los medicamentos antipsicóticos que bloquean estos receptores causan un aumento de peso significativo (véase capítulo 29). Estos receptores también pueden participar en la nocicepción. Los receptores presinápticos H_3 desempeñan un papel importante en la modulación de la liberación de varios transmisores en el sistema nervioso. Los agonistas de H_3 reducen la liberación de la acetilcolina, las aminas y transmisores peptídicos en diversas áreas del cerebro y en los nervios periféricos. Un agonista inverso de investigación H_3, el **pitolisant** (BF2649), parece reducir la somnolencia en pacientes con narcolepsia.

2. *Sistema cardiovascular:* En humanos, la inyección o la infusión de la histamina causa una disminución en la presión arterial sistólica y diastólica, y un aumento en la frecuencia cardiaca. Los cambios en la presión sanguínea son causados por la acción vasodilatadora de la histamina sobre las arteriolas y los esfínteres precapilares; el aumento en la frecuencia cardiaca involucra acciones estimulantes de la histamina en el corazón y una taquicardia refleja. También pueden ocurrir enrojecimiento, sensación de calor y dolor de cabeza durante la administración de la histamina, en consonancia con la vasodilatación. La vasodilatación provocada por pequeñas dosis de la histamina es causada por la activación del receptor H_1 y está mediada principalmente por la liberación de óxido nítrico del endotelio (véase capítulo 19). La disminución de la presión arterial por lo general

CUADRO 16-1 Subtipos de receptores de la histamina

Subtipo de receptor	Distribución	Mecanismo posreceptor	Agonistas parcialmente selectivos	Antagonistas parcialmente selectivos o agonistas inversos
H_1	Músculo liso, endotelio, cerebro	G_q, ↑ IP_3, DAG	Histaprodifen	Mepiramina,[1] triprolidina, cetirizina
H_2	Mucosa gástrica, músculo cardiaco, mastocitos, cerebro	G_s, ↑ cAMP	Amtamina	Cimetidina,[1] ranitidina,[1] tiotidina
H_3	Autorreceptores y heterorreceptores presinápticos: cerebro, plexo mientérico, otras neuronas	G_i, ↓ cAMP	R-α-metilhistamina, imetit, immepip	Tioperamida,[1] yodofenopropit, clobenpropit,[1] tiprolisant,[1] proxifán
H_4	Eosinófilos, neutrófilos, células T CD4	G_i, ↓ cAMP	Clobenpropit, imetit, clozapina	Tioperamida[1]

[1] Agonista inverso.

cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol (*diacylglycerol*); IP_3, trisfosfato de inositol.

se acompaña de una taquicardia refleja. Las dosis más altas de histamina activan el proceso de cAMP mediado por H_2 de vasodilatación y estimulación cardiaca directa. En los humanos, los efectos cardiovasculares de pequeñas dosis de histamina por lo general pueden ser antagonizados por sólo los antagonistas de los receptores H_1.

El edema inducido por la histamina es el resultado de la acción de la amina sobre los receptores H_1 en los vasos de la microcirculación, en especial los vasos poscapilares. El efecto se asocia con la separación de las células endoteliales, que permite la transudación de fluido y moléculas de proteínas de tamaño tanto grandes como pequeñas en el tejido perivascular. Este efecto es responsable de la urticaria, que indica la liberación de histamina en la piel. Los estudios de células endoteliales sugieren que la actina y la miosina dentro de estas células causan la contracción, lo que resulta en la separación de las células endoteliales y en una mayor permeabilidad.

Los efectos cardiacos directos de la histamina incluyen tanto un aumento de la contractilidad como de la frecuencia del marcapasos. Estos efectos están mediados principalmente por los receptores H_2. En el músculo auricular humano, la histamina también puede disminuir la contractilidad; este efecto está mediado por los receptores H_1. La importancia fisiológica de estas acciones cardiacas no está clara. Algunos de los signos y síntomas cardiovasculares de la anafilaxia se deben a la histamina liberada, aunque hay otros mediadores involucrados y son mucho más importantes que la histamina en los seres humanos.

1. ***Músculo liso bronquiolar:*** Tanto en humanos como en conejillos de indias, la histamina causa broncoconstricción mediada por los receptores H_1. En el conejillo de indias, este efecto es la causa de muerte por toxicidad de la histamina, pero en humanos con vías respiratorias normales, la broncoconstricción después de dosis pequeñas de la histamina no es marcada. Sin embargo, los pacientes con asma son muy sensibles a la histamina. La broncoconstricción inducida en estos pacientes probablemente represente una respuesta neuronal hiperactiva, ya que dichos pacientes también responden excesivamente a muchos otros estímulos, y la respuesta a la histamina puede bloquearse mediante fármacos bloqueadores autónomos, como los bloqueantes ganglionares y los antagonistas del receptor H_1 (véase capítulo 20). Aunque la provocación con la metacolina se usa con más frecuencia, las pruebas que usan dosis pequeñas de la histamina inhalada se han utilizado en el diagnóstico de hiperreactividad bronquial en pacientes con sospecha de asma o fibrosis quística. Tales individuos pueden ser 100 a 1 000 veces más sensibles a la histamina (y la metacolina) que los sujetos normales. Curiosamente, algunas especies (p. ej., el conejo) responden a la histamina con bronco*dilatación*, lo que refleja el predominio del receptor H_2 en sus vías respiratorias.
2. ***Músculo liso del tracto gastrointestinal:*** La histamina provoca la contracción del músculo liso intestinal y la contracción inducida por la histamina del íleon del conejillo de Indias es un bioensayo estándar para esta amina. El intestino humano no es tan sensible como el del conejillo de Indias, pero grandes dosis de la histamina pueden causar diarrea, en parte como resultado de este efecto. Esta acción de la histamina está mediada por los receptores H_1.
3. ***Otros órganos musculares lisos***: En los humanos, la histamina por lo general tiene efectos insignificantes sobre el músculo liso del ojo y el tracto genitourinario. Sin embargo, las mujeres embarazadas que sufren reacciones anafilácticas pueden abortar como resultado de contracciones inducidas por la histamina, y en algunas especies la sensibilidad del útero es suficiente para formar la base de un bioensayo.
4. ***Tejido secretorio:*** La histamina se ha reconocido durante mucho tiempo como un potente estimulante de la secreción ácida gástrica y, en menor medida, de la producción de pepsina gástrica y factores intrínsecos. El efecto es causado por la activación de los receptores H_2 en las células parietales gástricas y se asocia con una mayor actividad de la adenilil ciclasa, concentración de cAMP y de Ca^{2+} intracelular. Otros estimulantes de la secreción de ácido gástrico como la acetilcolina y la gastrina no aumentan el cAMP a pesar de que sus efectos máximos sobre la producción de ácido pueden reducirse —pero no suprimirse— por antagonistas del receptor H_2. Estas acciones se discuten con más detalle en capítulo 62. La histamina también estimula la secreción en el intestino delgado y grueso. En contraste, los agonistas de histamina H_3-selectivos *inhiben* la secreción ácida estimulada por comida o pentagastrina en varias especies.

   La histamina tiene efectos mucho más pequeños sobre la actividad de otros tejidos glandulares a concentraciones ordinarias. En concentraciones muy altas pueden causar la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal.
5. ***Efectos metabólicos:*** Estudios recientes de ratones *knockout* con receptores H_3 demuestran que la ausencia de este receptor da como resultado una mayor ingesta de alimentos, un menor gasto de energía y la obesidad. También muestran resistencia a la insulina y niveles elevados de la leptina e insulina en la sangre. Todavía no se sabe si el receptor H_3 tiene un papel similar en humanos, pero se están realizando investigaciones para determinar si los agonistas H_3 son útiles en el tratamiento de la obesidad.
6. ***La "respuesta triple":*** La inyección intradérmica de la histamina causa una característica de mancha roja, edema y respuesta a las erupciones. El efecto involucra tres tipos de células diferentes: músculo liso en la microcirculación, endotelio capilar o venular y terminaciones nerviosas sensoriales. En el sitio de la inyección, aparece un enrojecimiento debido a la dilatación de los vasos pequeños, seguido pronto por una roncha edematosa en el sitio de la inyección y un área roja e irregular que rodea la roncha. Se dice que ésta es causada por un reflejo axonal. Una sensación de picazón puede acompañar a estos efectos.

   Se pueden producir efectos locales similares inyectando liberadores de la histamina (compuesto 48/80, la morfina, etc.) intradérmicamente o aplicando los antígenos apropiados a la piel de una persona sensibilizada. Aunque la mayoría de estos efectos locales pueden prevenirse mediante dosis adecuadas de un agente bloqueante del receptor H_1, también pueden estar implicados los receptores H_2 y H_3.
7. ***Otros efectos posiblemente mediados por receptores de histamina:*** Además de la estimulación local de las terminaciones nerviosas del dolor periférico a través de los receptores H_3 y H_1, la histamina puede desempeñar un papel en la nocicepción en el sistema nervioso central. Se ha demostrado que la **burimamida**, un candidato temprano para la acción de bloqueo de H_2, y los análogos más nuevos sin efecto notable sobre los receptores H_1, H_2 o H_3, tienen una acción analgésica significativa en los roedores cuando se administran en el sistema nervioso central. Se dice que la analgesia es comparable a la producida por los opiáceos, pero no se ha informado tolerancia, depresión respiratoria y estreñimiento.

Otros agonistas de la histamina

Pequeñas sustituciones en el anillo del imidazol de la histamina modifican de forma significa la selectividad de los compuestos para los subtipos de receptores de la histamina. Algunos de éstos se enumeran en el cuadro 16-1.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LA HISTAMINA

Usos clínicos

En los laboratorios de función pulmonar, el aerosol de la histamina rara vez se ha utilizado como una **prueba de provocación** de hiperreactividad bronquial. La histamina no tiene otras aplicaciones clínicas actuales.

Toxicidad y contraindicaciones

Los efectos adversos de la liberación de la histamina, como los que siguen a la administración de la histamina, están relacionados con la dosis. Se observa rubor, hipotensión, taquicardia, dolor de cabeza, urticaria, broncoconstricción y malestar gastrointestinal. Estos efectos también se observan después de la ingestión de peces en mal estado (envenenamiento por peces escombroides), y la histamina producida por acción bacteriana en la carne de peces almacenados incorrectamente es el principal agente causal.

No se debe administrar la histamina a pacientes con asma (excepto como parte de una prueba de función pulmonar cuidadosamente monitoreada) ni a pacientes con úlcera activa o hemorragia gastrointestinal.

ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA

Los efectos de la histamina liberada en el cuerpo se pueden reducir de varias maneras. Los **antagonistas fisiológicos**, en especial la adrenalina, tienen acciones musculares lisas opuestas a las de la histamina, pero actúan en diferentes receptores. Esto es importante desde el punto de vista clínico porque la inyección de la adrenalina puede salvar vidas en la **anafilaxia** sistémica y en otras afecciones en las que se produce la liberación masiva de la histamina y otros mediadores más importantes.

Los **inhibidores de liberación** reducen la desgranulación de los mastocitos que resulta de la activación inmunológica por la interacción antígeno-IgE. El **cromolyn** y el **nedocromil** parecen tener este efecto (véase capítulo 20) y se han usado en el tratamiento del asma. Los agonistas del receptor adrenérgico β_2 también parecen capaces de reducir la liberación de la histamina.

Los **antagonistas del receptor** de la histamina representan un tercer enfoque para la reducción de las respuestas mediadas por la histamina. Por más de 70 años, compuestos que antagonizan competitivamente muchas de las acciones de la histamina en el músculo liso han estado disponibles. Sin embargo, no fue hasta que se describió el antagonista del receptor H_2 burimamida en 1972 que fue posible antagonizar la actividad estimulante del ácido gástrico, de la histamina. El desarrollo de antagonistas selectivos del receptor H_2 ha conducido a una terapia más efectiva para la enfermedad péptica (véase capítulo 62). Los antagonistas selectivos H_3 y H_4 aún no están disponibles para uso clínico. Sin embargo, se han desarrollado antagonistas experimentales potentes y parcialmente selectivos del receptor H_3, la tioperamida y el clobenpropit.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA HISTAMINA

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_1

Los compuestos que bloquean de forma competitiva la histamina o actúan como agonistas inversos en los receptores H_1 se han usado en el tratamiento de afecciones alérgicas durante muchos años, y en la discusión que sigue se denominan antagonistas. Muchos antagonistas de H_1 se comercializan en la actualidad en Estados Unidos. Hay un gran número disponible sin prescripción, tanto en forma individual como en formulaciones combinadas, como "píldoras para el resfriado" y "somníferos" (consulte capítulo 63).

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE ANTAGONISTAS RECEPTORES H_1

Química y farmacocinética

Los antagonistas de H_1 se dividen convenientemente en agentes de primera y segunda generación. Estos grupos se distinguen por los efectos sedantes relativamente fuertes de la mayoría de los fármacos de primera generación. Los agentes de primera generación también son más propensos a bloquear los receptores autonómicos. Los bloqueadores H_1 de segunda generación son menos sedantes, debido en parte a una distribución reducida en el sistema nervioso central. Todos los antagonistas de H_1 son aminas estables con la estructura general ilustrada en la figura 16-1. Las dosis de algunos de estos medicamentos se dan en el cuadro 16-2.

Estos agentes se absorben de forma rápida después de la administración oral, con concentraciones máximas en sangre que ocurren en 1-2 horas. Se distribuyen de modo amplio en todo el cuerpo y los bloqueadores H_1 de primera generación ingresan al sistema nervioso central muy fácil. Algunos de ellos son ampliamente metabolizados, en especial por sistemas microsómicos en el hígado. Varios de los agentes de segunda generación son metabolizados por el sistema CYP3A4 y, por tanto, están sujetos a importantes interacciones cuando otros medicamentos (como el ketoconazol) inhiben este subtipo de enzimas P450. La mayoría de los medicamentos tienen una duración efectiva de acción de 4-6 horas después de una dosis única, pero la meclizina y varios agentes de segunda generación son de acción más prolongada, con una duración de acción de 12-24 horas. Los agentes más nuevos son considerablemente menos solubles en lípidos que los fármacos de primera generación y son sustratos del transportador de glucoproteína P en la barrera hematoencefálica; como resultado, entran al sistema nervioso central con dificultad o no lo hacen en absoluto. Muchos antagonistas de H_1 tienen metabolitos activos. Se encuentran disponibles como medicamentos los metabolitos activos de la hidroxizina, la terfenadina y la loratadina (la cetirizina, la fexofenadina y la desloratadina, respectivamente).

Farmacodinámica

Tanto los antagonistas H_1 neutros como los agonistas H_1 inversos reducen o bloquean las acciones de la histamina mediante la unión competitiva reversible al receptor H_1. Se ha demostrado de forma clara que varios son agonistas inversos, y es posible que todos actúen según este mecanismo. Tienen una potencia insignificante en el receptor H_2 y poco en el receptor H_3. Por ejemplo, la contracción inducida por la histamina del músculo liso bronquiolar o gastrointestinal puede bloquearse de forma completa por estos agentes, pe-

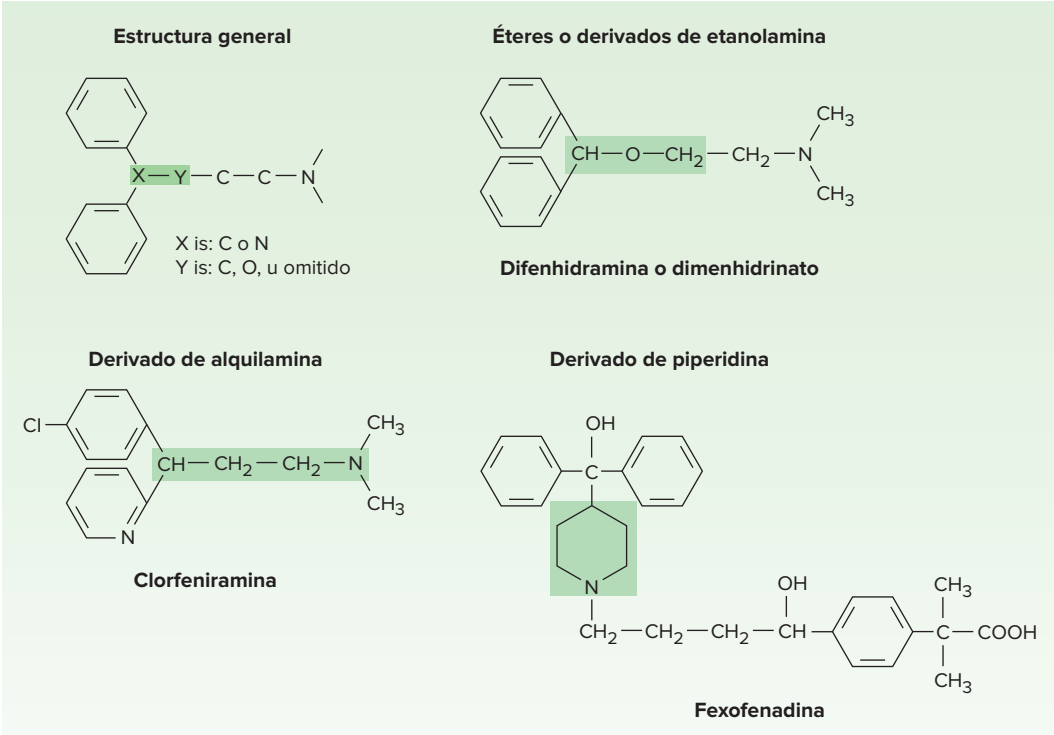


FIGURA 16-1 Estructura general de los fármacos antagonistas de H_1 y ejemplos de los principales subgrupos. Los nombres de los subgrupos se basan en las mitades sombreadas.

ro la secreción de ácido gástrico estimulada por la histamina y la estimulación del corazón no se ven afectadas.

Los antagonistas de la primera generación del receptor H_1 tienen muchas acciones además del bloqueo de las acciones de la histamina. La gran cantidad de estas acciones probablemente se debe a la similitud de la estructura general (figura 16-1) con la estructura de los fármacos que tienen efectos en los receptores de anestesia local, los receptores adrenérgicos α, la serotonina y el receptor colinérgico muscarínico. Algunas de estas acciones son de valor terapéutico y algunas son indeseables.

1. *Sedación:* Un efecto común de los antagonistas H_1 de primera generación es la sedación, pero la intensidad de este efecto varía entre los subgrupos químicos (cuadro 16-2) y también entre los pacientes. El efecto es lo suficientemente prominente con algunos agentes para que sean útiles como "somníferos" (véase capítulo 63) y no sean aptos para el uso diurno. El efecto se parece al de algunos fármacos antimuscarínicos y se considera muy diferente de la sedación desinhibida producida por los sedantes hipnóticos. El uso compulsivo no ha sido reportado. En dosis normales, los niños en ocasiones (y los adultos rara vez) manifiestan excitación en lugar de sedación. A niveles de dosis tóxicas muy altas, la estimulación marcada, la agitación e incluso las convulsiones pueden preceder al coma. Los antagonistas de H_1 de segunda generación tienen pocas o ninguna acción sedante o estimulante. Estos medicamentos (o sus metabolitos activos) también tienen muchos menos efectos autonómicos que los antihistamínicos de primera generación.

2. *Acciones antináuseas y antieméticas:* Varios antagonistas H_1 de primera generación tienen una actividad significativa en la prevención de la cinetosis (cuadro 16-2). Son menos efectivos contra un episodio de cinetosis ya presente. En ciertos antagonistas de H_1, es notable la **doxilamina** (en la **bendectina**), se usaron de forma amplia en el pasado en el tratamiento de náuseas y vómitos del embarazo (véase a continuación). Aunque la bendectina se retiró en 1983, una formulación similar, que combina la doxilamina y la piridoxina (**Diclegis**), fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) en 2013.

3. *Efectos antiparkinsonismo:* Algunos de los antagonistas de H_1, en especial la **difenhidramina**, tienen efectos supresores agudos significativos sobre los síntomas extrapiramidales asociados con ciertos fármacos antipsicóticos. Este medicamento se administra por vía parenteral para las reacciones distónicas agudas a los antipsicóticos.

4. *Acciones antimuscarínicas:* Muchos agentes de primera generación, en especial los de los subgrupos de la etanolamina y la etilendiamina, tienen efectos significativos similares a la atropina sobre los receptores muscarínicos periféricos. Esta acción puede ser responsable de algunos de los beneficios (inciertos) informados para la rinorrea no alérgica, pero también puede causar retención urinaria y visión borrosa.

5. *Acciones bloqueadoras de los receptores adrenérgicos:* Pueden demostrarse efectos de bloqueo del receptor alfa para muchos antagonistas H_1, en especial los que están en el subgrupo de la fenotiazina, p. ej., la **prometazina**. Esta acción puede causar hipotensión ortostática en individuos susceptibles. El bloqueo de los receptores beta no es significativo.

CUADRO 16-2 Algunos fármacos antihistamínicos H_1 en uso clínico

Fármacos	Dosis usual para adultos	Actividad anticolinérgica	Comentarios
ANTIHISTAMÍNICOS DE PRIMERA GENERACIÓN			
Etanolaminas			
Carbinoxamina (Clistina)	4-8 mg	+++	Sedación leve a moderada
Dimenhidrinato (sal de difenhidramina) (Dramamina)	50 mg	+++	Sedación marcada; actividad contra el mareo
Difenhidramina (Benadrilina, etc.)	25-50 mg	+++	Sedación marcada; actividad contra el mareo
Derivados de piperazina			
Hidroxizina (Atarax, etc.)	15-100 mg	Nd	Sedación marcada
Ciclizina (Marezina)	25-50 mg	–	Ligera sedación; actividad contra el mareo
Meclizine (Bonine, etc.)	25-50 mg	–	Ligera sedación; actividad contra el mareo
Alquilaminas			
Bromfeniramina (Dimetano, etc.)	4-8 mg	+	Leve sedación
Clorfeniramina (Clor-Trimeton, etc.)	4-8 mg	+	Ligera sedación; componente común de la medicación "antiresfriado" OTC
Derivado de fenotiazina			
Prometazina (Fenergan, etc.)	10-25 mg	+++	Sedación marcada; antiemético; bloqueo α
Miscelánea			
Ciproheptadina (Periactina, etc.)	4 mg	+	Sedación moderada; actividad antiserotonina significativa; pruebas mixtas para su uso como estimulante del apetito
ANTIHISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Piperidina			
Fexofenadina (Allegra, etc.)	60 mg	–	
Misceláneos			
Loratadina (Claritina, etc.), desloratadina (Clarinex)	10 mg (desloratadina, 5 mg)	–	Acción más prolongada; utilizado en dosis de 5 mg
Cetirizina (Zyrtec, etc.)	5-10 mg	–	

Nd: sin datos.

6. *Acciones de bloqueo de la serotonina:* Se han demostrado fuertes efectos bloqueantes en los receptores de la serotonina para algunos antagonistas H_1 de primera generación, en especial la **ciproheptadina**. Este medicamento se promueve como un agente antiserotonina y se discute con ese grupo de medicamentos. Sin embargo, su estructura se asemeja a la de los antihistamínicos fenotiazina, y es un potente agente bloqueador de H_1.

7. *Anestesia local:* Varios antagonistas H_1 de primera generación son potentes anestésicos locales. Bloquean los canales de sodio en las membranas excitables de la misma manera que la procaína y la lidocaína. La difenhidramina y la prometazina son en realidad más potentes que la procaína como anestésicos locales. En ocasiones se utilizan para producir anestesia local en pacientes alérgicos a los anestésicos locales convencionales. Un pequeño número de estos agentes también bloquea los canales de potasio; esta acción se analiza a continuación (véase "Toxicidad").

8. *Otras acciones:* Ciertos antagonistas de H_1, por ejemplo, la cetirizina, inhiben la liberación de la histamina de los mastocitos y algunos otros mediadores de la inflamación. Esta acción no se debe al bloqueo del receptor H_1 y puede reflejar un efecto del receptor H_4 (véase a continuación). El mecanismo no se entiende completamente pero podría desempeñar un papel en los efectos beneficiosos de estos medicamentos en el tratamiento de alergias como la rinitis. Se ha demostrado que algunos antagonistas de H_1 (p. ej., la terfenadina, la acrivastina) inhiben el transportador de glucoproteína P que se encuentra en las células cancerosas, el epitelio del intestino y los capilares del cerebro. La importancia de este efecto no se conoce.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DEL RECEPTOR ANTAGONISTA H_1

Usos clínicos

Los bloqueadores de los receptores H_1 de primera generación todavía se usan de forma común como medicamentos de venta libre. La prevalencia de afecciones alérgicas y la seguridad relativa de los fármacos contribuyen a este uso intensivo. Sin embargo, el hecho

de que sí causen sedación contribuye a una prescripción fuerte, así como al uso sin receta de antihistamínicos de segunda generación.

A. Reacciones alérgicas

Los agentes antihistamínicos H_1 son a menudo los primeros medicamentos utilizados para prevenir o tratar los síntomas de las reacciones alérgicas. En la **rinitis alérgica** (**fiebre del heno**), los antagonistas H_1 son fármacos de segunda línea después de los glucocorticoides administrados por inhalador nasal. En la urticaria, en la que la histamina es el principal mediador, los antagonistas H_1 son los fármacos de elección y, a menudo, son bastante efectivos si se administran antes de la exposición. Sin embargo, en el asma bronquial, que implica varios mediadores, los antagonistas de H_1 son en gran parte ineficaces.

El **angioedema** puede precipitarse por la liberación de la histamina, pero parece mantenerse por péptido quininas que no se ven afectadas por los agentes antihistamínicos. Para la dermatitis atópica, los medicamentos antihistamínicos como la difenhidramina se usan principalmente por su efecto sedante secundario, que reduce la sensación de prurito.

Los antihistamínicos H_1 utilizados para tratar afecciones alérgicas como la fiebre del heno en general se seleccionan con el objetivo de minimizar los efectos sedantes; en Estados Unidos, los fármacos de mayor uso son las alquilaminas y los agentes no sedantes de segunda generación. Sin embargo, el efecto sedante y la eficacia terapéutica de diferentes agentes varían ampliamente entre los individuos. Además, la efectividad clínica de un grupo puede disminuir con el uso continuo, y el cambio a otro grupo puede restaurar la efectividad del fármaco por razones aún no explicadas.

Los antagonistas H_1 de segunda generación se usan en especial para el tratamiento de la rinitis alérgica y la **urticaria** crónica. Varias comparaciones a doble ciego con agentes más antiguos (p. ej., la clorfeniramina) indicaron una eficacia terapéutica similar. Sin embargo, la sedación y la interferencia con la operación segura de maquinarias, que ocurren en aproximadamente 50% de los sujetos que toman antihistamínicos de primera generación, ocurrieron en sólo alrededor de 7% de los sujetos que tomaron agentes de segunda generación. Los medicamentos más nuevos son mucho más caros, incluso en formulaciones genéricas de venta libre.

B. Cinetosis y alteraciones vestibulares

La escopolamina (véase capítulo 8) y ciertos antagonistas H_1 de primera generación son los agentes más efectivos disponibles para la prevención de la cinetosis. Los medicamentos antihistamínicos con la mayor efectividad en esta aplicación son la difenhidramina y la prometazina. El dimenhidrinato, que se promueve casi exclusivamente para el tratamiento de la cinetosis, es una sal de difenhidramina y tiene una eficacia similar. Las piperazinas (la ciclizina y la meclizina) también tienen una actividad significativa en la prevención de la cinetosis y son menos sedantes que la difenhidramina en la mayoría de los pacientes. La dosis es la misma recomendada para los trastornos alérgicos (cuadro 16-2). Tanto la escopolamina como los antagonistas de H_1 son más efectivos en la prevención de la cinetosis cuando se combinan con la efedrina o la anfetamina.

Se ha afirmado que los agentes antihistamínicos efectivos en la profilaxis de la cinetosis también son útiles en el síndrome de Ménière, pero no se establece la eficacia en la última condición.

C. Náuseas y vómitos del embarazo

Se han estudiado varios fármacos antagonistas de H_1 para su posible uso en el tratamiento de "náuseas matutinas". Los derivados de la piperazina se retiraron de dicho uso cuando se demostró que tienen efectos teratogénicos en roedores. La doxilamina, un antagonista H_1 de la etanolamina, se promocionó para esta aplicación como un componente de la bendectina, un medicamento recetado que también contenía piridoxina. Los posibles efectos teratogénicos de la doxilamina se divulgaron de modo amplio en la prensa después de 1978 como resultado de algunos informes de casos de malformaciones fetales que ocurrieron después de la ingestión materna de la bendectina. Sin embargo, varios estudios prospectivos grandes no revelaron un aumento en la incidencia de defectos de nacimiento, lo que justifica la reintroducción de un producto similar.

Toxicidad

El amplio espectro de efectos no antihistamínicos de los antihistamínicos H_1 se describieron con anterioridad. Varios de estos efectos (sedación, acción antimuscarínica) se han utilizado con fines terapéuticos, en especial en remedios de venta libre (véase capítulo 63). Sin embargo, estos dos efectos constituyen las acciones indeseables más comunes cuando estos medicamentos se usan para bloquear los receptores periféricos de la histamina.

Los efectos tóxicos menos comunes del uso sistémico incluyen excitación y convulsiones en niños, hipotensión postural y respuestas alérgicas. La alergia medicamentosa es relativamente común después del uso tópico de antagonistas de H_1. Los efectos de la sobredosis sistémica grave de los agentes más antiguos se parecen a los de la sobredosis de la atropina y se tratan de la misma manera (véanse capítulos 8 y 58). La sobredosis del astemizol o la terfenadina puede inducir arritmias cardiacas; el mismo efecto puede ser causado a dosis normales por interacción con inhibidores enzimáticos (véase "Interacciones farmacológicas"). Estos medicamentos ya no se comercializan en Estados Unidos.

Interacciones con las drogas

Se produjeron arritmias ventriculares letales en varios pacientes que tomaban cualquiera de los primeros agentes de segunda generación, la terfenadina o el astemizol, en combinación con el ketoconazol, el itraconazol o antibióticos macrólidos como la eritromicina. Estos medicamentos antimicrobianos inhiben el metabolismo de muchas drogas por CYP3A4 y causan aumentos significativos en las concentraciones sanguíneas de los antihistamínicos. El mecanismo de esta toxicidad implica el bloqueo de los canales de potasio HERG (I_{Kr}) en el corazón que contribuyen a la repolarización del potencial de acción (véase capítulo 14). El resultado es una prolongación y un cambio en la forma del potencial de acción, y estos cambios conducen a arritmias. Tanto la terfenadina como el astemizol se retiraron del mercado estadounidense en reconocimiento de estos problemas. Donde todavía esté disponible, la terfenadina y el astemizol se deben considerar contraindicados en pacientes que toman el ketoconazol, el itraconazol o macrólidos y en pacientes con enfermedad hepática. El jugo de pomelo también inhibe el CYP3A4 y se ha demostrado que aumenta de modo significativo los niveles de terfenadina en la sangre.

Para aquellos antagonistas de H_1 que causan sedación significativa, el uso concomitante de otros medicamentos que causan depresión del sistema nervioso central produce efectos aditivos y está contraindicado al conducir o manejar maquinarias. De manera similar, los efectos bloqueadores autonómicos de los antihistamínicos más antiguos son aditivos con los de los fármacos antimuscarínicos y bloqueadores α.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2

El desarrollo de antagonistas del receptor H_2 se basó en la observación de que los antagonistas H_1 no tenían ningún efecto sobre la secreción ácida inducida por la histamina en el estómago. La manipulación molecular de la molécula de la histamina dio como resultado fármacos que bloqueaban la secreción ácida y no tenían efectos agonistas ni antagonistas de H_1. Al igual que los otros receptores de la histamina, el receptor H_2 muestra actividad constitutiva y algunos bloqueadores H_2 son agonistas inversos.

La alta prevalencia de la enfermedad de úlcera péptica despertó un gran interés en el potencial terapéutico de los antagonistas del receptor H_2 cuando se descubrió por primera vez. Aunque estos agentes no son los más eficaces disponibles, su capacidad para reducir la secreción de ácido gástrico con muy baja toxicidad los ha hecho extremadamente populares como preparaciones de venta libre. Estos fármacos se discuten con más detalle en el capítulo 62.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_3 Y H_4

Aunque en la actualidad no se dispone de ligandos selectivos H_3 o H_4 para uso clínico general, existe un gran interés en su potencial terapéutico. Los ligandos selectivos de H_3 pueden ser valiosos en los trastornos del sueño, la narcolepsia, la obesidad y los trastornos cognitivos y psiquiátricos. Se ha demostrado que el **tiprolisant**, un agonista inverso del receptor H_3, reduce los ciclos de sueño en ratones mutantes y en humanos con narcolepsia. Se ha demostrado un aumento de la obesidad en ratones *knockout* con receptores H_1 y H_3; sin embargo, los agonistas inversos H_3 disminuyen la alimentación en modelos de ratones obesos. Como se señaló en el capítulo 29, varios fármacos antipsicóticos atípicos tienen una afinidad significativa por los receptores H_3 (y causan aumento de peso).

Debido a la homología entre los receptores H_3 y H_4, algunos ligandos H_3 también tienen afinidad por el receptor H_4. Los bloqueadores H_4 tienen potencial en afecciones inflamatorias crónicas como el asma, en las que los eosinófilos y los mastocitos desempeñan un papel destacado. Ningún ligando H_4 selectivo está disponible para su uso en humanos, pero además de los agentes de investigación enumerados en el cuadro 16-1, muchos bloqueadores selectivos de H_1 (p. ej., la difenhidramina, la cetirizina, la loratadina) muestran cierta afinidad por este receptor. Varios estudios han sugerido que los antagonistas de los receptores H_4 pueden ser útiles en el prurito, el asma, la rinitis alérgica y las afecciones dolorosas.

■ SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA)

Antes de la identificación de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), se sabía que cuando se deja coagular la sangre, se libera una sustancia vasoconstrictora (*tónica*) del coágulo al *suero*. Esta sustancia se llamaba serotonina. Estudios independientes establecieron la existencia de un estimulante de músculo liso en la mucosa intestinal. Esto se llama enteramina. La síntesis de 5-hidroxitriptamina en 1951 condujo a la identificación de serotonina y enteramina como el mismo metabolito de 5-hidroxitriptófano.

La serotonina es un neurotransmisor importante, una hormona local en el intestino, un componente del proceso de coagulación de las plaquetas, y se cree que desempeña un papel en la migraña y otras afecciones clínicas, incluido el síndrome carcinoide. Este síndrome es una manifestación inusual de tumor carcinoide, una neoplasia de células enterocromafines. En pacientes cuyo tumor no es quirúrgicamente resecable, un antagonista de la serotonina puede constituir un tratamiento útil.

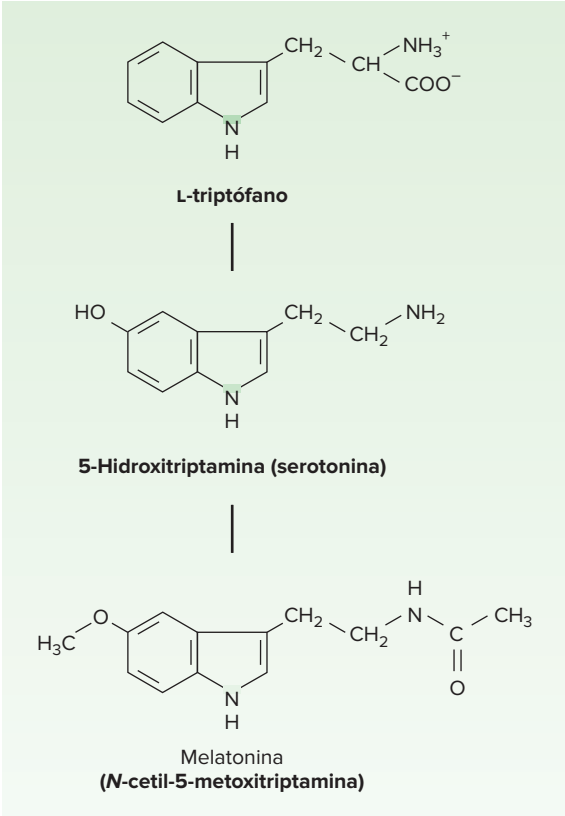


FIGURA 16-2 Síntesis de serotonina y melatonina a partir de L-triptófano.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE SEROTONINA

Química y farmacocinética

Al igual que la histamina, la serotonina se distribuye de modo amplio en la naturaleza y se encuentra en tejidos de plantas y animales, venenos y picaduras. Se sintetiza en sistemas biológicos del aminoácido L-triptófano por hidroxilación del anillo de indol seguido de la descarboxilación del aminoácido (figura 16-2). La hidroxilación en C5 por triptófano hidroxilasa-1 es el paso limitante de la velocidad y puede ser bloqueada por *p*-clorofenilalanina (PCPA, fenclonina) y por *p*-cloroanfetamina. Estos agentes se han usado de forma experimental para reducir la síntesis de serotonina en el síndrome carcinoide, pero son demasiado tóxicos para el uso clínico general. El telotristat etil, un inhibidor de la hidroxilasa oralmente activo, ha sido aprobado para el tratamiento de la diarrea debido a un tumor carcinoide.

Después de la síntesis, la amina libre se almacena en vesículas o se inactiva de modo rápido, generalmente por oxidación con monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*). En la glándula pineal, la serotonina sirve como un precursor de la melatonina, una hormona estimulante de los melanocitos que tiene efectos complejos en varios tejidos. En los mamíferos (incluidos los humanos), más

de 90% de la serotonina en el cuerpo se encuentra en las células enterocromafines en el tracto gastrointestinal. En la sangre, la serotonina se encuentra en las plaquetas, que son capaces de concentrar la amina por medio de un mecanismo transportador activo de la serotonina (SERT, *serotonin transporter*) similar al de la membrana de las terminaciones nerviosas serotoninérgicas. Una vez transportado a la terminación plaquetaria o nerviosa, 5-HT se concentra en las vesículas mediante un transportador asociado a vesículas (VAT, *vesicle-associated transporter*) que es bloqueado por la **reserpina**. La serotonina también se encuentra en los núcleos del rafe del tallo cerebral, que contienen cuerpos celulares de neuronas serotoninérgicas que sintetizan, almacenan y liberan serotonina como transmisor. La serotonina almacenada pude agotarse por la reserpina de la misma manera que este fármaco agota las catecolaminas de las vesículas en los nervios adrenérgicos y la médula suprarrenal (véase capítulo 6).

Las neuronas serotoninérgicas cerebrales están involucradas en numerosas funciones difusas, como el estado de ánimo, el sueño, el apetito y la regulación de la temperatura, así como la percepción del dolor, la regulación de la presión arterial y los vómitos (véase capítulo 21). La serotonina está claramente involucrada en la depresión psiquiátrica (véase capítulo 30) y también parece estar involucrada en condiciones como la ansiedad y la migraña. Las neuronas serotoninérgicas se encuentran en el sistema nervioso entérico del tracto gastrointestinal y alrededor de los vasos sanguíneos. En los roedores (pero no en humanos), la serotonina también se encuentra en los mastocitos.

La función de la serotonina en las células enterocromafines no se conoce por completo. Estas células sintetizan serotonina, almacenan la amina en un complejo con trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y otras sustancias en los gránulos y liberan serotonina en respuesta a estímulos mecánicos y neuronales. Esta serotonina interactúa de forma paracrina con varios receptores de 5-HT diferentes en el intestino (véase capítulo 62). Parte de la serotonina liberada se difunde a los vasos sanguíneos y se capta y almacena en plaquetas.

La serotonina se metaboliza por MAO y el producto intermedio, 5-hidroxiindoleacetaldehído, se oxida adicionalmente por aldehído deshidrogenasa a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*). En los humanos que consumen una dieta normal, la excreción de 5-HIAA es una medida de la síntesis de serotonina. Por tanto, la excreción de 5-HIAA en 24 horas puede usarse como una prueba de diagnóstico para tumores que sintetizan cantidades excesivas de serotonina, en especial el tumor carcinoide. Algunos alimentos (p. ej., plátanos) contienen grandes cantidades de serotonina o sus precursores y deben estar prohibidos durante dichas pruebas de diagnóstico.

Farmacodinámica

A. Mecanismos de acción

La serotonina ejerce muchas acciones y, como la histamina, muestra muchas diferencias entre las especies, lo que dificulta las generalizaciones. Las acciones de la serotonina están mediadas a través de un número notablemente grande de receptores de la membrana celular. Los receptores de serotonina que se han caracterizado hasta el momento se enumeran en el cuadro 16-3. Se han identificado siete familias de subtipos de receptores 5-HT (los que reciben subíndices numéricos del 1 al 7), seis que incluyen receptores acoplados a proteína G del tipo habitual serpentina transmembrana de siete dominios y uno del canal iónico controlado por ligando. El último receptor (5-HT_3) es un miembro de la familia nicotínica de las proteínas del canal de Na^+/K^+.

CUADRO 16-3 Subtipos de receptores de serotonina actualmente reconocidos (véase también capítulo 21)

Subtipo de receptor	Distribución	Mecanismo de posreceptor	Agonistas parcialmente selectivos	Antagonistas parcialmente selectivos
5-HT_{1A}	Núcleos de Raphe, hipocampo	G_i, ↓ cAMP	8-OH-DPAT[1], repinotano	WAY1006351
5-HT_{1B}	*Substantia nigra*, *globus pallidus*, ganglios basales	G_i, ↓ cAMP	Sumatriptano, L694247[1]	
5-HT_{1D}	Cerebro	G_i, ↓ cAMP	Sumatriptán, eletriptán	
5-HT_{1E}	Corteza, putamen	G_i, ↓ cAMP		
5-HT_{1F}	Corteza, hipocampo	G_i, ↓ cAMP	LY3344864[1]	
5-HT_{1P}	Sistema nervioso entérico	G_o, lento EPSP	5-Hidroxiindalpina	Renzaprida
5-HT_{2A}	Plaquetas, músculo liso, corteza cerebral	G_q, ↑ IP3	α-Metil-5-HT, DOI[1]	Ketanserina
5-HT_{2B}	Fondo de estómago	G_q, ↑ IP3	α-Metil-5-HT, DOI[1]	RS127445[1]
5-HT_{2C}	Coroides, hipocampo, *substantia nigra*	G_q, ↑ IP3	α-Metil-5-HT, DOI,[1] lorcaserina	Mesulergina
5-HT_3	Área postrema, nervios sensoriales y entéricos	Receptor es un canal de iones Na^+/K^+	2-metil-5-HT, *m*-clorofenilbiguanida	Granisetrón, Ondansetrón, otros
5-HT_4	SNC y neuronas mioentéricas, músculo liso	G_s, ↑ cAMP	BIMU8[1], renzaprida, metoclopramida	GR113808[1]
$5\text{-HT}_{5A,B}$	Cerebro	↓ cAMP		
$5\text{-HT}_{6,7}$	Cerebro	G_s, ↑ cAMP		Clozapina (5-HT_7)

[1] Agentes de investigación; para los nombres químicos, véase Alexander SPH, Mathie A, Peters JA, *et al*. Guía de receptores y canales (GRAC, *Guide to receptors and channels*). *Br J Pharmacol* 2011;164(Suppl 1):S16-17,116-117. cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; EPSP: potencial postsináptico excitador (*excitatory postsynaptic potentia);* IP3: trisfosfato de inositol.

Farmacología de la melatonina

La melatonina es *N*-acetil-5-metoxitriptamina (figura 16-2), un producto metoxilado simple y *N*-acetilado de la serotonina que se encuentra en la glándula pineal. Se produce y se libera principalmente por la noche y durante mucho tiempo se ha sospechado que desempeña un papel en los ciclos diurnos de los animales y en el comportamiento del sueño y la vigilia de los humanos. Los receptores de la melatonina se han caracterizado en el sistema nervioso central y en varios tejidos periféricos. En el cerebro, los receptores MT_1 y MT_2 se encuentran en las membranas de las neuronas en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, un área asociada, por los experimentos de lesiones con el ritmo circadiano. MT_1 y MT_2 son receptores transmembranas de siete dominios acoplados a proteínas G_i. El resultado de la unión al receptor es la inhibición de la adenilil ciclasa. Un tercer receptor, MT_3, es una enzima; la unión a este sitio tiene un papel fisiológico poco definido, posiblemente relacionado con la presión intraocular. La activación del receptor MT_1 produce somnolencia, mientras que el receptor MT_2 puede estar relacionado con la sincronización luz-oscuridad del reloj circadiano biológico. La melatonina también se ha visto implicada en el metabolismo energético y la obesidad, y la administración del agente reduce el peso corporal en ciertos modelos animales. Sin embargo, su papel en estos procesos es poco conocido, y no hay evidencia de que la melatonina en sí tenga algún valor en la obesidad en humanos.

Otros estudios sugieren que la melatonina tiene efectos antiapoptóticos en modelos experimentales. La investigación reciente implica receptores de melatonina en trastornos depresivos. El insomnio asociado con el trastorno del espectro autista puede responder a la melatonina.

La **melatonina** es promocionada comercialmente como una ayuda para dormir por parte de la industria de suplementos alimenticios (véase capítulo 64). Existe una extensa literatura que apoya su uso para mejorar la descompensación horaria. Se usa en dosis orales de 0.5-5 mg, por lo general administradas como destino en la hora de acostarse. El **ramelteon** es un agonista MT_1 y MT_2 selectivo que está aprobado para el tratamiento médico del insomnio. Este medicamento no tiene ninguna responsabilidad de adicción (no es una sustancia controlada), y parece ser claramente más eficaz que la melatonina (pero menos eficaz que las benzodiacepinas) como un hipnótico. Es metabolizado por las enzimas P450 y no debe usarse en personas que toman inhibidores de CYP1A2. Tiene una semivida de 1-3 horas y un metabolito activo con una semivida de hasta 5 horas. Ramelteon puede aumentar los niveles de prolactina. El **tasimelteon** es un agonista más nuevo de MT_1 y MT_2 que está aprobado para el trastorno de vigilia que no es de 24 horas. La **agomelatina**, un agonista de MT_1 y MT_2 y un antagonista de $5\text{-}HT_{2C}$, está aprobada en Europa para su uso en el trastorno depresivo mayor.

B. Efectos del sistema de órgano y tejidos

1. *Sistema nervioso:* La serotonina está presente en una variedad de sitios en el cerebro. Su papel como neurotransmisor y su relación con las acciones de los fármacos que actúan en el sistema nervioso central se analizan en capítulos 21 y 30. La serotonina también es un precursor de la melatonina en la glándula pineal (figura 16-2; véase cuadro: "Farmacología de la melatonina"). El **repinotan**, un agonista de $5\text{-}HT_{1A}$ actualmente en ensayos clínicos, parece tener alguna acción antinociceptiva en dosis más altas al tiempo que revierte la depresión respiratoria inducida por opioides.

Los receptores $5\text{-}HT_3$ en el tracto gastrointestinal y en el centro de vómito de la médula participan en el reflejo del vómito (véase capítulo 62). Son en lo particular importantes en los vómitos causados por desencadenantes químicos, como los medicamentos para la quimioterapia contra el cáncer. Los receptores $5\text{-}HT_{1P}$ y $5\text{-}HT_4$ también desempeñan un papel importante en la función del sistema nervioso entérico.

Al igual que la histamina, la serotonina es un potente estimulante del dolor y la picazón de las terminaciones nerviosas sensoriales y es responsable de algunos de los síntomas causados por las picaduras de insectos y plantas. Además, la serotonina es un potente activador de las terminaciones quimiosensibles ubicadas en el lecho vascular coronario. La activación de los receptores $5\text{-}HT_3$ en estas terminaciones nerviosas vagales aferentes se asocia con el **reflejo quimiorreceptor** (también conocido como reflejo Bezold-Jarisch). La respuesta refleja consiste en marcada bradicardia e hipotensión, y su función fisiológica es incierta. La bradicardia está mediada por el flujo vagal hacia el corazón y puede bloquearse con la atropina. La hipotensión es una consecuencia de la disminución en el gasto cardiaco que resulta de la bradicardia. Una variedad de otros agentes puede activar el reflejo quimiorreceptor. Éstos incluyen agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos y algunos glucósidos cardiacos, por ejemplo, la ouabaína.

Aunque las neuronas serotoninérgicas no se encuentran debajo del sitio de la lesión de la médula espinal adulta, la actividad constitutiva de los receptores 5-HT puede desempeñar un papel después de dicha lesión. La administración de bloqueadores $5\text{-}HT_2$ parece reducir el espasmo del músculo esquelético después de este tipo de lesión.

2. *Sistema respiratorio:* La serotonina tiene un pequeño efecto estimulante directo sobre el músculo liso bronquiolar en humanos normales, probable a través de los receptores $5\text{-}HT_{2A}$. También parece facilitar la liberación de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas vagales bronquiales. En pacientes con síndrome carcinoide, los episodios de broncoconstricción ocurren en respuesta a niveles elevados de la amina o los péptidos liberados del tumor. La serotonina también puede causar hiperventilación como resultado del reflejo quimiorreceptor o la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales bronquiales.

3. *Sistema cardiovascular:* La serotonina causa de forma directa la contracción del músculo liso vascular, principalmente a través de los receptores $5\text{-}HT_2$. En los seres humanos, la serotonina es un vasoconstrictor potente, excepto en el músculo esquelético y el corazón, donde se dilatan los vasos sanguíneos.

Al menos parte de la vasodilatación inducida por 5-HT requiere la presencia de células endoteliales vasculares. Cuando se daña el endotelio, los vasos coronarios se contraen por 5-HT. Como se señaló con anterioridad, la serotonina también puede provocar bradicardia refleja por la activación de los receptores $5\text{-}HT_3$ en las terminaciones nerviosas del quimiorreceptor. A menudo se observa una respuesta de presión sanguínea trifásica después de la in-

Síndrome serotoninérgico y síndromes similares

El exceso de serotonina sináptica causa un síndrome grave y potencialmente mortal que se diagnostica a partir de hallazgos físicos y de un historial de administración de un medicamento serotoninérgico en las últimas semanas. Tiene algunas características en común con el síndrome neuroléptico maligno (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*) y la hipertermia maligna (MH, *malignant hyperthermia*), pero su fisiopatología y tratamiento son bastante diferentes (cuadro 16-4).

Según lo sugerido, por los fármacos que lo precipitan, el síndrome serotoninérgico aparece cuando una sobredosis de un sólo medicamento, o el uso concomitante de varios, resulta en un exceso de actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central. Es predecible y no idiosincrásico, pero las formas más leves pueden ser fácilmente diagnosticadas erróneamente. En modelos animales experimentales, muchos de los signos del síndrome pueden revertirse mediante la administración de antagonistas de 5-HT_2; sin embargo, otros receptores de 5-HT también pueden estar involucrados. El dantrolene no tiene ningún valor terapéutico, a diferencia del tratamiento de MH.

El NMS es idiosincrásico en lugar de predecible y parece estar asociado con la hipersensibilidad a los efectos inductores de parkinsonismo de los antipsicóticos bloqueantes D_2 en ciertos individuos. La MH está asociada a un defecto genético en el canal de calcio RyR1 del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético que permite la liberación incontrolada de calcio desde el retículo sarcoplásmico cuando se administran fármacos precipitantes (véase capítulo 27).

yección de serotonina en animales de experimentación. En inicio, hay una disminución en la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y la presión sanguínea causados por la respuesta del quimiorreceptor. Después de esta disminución, la presión arterial aumenta como resultado de la vasoconstricción. La tercera fase es nuevamente una disminución en la presión sanguínea atribuida a la vasodilatación en los vasos que suministran el músculo esquelético. Por el contrario, los vasos pulmonares y renales parecen ser muy sensibles a la acción vasoconstrictora de la serotonina.

Los estudios en ratones *knockout* sugieren que el 5-HT, que actúa sobre los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_2 y 5-HT_4, es necesario para el desarrollo cardiaco normal del feto. Por otro lado, la exposición crónica de adultos a los agonistas de 5-HT_{2B} está asociada con valvulopatías y los ratones adultos que carecen del gen del receptor 5-HT_{2B} están protegidos de la hipertrofia cardiaca. Los estudios preliminares sugieren que los antagonistas de 5-HT_{2B} pueden prevenir el desarrollo de hipertensión pulmonar en modelos animales.

La serotonina también contrae las venas, y la venoconstricción con un aumento del llenado capilar parece ser responsable del rubor que se observa después de la administración de serotonina o la liberación de un tumor carcinoide. La serotonina tiene pequeños efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos directos en el corazón, que probablemente no tengan importancia clínica. Sin embargo, la elevación prolongada del nivel sanguíneo de serotonina (que ocurre en el síndrome carcinoide) se asocia con alteraciones patológicas en el endocardio (fibroplasia subendocárdica), que pueden provocar un mal funcionamiento valvular o eléctrico.

La serotonina hace que las plaquetas de la sangre se agreguen mediante la activación de los receptores 5-HT_2. Esta respuesta, en contraste con la agregación inducida durante la formación normal del coágulo, no va acompañada de la liberación de serotonina almacenada en las plaquetas. El papel fisiológico de este efecto no está claro.

4. *Tracto gastrointestinal:* La serotonina es un potente estimulante del músculo liso gastrointestinal, que aumenta el tono y facilita el peristaltismo. Esta acción es causada por la acción directa de la serotonina en los receptores del músculo liso 5-HT_2 más una acción estimulante en las células ganglionares localizadas en el sistema nervioso entérico (véase capítulo 6). Los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_7 también pueden estar involucrados. La activación de los receptores 5-HT_4 en el sistema nervioso entérico provoca un aumento de la liberación de la acetilcolina y, por tanto, media un efecto potenciador de la motilidad o "procinético"

CUADRO 16-4 Características del síndrome serotoninérgico y otros síndromes hipertérmicos

Síndrome	Fármacos precipitantes	Cuadro clínico	Terapia[1]
Síndrome serotoninérgico	SSRI, antidepresivos de segunda generación, inhibidores de MAOI, linezolid, tramadol, meperidina, fentanilo, ondansetrón, sumatriptán, MDMA, LSD, hierba de San Juan, ginseng	Hipertensión, hiperreflexia, temblor, clonus, hipertermia, ruidos intestinales hiperactivos, diarrea, midriasis, agitación, coma; inicio en horas	**Sedación (benzodiacepinas), parálisis, intubación y ventilación:** considerar el bloqueo de 5-HT_2 con ciproheptadina o clorpromazina
Síndrome neuroléptico maligno	Antipsicóticos que bloquean D_2	Parkinsonismo severo agudo; hipertensión, hipertermia, sonidos intestinales normales o reducidos; inicio de 1-3 días	**Difenhidramina** (parenteral), enfriamiento si la temperatura es muy alta, sedación con benzodiacepinas
Hipertermia maligna	Anestésicos volátiles, succinilcolina	Hipertermia, rigidez muscular, hipertensión, taquicardia; inicio en minutos	**Dantrolene,** refrescantes

[1] Los medicamentos precipitantes deben suspenderse de inmediato. La terapia de primera línea está en negritas.

LSD: dietilamida del ácido lisérgico (*Lysergic acid diethylamide*); MAOI: inhibidores de la monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*; MDMA: metilenedioximetanfetamina (*methylenedioxy-methamphetamine*) (éxtasis); SSRI: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*).

Tratamiento de la obesidad

Se dice que gran parte del mundo está experimentando una "epidemia de obesidad". Esta afirmación se basa en estadísticas que muestran que en Estados Unidos y en muchos otros países, 30-40% de la población está por encima del peso óptimo, y que el exceso de peso (en especial la grasa abdominal) a menudo se asocia con el **síndrome metabólico** y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Dado que el comportamiento alimentario es una expresión de procesos endocrinos, neurofisiológicos y psicológicos, la prevención y el tratamiento de la obesidad son un desafío. Existe un considerable interés científico y financiero en el desarrollo de una terapia farmacológica para la enfermedad.

Aunque la obesidad se puede definir como exceso de tejido adiposo, en la actualidad se cuantifica mediante el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*), calculado a partir del BMI = peso (en kilogramos)/altura^2 (en metros). Usando esta medida, el rango de BMI normal se define como 18.5-24.9; sobrepeso, 25-29.9; obeso, 30-39.9, y mórbidamente obeso (es decir, con un riesgo muy alto) ≥40. (Las personas con bajo peso, es decir, aquellas con un IMC <18, también tienen un mayor [pero más pequeño] riesgo de problemas de salud.) Algunas personas extremadamente musculosas pueden tener un BMI superior a 25 y sin exceso de grasa; sin embargo, la escala de BMI por lo general se correlaciona con el grado de obesidad y con el riesgo. Una segunda medida que puede ser un predictor aún mejor del riesgo cardiovascular, es la relación entre la medida de la cintura y la altura del cuerpo; el riesgo cardiovascular es menor si esta relación es menor a 0.5. Los expertos consideran que la farmacoterapia se justifica en pacientes con factores de riesgo incrementados y un BMI ≥27 y en aquellos sin comorbilidades, pero con un BMI ≥30.

Aunque la causa de la obesidad se puede expresar simplemente como la ingesta de energía (calorías dietéticas) que excede la pérdida de energía (metabolismo en reposo más ejercicio), la fisiología real del control de peso es extremadamente compleja y la fisiopatología de la obesidad aún no se conoce bien. Muchas hormonas y mecanismos neuronales regulan la ingesta (apetito, saciedad), el procesamiento (absorción, conversión a grasa, glucógeno, etc.) y la pérdida (termogénesis, trabajo muscular). El hecho de que una gran cantidad de hormonas reduzca el apetito puede ofrecer muchos objetivos para la terapia farmacológica que reduce el peso, pero a pesar de la investigación intensiva, ninguna terapia farmacológica disponible ha logrado mantener una pérdida de peso de más de 10% durante un año. Además, los aspectos sociales y psicológicos de la alimentación son influencias poderosas que son independientes o sólo de modo parcial dependientes de los mecanismos de control fisiológico. Por el contrario, la cirugía bariátrica (que reduce el peso) rápidamente logra una pérdida de peso sostenida de 10-40%. Además, la cirugía de derivación gástrica (pero no bandas restrictivas simples) revierte de forma rápida algunos aspectos del síndrome metabólico incluso antes de una pérdida significativa de peso. Inclusive una pérdida de peso de 5-10% se asocia con una reducción de la presión arterial y un mejor control glucémico. La microbiota gastrointestinal también influye en la eficiencia metabólica, y la investigación en ratones sugiere que la alteración del microbioma puede conducir a un aumento o pérdida de peso.

Hasta hace aproximadamente 15 años, los supresores del apetito más populares y exitosos eran los agonistas no selectivos de 5-HT$_2$, la fenfluramina y la dexfenfluramina. Combinado con la fentermina como **Fen-Phen** y **Dex-Phen**, fueron moderadamente efectivos. Sin embargo, se descubrió que estos agonistas de 5-HT$_2$ causaban hipertensión pulmonar y defectos de la válvula cardiaca y se retiraron.

Los medicamentos más antiguos todavía disponibles en Estados Unidos y en otros países incluyen la fenilpropanolamina, la benzfetamina, la anfetamina, la metanfetamina, la fentermina, el dietilpropion, el mazindol y la fendimetrazina. Estos fármacos son todos imitadores de las anfetaminas y son supresores del apetito del sistema nervioso central; por lo general son útiles sólo durante las primeras semanas de terapia. Su toxicidad es significativa e incluye hipertensión (con riesgo de hemorragia cerebral) y responsabilidad por adicción.

La **liraglutida**, la **lorcaserina**, el **orlistat** y la **fentermina** son los únicos medicamentos con un solo agente en la actualidad aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la obesidad. Además, los agentes de combinación (la **fentermina** más el **topiramato** y la **naltrexona** más el **bupropión**) están disponibles. Estos medicamentos han sido intensamente estudiados, y algunas de sus propiedades se enumeran en el cuadro 16-5. Los ensayos clínicos y los reportes de fase 4 sugieren que estos agentes son modestamente efectivos durante la duración de la terapia (hasta un año) y es probable que sean más seguros que los análogos de la anfetamina de agente único. Sin embargo, no producen más de un 5-10% de pérdida de peso. El **mirabegron**, un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 aprobado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (véase capítulo 9), es de posible interés futuro porque los agonistas β_3 activan la grasa marrón para consumir más energía. La **sibutramina** y el **rimonabant** se comercializaron durante varios años, pero se retiraron debido a la creciente evidencia de toxicidad cardiovascular y de otro tipo.

Debido a la baja eficacia y la toxicidad de los medicamentos disponibles, continúa la investigación intensiva. Debido a la redundancia de los mecanismos fisiológicos para el control del peso corporal, parece probable que la polifarmacia que se dirige a múltiples vías será necesaria para lograr el éxito.

de los agonistas selectivos de la serotonina, como la cisaprida. Estos agentes son útiles en varios trastornos gastrointestinales (véase capítulo 62). La sobreproducción de serotonina (y otras sustancias) en el tumor carcinoide se asocia con diarrea grave. La serotonina tiene poco efecto sobre las secreciones gastrointestinales, y los efectos que tienen por lo general son inhibitorios.

5. *Los receptores del ojo y músculo esquelético:* 5-HT$_2$ están presentes en las membranas del músculo esquelético, pero su función fisiológica no se comprende. Como se explica en el cuadro, el **síndrome serotoninérgico** se asocia con contracciones del músculo esquelético y se precipita cuando se administran inhibidores de la MAO con agonistas de la serotonina, en especial antidepresivos de la clase de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI, véase capítulo 30). Aunque la hipertermia del síndrome serotoninérgico se debe a una contracción muscular excesiva, el síndrome serotoninérgico probablemente sea causado por un efecto sobre el sistema nervioso central de estos fármacos (cuadro 16-4 y cuadro: "Síndrome serotoninérgico y síndromes similares").

CUADRO 16-5 Fármacos antiobesidad y sus efectos

Fármacos o combinación de fármacos	Grupo de fármacos	Posible mecanismo de acción	Dosificación	Toxicidad
Orlistat	Inhibidor de la lipasa GI	Reduce la absorción de lípidos	60-120 mg TID PO	Disminución de la absorción de vitaminas solubles en grasa, flatulencia, incontinencia fecal
Liraglutida	Agonista de GLP-1	Disminuye el apetito	3 mg/d SC	Náuseas, vómitos, pancreatitis
Lorcaserina	Agonista de 5-HT_{2c}	Disminuye el apetito	10 mg PO BID	Dolor de cabeza, náuseas, boca seca, mareos, estreñimiento
Naltrexona/bupropion	Antagonista opioide + Antidepresivo	Desconocido	32 mg/360 mg PO TID	Dolor de cabeza, náuseas, mareos, estreñimiento
Fentermina	Simpaticomimético	Liberación de noradrenalina en el SNC	30-37.5 mg/d PO	Aumento de la BP, HR; arritmias, insomnio, ansiedad
Fentermina/topiramato	Simpaticomimético + agente anticonvulsivo	Liberación de noradrenalina más mecanismo desconocido	3.75-15 mg/ 23-92 mg PO	Insomnio, mareos, náuseas, parestesias, disgeusia

BID: dos veces al día (*twice daily*); BP: presión arterial (*blood pressure)*; SNC: sistema nervioso central (*central nervous system*); GI: gastrointestinal; HR: frecuencia cardiaca (*heart rate*); PO: por vía oral (*by mouth)*; S: subcutáneo (subcutaneously); TID: tres veces al día (*three times daily*).

Los estudios en modelos animales de glaucoma indican que los agonistas de 5-HT_{2A} reducen la presión intraocular. Esta acción puede ser bloqueada por la ketanserina y antagonistas similares de 5-HT_2.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE SEROTONINA

Agonistas de serotonina

La serotonina no tiene aplicaciones clínicas como medicamento. Sin embargo, varios agonistas selectivos del subtipo de receptor han demostrado ser valiosos. La **buspirona**, un agonista de 5-HT_{1A}, ha recibido atención como un ansiolítico no benzodiacepínico efectivo (véase capítulo 22). La supresión del apetito parece estar asociada con la acción agonista en los receptores 5-HT_{2C} en el sistema nervioso central, y la **dexfenfluramina**, un agonista de 5-HT selectivo, se usó ampliamente como supresor del apetito, pero se retiró debido a la valvulopatía cardiaca. La **lorcaserina**, un agonista de 5-HT_{2C}, está aprobado por la FDA para su uso como medicamento para perder peso (véase recuadro: "Tratamiento de la obesidad").

Agonistas 5-$HT_{1D/1B}$ y cefalea migrañosa

Los agonistas de 5-$HT_{1D/1B}$ (**triptanos**, p. ej., el **sumatriptán**) se utilizan casi exclusivamente para la migraña. La misma en su forma "clásica" se caracteriza por un aura de duración variable que puede incluir náuseas, vómitos, escotomas visuales o incluso hemianopsia y anomalías del habla; el aura es seguida por un dolor de cabeza unilateral punzante severa que dura de unas pocas horas a 1-2 días. La migraña "común" no tiene la fase de aura, pero el dolor de cabeza es similar. Después de más de un siglo de intenso estudio, la fisiopatología de la migraña todavía es poco conocida. Aunque el patrón de síntomas y la duración del pródromo y la cefalea varían de modo notable entre los pacientes, la gravedad de la migraña justifica una terapia vigorosa en la gran mayoría de los casos.

La migraña implica la distribución del nervio trigémino a las arterias intracraneales (y posiblemente extracraneales). Estos nervios liberan neurotrasmisores peptídicos, en especial péptido **relacionado con genes de calcitonina** (CGRP, *calcitonin gene-related peptide* véase capítulo 17), un vasodilatador extremadamente poderoso. La sustancia P y la neurocinina A también pueden estar involucradas. La extravasación de proteínas plasmáticas y plasmáticas en el espacio perivascular parece ser una característica común de los modelos de migraña animal y se encuentra en muestras de biopsia de pacientes con migraña. Este efecto probablemente refleja la acción de los neuropéptidos en los vasos. El estiramiento mecánico causado por este edema perivascular puede ser la causa inmediata de la activación de las terminaciones nerviosas del dolor en la duramadre. El inicio de la cefalea a veces se asocia con un marcado aumento en la amplitud de las pulsaciones de la arteria temporal, y el alivio del dolor mediante la administración de una terapia eficaz a veces va acompañado de una disminución de estas pulsaciones.

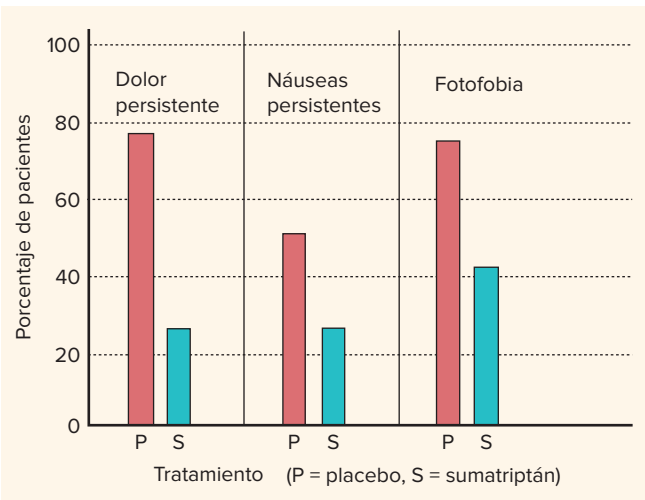


FIGURA 16-3 Efectos de sumatriptán (734 pacientes) o placebo (370 pacientes) en los síntomas de la cefalea aguda por migraña 60 minutos después de la inyección de 6 mg por vía subcutánea. Todas las diferencias entre placebo y el sumatriptán fueron estadísticamente significativas. (Datos tomados de Cady RK, *et al*. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991;265:2831.)

CUADRO 16-6 Farmacocinética de triptanos

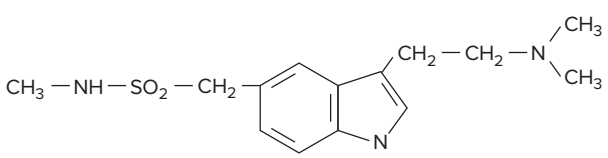
Fármaco	Vía	Hora de inicio (h)	Dosis única (mg)	Dosis máxima por día (mg)	Semivida (h)
Almotriptán	Oral	2.6	6.25-12.5	25	3.3
Eletriptán	Oral	2	20-40	80	4
Frovatriptán	Oral	3	2.5	7.5	27
Naratriptán	Oral	2	1-2.5	5	5.5
Rizatriptán	Oral	1-2.5	5-10	30	2
Sumatriptán	Oral, nasal, subcutáneo, rectal	1.5 (0.2 para subcutáneo)	25-100 (PO), 20 nasal, 6 subcutáneos, 25 rectales	200	2
Zolmitriptán	Oral, nasal	1.5-3	2.5-5	10	2.8

Los mecanismos de acción de los medicamentos utilizados en la migraña son poco conocidos, en parte porque incluyen una gran variedad de grupos de fármacos y acciones. Además de los triptanos, éstos incluyen alcaloides ergóticos, agentes analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de los receptores adrenérgicos β, bloqueadores del canal de calcio, antidepresivos tricíclicos y SSRI, y varios agentes anticonvulsivos. Además, algunos de estos grupos de fármacos son efectivos sólo para la profilaxis y no para el ataque agudo.

Se han propuesto dos hipótesis principales para explicar las acciones de estos fármacos. En primer lugar, los triptanos, los alcaloides ergóticos y los antidepresivos pueden activar los receptores 5-$HT_{1D/1B}$ en las terminaciones nerviosas del nervio trigémino presináptico inhibiendo la liberación de péptidos vasodilatadores, y los agentes anticonvulsivos pueden suprimir el disparo excesivo de estas terminaciones nerviosas. En segundo lugar, las acciones vasoconstrictoras de los agonistas directos de 5-HT (los triptanos y el ergot) pueden prevenir la vasodilatación y el estiramiento de las terminaciones del dolor. Es posible que ambos mecanismos contribuyan en el caso de algunos medicamentos.

El sumatriptán y sus congéneres son en la actualidad la terapia de primera línea para los ataques fuertes de migraña aguda en la mayoría de los pacientes (figura 16-3). Sin embargo, no deben usarse en pacientes con riesgo de enfermedad arterial coronaria. Los analgésicos antiinflamatorios como la aspirina y el ibuprofeno a menudo son útiles para controlar el dolor de la migraña. En raras ocasiones, los opioides parenterales pueden ser necesarios en casos refractarios. Para los pacientes con náuseas y vómitos muy intensos, la metoclopramida parenteral puede ser útil.

El sumatriptán y los otros triptanos son agonistas selectivos para los receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{1B}; la similitud de la estructura de triptanos con la del núcleo de 5-HT puede verse en la estructura siguiente. Estos tipos de receptores se encuentran en los vasos cerebrales y meníngeos y median la vasoconstricción. También se encuentran en las neuronas y probablemente funcionan como receptores inhibidores presinápticos.



Sumatriptán

En estudios de población, todos los agonistas de triptano 5-HT_1 son tan efectivos o más efectivos en la migraña que otros tratamientos farmacológicos agudos, por ejemplo, los alcaloides ergóticos por vía parenteral, oral y rectal. Sin embargo, los medicamentos individuales de esta clase pueden tener diferentes eficacias en pacientes individuales. La farmacocinética y las potencias de los triptanos difieren de modo significativo y se exponen en el cuadro 16-6. La mayoría de los efectos adversos son leves e incluyen sensaciones alteradas (hormigueo, calor, etc.), mareos, debilidad muscular, dolor de cuello y para el sumatriptán parenteral, reacciones en el sitio de la inyección. La incomodidad en el pecho ocurre en sólo 1 a 5% de los pacientes, y se ha informado dolor en el pecho, probablemente debido a la capacidad de estos fármacos para causar vasoespasmo coronario. Por tanto, están contraindicados en pacientes con enfermedad arterial coronaria y en pacientes con angina. Otra desventaja es el hecho de que su duración de efecto (en especial la del almotriptán, el sumatriptán, el rizatriptán y el zolmitriptán, cuadro 16-6) a menudo es más corta que la duración del dolor de cabeza. Como resultado, pueden requerirse varias dosis durante un ataque prolongado de migraña, pero sus efectos adversos limitan la dosis máxima diaria segura. El naratriptán y el eletriptán están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave o síndromes vasculares periféricos; el frovatriptán en pacientes con enfermedad vascular periférica, y el zolmitriptán en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White. Los triptanos de marca son extremadamente caros; por tanto, se debe usar el sumatriptán genérico siempre que sea posible.

Se ha encontrado que el **propranolol**, la **amitriptilina** y algunos bloqueadores de los canales de calcio son efectivos para la profilaxis de la migraña en algunos pacientes. No tienen ningún valor en el tratamiento de la migraña aguda. También se ha encontrado que los anticonvulsivos **ácido valproico** y el **topiramato** (véase capítulo 24) tienen cierta eficacia profiláctica en la migraña. La **flunarizina**, un bloqueador del canal de calcio utilizado en Europa, ha sido reportado en ensayos clínicos para reducir efectivamente la gravedad del ataque agudo y prevenir las recurrencias. El **verapamilo** parece tener una eficacia moderada como profilaxis contra la migraña.

Otros agonistas de serotonina en uso clínico

El **flibanserin**, un agonista de 5-HT_{1a} y antagonista de 5-HT_{2A}, está aprobado para el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo en las mujeres. Debido a la evidencia inadecuada de eficacia, se rechazó la aprobación en 2010 y 2013. Los ensayos clínicos que

condujeron a su aprobación en 2015 mostraron un aumento muy pequeño pero significativo en el deseo sexual satisfactorio y actividades durante varias semanas de administración oral diaria. El consumo de alcohol está contraindicado debido a un mayor riesgo de hipotensión severa. Otros efectos adversos incluyen síncope, náuseas, fatiga, mareos y somnolencia.

El **cisapride**, un agonista de 5-HT_4, se usó en el tratamiento del reflujo gastroesofágico y los trastornos de la motilidad. Debido a la toxicidad, ahora está disponible sólo para uso compasivo en Estados Unidos. El **tegaserod**, un agonista parcial de 5-HT_4, se usa para el síndrome del intestino irritable con estreñimiento (véase capítulo 62). Los compuestos como la **fluoxetina** y otros SSRI, que modulan la transmisión serotoninérgica bloqueando la recaptura del transmisor, se encuentran entre los fármacos más recetados para el tratamiento de la depresión y trastornos similares. Estos fármacos se discuten en el capítulo 30.

ANTAGONISTAS DE SEROTONINA

Las acciones de la serotonina, como las de la histamina, pueden antagonizarse de varias maneras. Tal antagonismo es claramente deseable en aquellos pocos pacientes que tienen tumor carcinoide y también pueden ser valiosos en otras ciertas afecciones.

La síntesis de serotonina puede ser inhibida por *p*-clorfenilalanina y *p*-cloranfetamina. Sin embargo, estos agentes son demasiado tóxicos para uso general. El almacenamiento de serotonina puede inhibirse con el uso de la reserpina, pero los efectos simpaticolíticos de este fármaco (véase capítulo 11) y los altos niveles de serotonina circulante que resultan de la liberación evitan su uso en carcinoides. Por tanto, el bloqueo del receptor es el enfoque terapéutico principal para las condiciones de exceso de serotonina.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA

Una amplia variedad de fármacos con acciones en otros receptores (p. ej., receptores adrenérgicos α, receptores de histamina H_1) también tienen efectos bloqueantes del receptor de la serotonina. La **fenoxibenzamina** (véase capítulo 10) tiene una acción de bloqueo de larga duración en los receptores 5-HT_2. Además, los alcaloides del ergot discutidos en la última parte de este capítulo son agonistas parciales de los receptores de la serotonina.

La **ciproheptadina** se asemeja a los agentes antihistamínicos de la fenotiazina en la estructura química y tiene un potente bloqueo de los receptores H_1, así como acciones bloqueadoras de 5-HT_2. Las acciones de la ciproheptadina son predecibles a partir de sus afinidades de histamina H_1 y receptor de 5-HT. Previene los efectos del músculo liso de ambas aminas pero no tiene ningún efecto sobre la secreción gástrica estimulada por la histamina. También tiene importantes efectos antimuscarínicos y causa sedación.

Las principales aplicaciones clínicas de la ciproheptadina se encuentran en el tratamiento de las manifestaciones de músculo liso del **tumor carcinoide** y en la **urticaria inducida por frío**. La dosis habitual en adultos es de 12-16 mg/día por vía oral en tres o cuatro dosis divididas. Tiene algún valor en el síndrome serotoninérgico, pero debido a que está disponible sólo en forma de tableta, la ciproheptadina debe ser triturada y administrada por sonda gástrica en pacientes inconscientes. El fármaco también parece reducir los espasmos musculares después de una lesión de la médula espinal, en la cual la actividad constitutiva de los receptores 5-HT_{2C} se asocia con aumentos en las corrientes de Ca^{2+} que conducen a espasmos. La evidencia anecdótica sugiere cierta eficacia como *estimulante* del apetito en pacientes con cáncer, pero los ensayos controlados han arrojado resultados mixtos.

La **ketanserina** bloquea los receptores 5-HT_2 en el músculo liso y en otros tejidos y tiene poca o nula actividad antagonista en otros receptores 5-HT o H_1. Sin embargo, este fármaco bloquea de forma potente los receptores adrenérgicos α_1 vasculares. El fármaco bloquea los receptores 5-HT_2 en las plaquetas y antagoniza la agregación plaquetaria promovida por la serotonina. El mecanismo implicado en la acción hipotensora de la ketanserina probablemente implica un bloqueo del receptor adrenérgico α_1 más que el bloqueo del receptor 5-HT_2. La ketanserina está disponible en Europa para el tratamiento de la hipertensión y las afecciones vasoespásticas, pero no ha sido aprobada en Estados Unidos. El **ritanserin**, otro antagonista de 5-HT_2, tiene poca o ninguna acción de bloqueo α. Se ha informado que altera el tiempo de sangrado y reduce la formación de tromboxano, presumiblemente al alterar la función plaquetaria.

El **ondansetrón** es el antagonista prototípico 5-HT_3. Este medicamento y sus análogos son muy importantes en la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la cirugía y la quimioterapia contra el cáncer. Se discuten en capítulo 62.

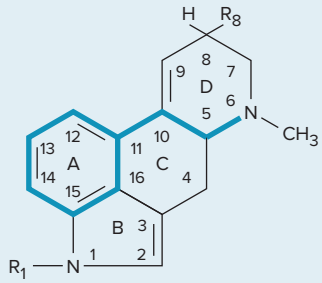
Teniendo en cuenta los diversos efectos atribuidos a la serotonina y la naturaleza heterogénea de los receptores 5-HT, otros antagonistas selectivos de 5-HT pueden demostrar ser clínicamente útiles.

La intoxicación por ergot: no sólo una enfermedad antigua

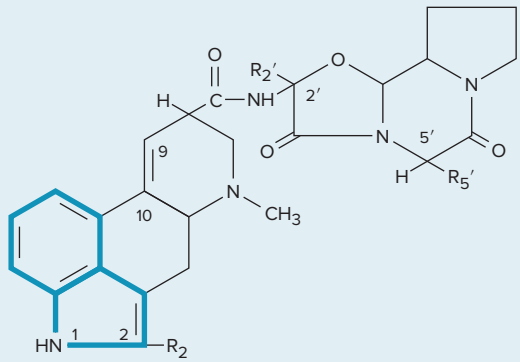
Como se señala en el texto, se sabe que las epidemias de **ergotismo** o envenenamiento por granos contaminados con cornezuelo de centeno se produjeron esporádicamente en la Antigüedad y durante la Edad Media. Es fácil imaginar el caos social que podría producirse si el dolor ardiente, la gangrena, las alucinaciones, las convulsiones y los abortos ocurrieran simultáneamente en una comunidad en la que todas, o la mayoría de las personas, creía en brujería, posesión demoniaca y la presencia de castigos sobrenaturales en humanos por sus fechorías. Afortunadamente, tales creencias son poco comunes hoy en día. Sin embargo, el ergotismo no ha desaparecido. Una demostración muy convincente de ergotismo se produjo en el pequeño pueblo francés de Pont-Saint-Esprit en 1951. Fue descrita vívidamente en el *British Medical Journal* en 1951 (Gabbai *et al.*, 1951) y en un relato narrativo posterior (Fuller, 1968). Varios cientos de personas sufrieron síntomas de alucinaciones, convulsiones e isquemia, y varios murieron después de comer pan hecho de harina contaminada. Eventos similares han ocurrido incluso más recientemente cuando la pobreza, el hambre o la incompetencia dieron como resultado el consumo de granos contaminados. La toxicidad ergótica causada por la automedicación excesiva con preparaciones farmacéuticas de ergot todavía se informa ocasionalmente.

CUADRO 16-7 Principales derivados de ergolina (alcaloides del cornezuelo)

Alcaloides amina



Alcaloides peptídicos



	R_1	R_8
6-metilergolina	—H	—H
Ácido lisérgico	—H	—COOH
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	—H	$-C(=O)-N(CH_2-CH_3)_2$
Ergonovina (ergometrina)	—H	$-C(=O)-NHCH(CH_2OH)CH_3$

	R_2	R_2'	R_5'
Ergotamina[1]	—H	$-CH_3$	$-CH_2-C_6H_5$
α-Ergocriptina	—H	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$
Bromocriptina	—Br	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$

[1] Dihidroergotamina carece del doble enlace entre los carbonos 9 y 10.

LOS ALCALOIDES DE ERGOT

Los alcaloides del ergot son producidos por *Claviceps purpurea*, un hongo que infecta las gramíneas y los granos, en especial el centeno, en condiciones de crecimiento o almacenamiento húmedo. Este hongo sintetiza la histamina, la acetilcolina, la tiramina y otros productos biológicamente activos, además de una puntuación o más de alcaloides ergóticos únicos. Estos alcaloides afectan los receptores adrenérgicos α, los receptores de la dopamina, los receptores 5-HT y quizá otros tipos de receptores. Alcaloides similares son producidos por hongos parásitos o varias otras plantas similares a la hierba.

La ingestión accidental de alcaloides ergóticos en granos contaminados se remonta a más de 2 000 años a partir de descripciones de epidemias de envenenamiento por ergot (**ergotismo**). Los efectos más dramáticos de la intoxicación son la demencia con alucinaciones floridas; vasoespasmo prolongado, que puede provocar gangrena, y estimulación de la musculatura lisa uterina, que durante el embarazo puede provocar un aborto. En la época medieval, el envenenamiento por ergot se llamaba **fuego de San Antonio** por el santo cuya ayuda se buscaba para aliviar el dolor ardiente de la isquemia vasoespástica. Las epidemias identificables se han producido esporádicamente hasta en los tiempos modernos (véase cuadro: "La intoxicación por ergot: no sólo una enfermedad antigua") y requieren vigilancia continua de todos los granos utilizados para la alimentación. El envenenamiento de los animales de pastoreo es común en muchas áreas porque el hongo puede crecer en pastos.

CUADRO 16-8 Efectos de los alcaloides ergot en varios receptores[1]

Alcaloide ergot	Receptor adrenérgico α	Receptor de dopamina	Receptor de serotonina (5-HT_2)	Estimulación muscular lisa uterina
Bromocriptina	–	+++	–	0
Ergonovina	++	– (PA)	+++	++
Ergotamina	– – (PA)	0	+ (PA)	+++
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	0	+++	– – (++ en SNC)	+
Metisergida	+/0	+/0	– – – (PA)	+/0

[1] Los efectos antagonistas están indicados por +, el antagonista por –, no hay efecto por 0. La afinidad relativa por el receptor se indica mediante el número de signos + o –. (PA: agonista parcial, *partial agonist)* (se pueden detectar los efectos agonistas y antagonistas).

Además de los efectos mencionados con anterioridad, los alcaloides ergóticos producen una variedad de otros efectos del sistema nervioso central y periféricos. El análisis detallado de estructura-actividad y las modificaciones semisintéticas apropiadas han producido una gran cantidad de agentes de interés experimental y clínico.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS ALCALOIDES DE ERGOT

Química y farmacocinética

Se pueden identificar dos familias principales de compuestos que incorporan el núcleo de ergolina tetracíclico: los alcaloides amina y los alcaloides peptídicos (cuadro 16-7). Los fármacos de importancia terapéutica y toxicogénica se encuentran en ambos grupos.

Los alcaloides del ergot se absorben de forma variable desde el tracto gastrointestinal. La dosis oral de la ergotamina es aproximadamente 10 veces mayor que la dosis intramuscular, pero la velocidad de absorción y los niveles sanguíneos máximos después de la administración oral pueden mejorarse mediante la administración de cafeína (véase a continuación). Los alcaloides amina también se absorben desde el recto y la cavidad bucal y después de la administración por inhalador de aerosol. La absorción después de la inyección intramuscular es lenta pero por lo general confiable. Los análogos semisintéticos como la bromocriptina y la cabergolina se absorben bien en el tracto gastrointestinal.

Los alcaloides ergot se metabolizan de modo amplio en el cuerpo. Los metabolitos primarios se hidroxilan en el anillo A, y los alcaloides peptídicos también se modifican en el resto peptídico.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

Los alcaloides ergot actúan sobre varios tipos de receptores. Como se muestra por los contornos de color en el cuadro 16-7, los núcleos de ambas catecolaminas (la feniletilamina, panel izquierdo) y 5-HT (la indoletilamina, panel derecho) se pueden discernir en el núcleo de ergolina. Sus efectos incluyen acciones agonistas, agonistas parciales y antagonistas en los receptores adrenérgicos α y receptores de serotonina (en especial 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D}, menos para 5-HT_2 y 5-HT_3); y acciones agonistas o agonistas parciales en los receptores de la dopamina del sistema nervioso central (cuadro 16-8). Además, algunos miembros de la familia del ergot tienen una gran afinidad por los receptores presinápticos, mientras que otros son más selectivos para los receptores postsinápticos. Existe un poderoso efecto estimulante sobre el útero que parece estar más estrechamente relacionado con los efectos agonistas o agonistas parciales en los receptores 5-HT_2. Las variaciones estructurales aumentan la selectividad de ciertos miembros de la familia para tipos de receptores específicos.

B. Efectos del sistema de órganos

1. *Sistema nervioso central:* Como lo indican las descripciones tradicionales del ergotismo, algunos de los alcaloides naturales son poderosos alucinógenos. La **dietilamida del ácido lisérgico** (**LSD**) es un compuesto de ergot sintético que demuestra claramente esta acción. El fármaco se ha usado en el laboratorio como un potente *antagonista* periférico de 5-HT_2, pero una buena evidencia sugiere que sus efectos conductuales están mediados por los efectos *agonistas* en los receptores 5-HT_2 presinápticos o postsinápticos en el sistema nervioso central. A pesar de una extensa investigación, no se ha descubierto ningún valor clínico para los efectos dramáticos del sistema nervioso central de LSD. El abuso de esta droga ha aumentado y disminuido, pero aún está muy extendida. Se trata en capítulo 32.

Los receptores de la dopamina en el sistema nervioso central desempeñan un papel importante en el control motor extrapiramidal y la regulación de la liberación de prolactina hipofisaria. Las acciones del péptido ergolina **bromocriptina** en el sistema extrapiramidal se discuten en capítulo 28. De todos los derivados del ergot en la actualidad disponibles, la bromocriptina, la **cabergolina** y la **pergolida** tienen la mayor selectividad para los receptores de la dopamina pituitarios. Estos fármacos suprimen directamente la secreción de prolactina de las células pituitarias mediante la activación de los receptores de la dopamina reguladora (véase capítulo 37). Compiten por la unión a estos sitios con la dopamina en sí y con otros agonistas de la dopamina como la apomorfina. Se unen con gran afinidad y se disocian lentamente.

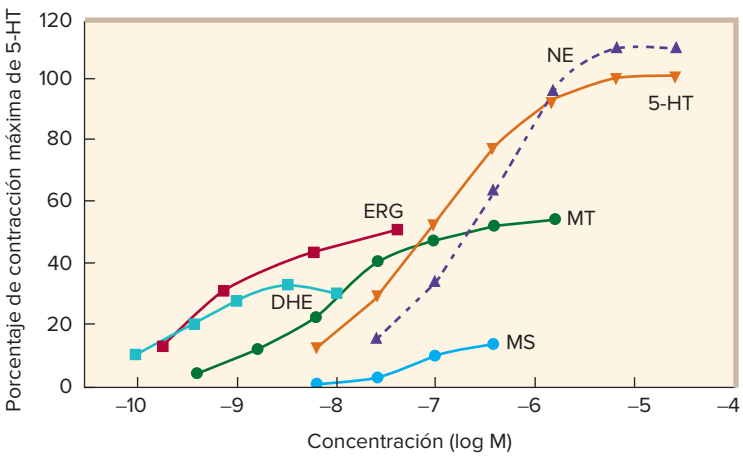


FIGURA 16-4 Efectos de los derivados del ergot en la contracción de los segmentos aislados de las tiras de la arteria basilar humana extirpados en la cirugía. Todos los derivados de ergot son agonistas parciales; y todos son más potentes que los agonistas completos, la noradrealina y la serotonina. DHE: dihidroergotamina (*dihydroergotamine*); ERG: ergotamina (*ergotamine*); 5-HT: serotonina; MS: metisergida (*methysergide*); MT: metilergometrina (*methylergometrine*); NE: noradrenalina (*norepinephrine*). (Reproducida con permiso de Müller-Schweinitzer E. En: Olesen J, Saxena PR [eds.]. *5-Hydroxytryptamine Mechanisms in Primary Headaches*. Raven Press; 1992.)

2. *Músculo liso vascular:* Las acciones de los alcaloides ergóticos en el músculo liso vascular dependen de las drogas, las especies y los vasos, por lo que son pocas las generalizaciones posibles. En los humanos, la **ergotamina** y compuestos similares constriñen la mayoría de los vasos en concentraciones nanomolares (figura 16-4). El vasoespasmo es prolongado. Esta respuesta está parcialmente bloqueada por los agentes bloqueadores α convencionales. Sin embargo, el efecto de la ergotamina también se asocia con la "reversión de adrenalina" (véase capítulo 10) y con el *bloqueo* de la respuesta a otros agonistas α. Este doble efecto refleja la acción agonista parcial del medicamento (cuadro 16-7). Debido a que la ergotamina se disocia muy lentamente del receptor α, produce efectos agonistas y antagonistas de muy larga duración en este receptor. Hay poco o ningún efecto en los receptores adrenérgicos β.

Aunque gran parte de la vasoconstricción provocada por los alcaloides del ergot se puede atribuir a efectos agonistas parciales en los receptores adrenérgicos α, algunos pueden ser el resultado de los efectos de los receptores 5-HT. La ergotamina, la ergonovina y la metisergida tienen efectos agonistas parciales en los receptores vasculares 5-HT_2. Se pensó originalmente que la acción antimigraña notablemente selectiva de los derivados del ergot estaba relacionada con sus acciones sobre los receptores vasculares de la serotonina. Las hipótesis actuales, sin embargo, enfatizan su acción sobre los receptores de 5-HT neuronales presinápticos.

Después de la sobredosis con la ergotamina y agentes similares, el vasoespasmo es intenso y prolongado (véase "Toxicidad", más abajo). Este vasoespasmo no se revierte fácilmente por los antagonistas α, antagonistas de serotonina o combinaciones de ambos.

La ergotamina es típica de los alcaloides ergóticos que tienen una fuerte acción vasoconstrictora. La hidrogenación de los alcaloides del ergot en las posiciones 9 y 10 (cuadro 16-6) produce derivados dihidro que tienen efectos vasoconstrictores y agonistas parciales de la serotonina reducidos y un aumento de las acciones selectivas de bloqueo del receptor α.

3. *Músculo liso uterino:* La acción estimulante de los alcaloides ergóticos en el útero, como en el músculo liso vascular, parece combinar el agonista α, el agonista de la serotonina y otros efectos. Además, la sensibilidad del útero a los efectos estimulantes del cornezuelo aumenta dramáticamente durante el embarazo, tal vez debido al aumento de la dominancia de los receptores α_1 del útero a medida que avanza el embarazo. Como resultado, el útero a término es más sensible al ergot que antes en el embarazo y mucho más sensible que el órgano no preñado.

En dosis muy pequeñas, las preparaciones de ergot pueden provocar una contracción rítmica y relajación del útero. A concentraciones más altas, estos fármacos inducen una contractura potente y prolongada. La **ergonovina** es más selectiva que otros alcaloides ergóticos en el útero y es un agente de elección en aplicaciones obstétricas de los medicamentos para ergot, aunque en la mayoría de los casos se prefiere la oxitocina, la hormona peptídica.

4. *Otros órganos de músculo liso:* En la mayoría de los pacientes, los alcaloides ergóticos tienen poco o ningún efecto sobre el músculo liso bronquiolar o urinario. El tracto gastrointestinal, por otro lado, es bastante sensible. En algunos pacientes, las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden ser inducidos incluso en dosis bajas. El efecto es consistente con la acción sobre el centro emético del sistema nervioso central y sobre los receptores de serotonina gastrointestinales.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE ALCALOIDES DE ERGOT

Usos clínicos

A pesar de sus importantes efectos tóxicos, los alcaloides del cornezuelo son aún ampliamente utilizados en pacientes con cefalea migrañosa o disfunción hipofisaria. Se usan solo en ocasiones en el paciente posparto.

A. Migraña

Los derivados del ergot son altamente específicos para el dolor de migraña; no son analgésicos para ninguna otra condición. Aunque la mayoría de los médicos y pacientes prefieren los fármacos triptanos discutidos con anterioridad, la terapia tradicional con ergotamina también puede ser efectiva cuando se administra durante el pródromo de un ataque; se vuelve progresivamente menos efectivo si se retrasa. El tartrato de ergotamina está disponible para uso oral, sublingual, supositorio rectal e inhalador. A menudo se combina con cafeína (100 mg de cafeína por cada 1 mg de tartrato de ergotamina) para facilitar la absorción del alcaloide del ergot.

La vasoconstricción inducida por la ergotamina es duradera y acumulativa cuando se toma el medicamento en repetidas ocasiones, como en un ataque severo de migraña. Por tanto, los pacientes deben ser informados de forma cuidadosa de que no se pueden tomar más de 6 mg de la preparación oral por cada ataque y no más de 10 mg por semana. Para ataques muy severos, se puede administrar tartrato de ergotamina, 0.25-0.5 mg por vía intravenosa o intramuscular. La dihidroergotamina, 0.5-1 mg por vía intravenosa, es favorecida por algunos médicos para el tratamiento de la migraña intratable. La dihidroergotamina intranasal también puede ser efectiva. La metisergida, que se usó para la profilaxis de la migraña en el pasado, se retiró debido a la toxicidad, véase más abajo.

B. Hiperprolactinemia

El aumento de los niveles séricos de la prolactina de la hormona pituitaria anterior se asocia con la secreción de tumores de la glándula y también con el uso de antagonistas de la dopamina de acción central, en especial los fármacos antipsicóticos bloqueantes de D_2. Debido a los efectos de retroalimentación negativa, la hiperprolactinemia se asocia con amenorrea e infertilidad en mujeres y galactorrea en ambos sexos. En raras ocasiones, el aumento de prolactina que ocurre alrededor del final del embarazo a término puede asociarse con insuficiencia cardiaca; la cabergolina se ha usado para tratar con éxito esta afección cardiaca.

La **bromocriptina** es extremadamente efectiva en la reducción de los niveles elevados de prolactina que resultan de los tumores hipofisarios e incluso se ha asociado con la regresión del tumor en algunos casos. La dosis habitual de bromocriptina es de 2.5 mg dos o tres veces al día. La **cabergolina** es similar pero más potente. La bromocriptina también se ha usado en la misma dosis para suprimir la lactancia fisiológica. Sin embargo, se ha notificado toxicidad cardiovascular posparto grave en asociación con el uso posterior de la bromocriptina o la **pergolida**, y esta aplicación se desaconseja (véase capítulo 37).

C. Hemorragia posparto

El útero a término es extremadamente sensible a la acción estimulante del ergot, e incluso dosis moderadas producen un espasmo prolongado y poderoso del músculo bastante diferente al trabajo natural. Por tanto, los derivados del ergot deben usarse sólo para controlar el sangrado uterino posparto y nunca se deben administrar

antes del parto. La oxitocina es el agente preferido para el control de la hemorragia posparto, pero si este agente peptídico es ineficaz, puede probarse el maleato de ergonovina, 0.2 mg administrados por vía intramuscular. Por lo general, es eficaz en 1-5 minutos y es menos tóxico que otros derivados del ergot para esta aplicación. Se administra durante el alumbramiento o después del parto si el sangrado es significativo.

D. Diagnóstico de angina variante

La ergonovina administrada por vía intravenosa se ha utilizado para producir una vasoconstricción inmediata durante la angiografía coronaria para diagnosticar una angina variante, si hay segmentos reactivos de las arterias coronarias. En Europa, la metilergometrina se ha utilizado para este fin.

E. Insuficiencia cerebral senil

La **dihidroergotoxina**, una mezcla de dihidro-α-ergocriptina y tres alcaloides de ergot peptídicos dihidrogenados similares (mesilatos ergoloides), se ha promovido durante muchos años para el alivio de los signos de senilidad y, más recientemente, para el tratamiento de la demencia de Alzheimer. No hay evidencia útil de que este medicamento tenga un beneficio significativo.

Toxicidad y contraindicaciones

Los efectos tóxicos más comunes de los derivados del ergot son las alteraciones gastrointestinales, que incluyen diarrea, náuseas y vómitos. La activación del centro de vómito medular y de los receptores de serotonina gastrointestinales está involucrada. Dado que los ataques de migraña a menudo se asocian con estos síntomas antes de que se inicie la terapia, estos efectos adversos rara vez son contraindicaciones para el uso del ergot.

Un efecto tóxico peligroso, por lo general asociado con la sobredosis, de agentes como la ergotamina y la ergonovina es el vasoespasmo prolongado. Este signo de estimulación del músculo liso vascular puede provocar gangrena y puede requerir amputación. El infarto intestinal también se ha informado y puede requerir resección. El vasoespasmo causado por el ergot es refractario a la mayoría de los vasodilatadores, pero la infusión de grandes dosis de nitroprusiato o la nitroglicerina ha tenido éxito en algunos casos.

La terapia crónica con la **metisergida** se ha asociado con proliferación de tejido conectivo en el espacio retroperitoneal, la cavidad pleural y el tejido endocardiaco del corazón. Estos cambios ocurrieron insidiosamente durante meses y se presentaron como hidronefrosis (por obstrucción de los uréteres) o un soplo cardiaco (por distorsión de las válvulas del corazón). En algunos casos, el daño de la válvula requirió un reemplazo quirúrgico. Como resultado, este medicamento fue retirado del mercado de Estados Unidos. Un cambio fibrótico similar ha resultado del uso crónico de agonistas 5-HT no ergóticos promovidos en el pasado por la pérdida de peso (la fenfluramina, la dexfenfluramina).

Otros efectos tóxicos de los alcaloides del ergot incluyen somnolencia y, en el caso de la metisergida, casos ocasionales de estimulación central y alucinaciones. De hecho, a veces se usaba la metisergida como sustituto del LSD por los miembros del llamado cultivo de drogas.

Las contraindicaciones para el uso de derivados de ergot consisten en las enfermedades vasculares obstructivas, en especial la enfermedad arterial coronaria sintomática y las enfermedades autoinmunes sistémicas.

No hay evidencia de que el uso habitual de la ergotamina para la migraña sea peligroso durante el embarazo. Sin embargo, la mayoría de los médicos aconsejan moderación en el uso de derivados de ergot por pacientes embarazadas. El uso para abortar deliberadamente está contraindicado porque las altas dosis requeridas a menudo causan una vasoconstricción peligrosa.

RESUMEN Fármacos con acciones sobre los receptores de histamina y serotonina; alcaloides ergot

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANTIHISTAMÍNICOS H_1				
Primera generación:				
• Difenhidramina	Antagonismo competitivo/ agonismo inverso en los receptores H_1	Reduce o previene los efectos de la histamina sobre el músculo liso, las células inmunes • también bloquea los receptores adrenérgicos α y muscarínicos • altamente sedante	alergias inmediatas IgE; en especial fiebre del heno, urticaria • a menudo se usa como sedante, antiemético y medicamento contra el mareo	Oral y parenteral • duración 4-6 h • *Toxicidad:* sedación cuando se usa en la fiebre del heno, síntomas del bloqueo muscarínico, hipotensión ortostática • *Interacciones:* sedación aditiva con otros sedantes, incluido el alcohol • alguna inhibición de CYP2D6, puede prolongar la acción de algunos bloqueadores β
Segunda generación:				
• Cetirizina	Antagonismo competitivo/agonismo inverso en los receptores H_1	Reduce o previene los efectos de la histamina en el músculo liso, las células inmunes	Alergias inmediatas IgE; en especial fiebre del heno, urticaria	Oral • duración 12-24 h • *Toxicidad:* sedación y arritmias en sobredosis • *Interacciones:* Mínima

- *Otros bloqueadores H_1 de primera generación: la clorfeniramina es un bloqueador H_1 menos sedante con menos efectos autonómicos. La doxilamina, un bloqueador H_1 fuertemente sedante, está disponible sin receta en muchas formulaciones para dormir y en Diclegis (en combinación con piridoxina) para usar en náuseas y vómitos del embarazo.*
- *Otros bloqueadores H_1 de segunda generación: loratadina, desloratadina y fexofenadina son muy similares a la cetirizina*

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANTIHISTAMÍNICOS H_2				
• Cimetidina, otros (véase capítulo 62)				
AGONISTAS DE SEROTONINA				
5-$HT_{1B/1D}$:				
• Sumatriptán	Agonista parcial en los receptores 5-$HT_{1B/1D}$	Los efectos no se comprenden completamente • pueden reducir la liberación de péptido relacionado con el gen de calcitonina y el edema perivascular en la circulación cerebral	Migraña y dolor de cabeza en racimo	Oral, nasal, parenteral • duración 2 h • *Toxicidad:* parestesias, mareos, vasoconstricción coronaria • *Interacciones:* aditivo con otros vasoconstrictores
• *Otros triptanos (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán): similares al sumatriptán, excepto por su farmacocinética (2-6 h de duración de la acción); mucho más caro que el sumatriptán genérico*				
5-HT_{2C}:				
• Lorcaserin	Agonista en los receptores 5-HT_{2C}	Parece reducir el apetito	Obesidad	Oral • duración 11 h • *Toxicidad:* mareos, dolor de cabeza, estreñimiento
5-HT_4:				
• Tegaserod (véase capítulo 62)				
BLOQUEADORES DE SEROTONINA				
5-HT_2:				
• Ketanserina (no disponible en Estados Unidos)	Bloqueo competitivo en los receptores 5-HT_2	Previene la vasoconstricción y el broncoespasmo del síndrome carcinoide	Hipertensión • síndrome carcinoide asociado con tumor carcinoide	Oral • duración 12-24 h • *Toxicidad:* hipotensión
5-HT_3:				
• Ondansetrón, otros (véase capítulo 62)				
ALCALOIDES ERGOT				
Vasoselectivo:				
• Ergotamina	Efectos mixtos de agonistas parciales en los receptores adrenérgicos α y 5-HT_2	Causa una contracción marcada del músculo liso pero bloquea la vasoconstricción del agonista α	Migraña y dolor de cabeza en racimo	Oral, parenteral • duración 12-24 h • *Toxicidad:* vasoespasmo prolongado que causa angina, gangrena; espasmo uterino
Uteroselectivo:				
• Ergonovina	Efectos mixtos de agonistas parciales en los receptores adrenérgicos α y 5-HT_2	Igual que la ergotamina • algo de selectividad para el músculo liso uterino	Sangrado posparto • migraña, dolor de cabeza	Oral, parenteral (metilergonovina) • duración 2-4 h • *Toxicidad:* igual que la ergotamina
SNC selectivo:				
• Dietilamida del ácido lisérgico	Sistema nervioso central 5-HT_2 y agonista de la dopamina • antagonista 5-HT_2 en la periferia	Alucinaciones • psicotomimético	Ninguno • ampliamente abusado	Oral • duración varias horas • *Toxicidad:* estado psicótico prolongado, escenas retrospectivas
• *Bromocriptina, pergolida: derivados del ergot utilizados en la enfermedad de Parkinson (véase capítulo 28) y prolactinoma (véase capítulo 37). Pergolida utilizada en la enfermedad de Cushing equina*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
ANTIHISTAMÍNICOS (BLOQUEADORES H_1)*	
Azelastina	Genérico, Astelina (nasal), Optivar (oftálmico)
Bromfeniramina	Brovex, Dimetapp, otros
Buclizina	Bucladin-S Softabs
Carbinoxamina	Genérico, Histex
Cetirizina	Genérico, Zyrtec
Clorfeniramina	Genérico, Chlor-Trimetón
Clemastina	Genérico, Tavist
Ciclizina	Genérico, Marezina
Ciproheptadina	Genérico, Periactina
Desloratadina	Genérico, Clarinex
Difenhidramina	Genérico, Benadrilina
Dimenhidrinato†	Genérico, Dramamine
Doxilamina	Diclegis (combinación con piridoxina), Unisom Sleep Tabs
Epinastina	Genérico, Elestat
Fenindamina	Nolahista
Fexofenadina	Genérico, Allegra
Hidroxizina	Genérico, Vistaril
Ketotifeno	Genérico, Zaditor
Levocabastina	Livostina
Levocetirizina	Genérico, Xyzal
Loratadina	Genérico, Claritin
Meclizina	Genérico, Antivert, Bonine
Olopatadina	Patanol, Pataday
Prometazina	Genérico, Fenergan
Triprolidina	Genérico, Zymine, Tripohist

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
BLOQUEADOR H_2	
Véase capítulo 62	
AGONISTAS 5-HT	
Almotriptán	Axert
Eletriptán	Relpax
Flibanserina	Addyi
Frovatriptán	Frova
Naratriptán	Genérico, Amerge
Rizatriptán	Genérico, Maxalt, Maxalt-MLT
Sumatriptán	Genérico, Imitrex
Zolmitriptán	Genérico, Zomig
ANTAGONISTAS 5-HT	
Véase capítulo 62	
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE MELATONINA	
Ramelteon	Rozarem
Tasimelteon	Hetlioz
ALCALOIDES ERGOT	
Dihidroergotamina	Genérico, Migranal, D.H.E. 45
Ergonovina	Genérico, Ergotrate
Metilergonovina	Genérico, Metergina
Mezclas de ergotamina (incluye cafeína)	Genérico, Cafergot
Tartra ergotamina	Genérico, Ergomar
FÁRMACOS ANTIOBESIDAD	
Fentermina	Genérico, Adipex-P, Lomaira
Fentermina/topiramato	Qsymia
Liraglutida	Saxenda, Victoza
Lorcaserina	Belviq
Naltrexona/bupropion	Contrave
Orlistat	Alli, Xenical

* Varios otros antihistamínicos están disponibles sólo en productos combinados con, por ejemplo, fenilefrina.

† Dimenhidrinato es la sal de cloroteofilina de la difenhidramina.

REFERENCIAS

Histamina

Arrang J-M, Morisset S, Gbahou F, *et al*. Constitutive activity of the histamine H3 receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:350.

Barnes PJ. Histamine and serotonin. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:329.

Bond RA, Ijerman AP. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. *Trend Pharmacol Sci* 2006;27:92.

DeShazo RD, Kemp SF. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. Disponible en: UpToDate, 2013. http://www.UpToDate.com.

Feng C, Teuber S, Gershwin ME, *et al*. Histamine (scombroid) fish poisoning: A comprehensive review. *Clin Rev Allerg Immunol* 2016;50:64.

JØrgensen EA, *et al*. Histamine and the regulation of body weight. *Neuroendocrinology* 2007;86:210.

Keet C. Recognition and management of food induced anaphylaxis. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:377.

McParlin C, *et al*. Treatments of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *JAMA* 2016;316:1392.

Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363:1544.

Panula P, *et al*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XC-VIII. Histamine receptors. *Pharmacol Rev* 2015;67:601.

Preuss H, *et al*. Constitutive activity and ligand selectivity of human, guinea pig, rat, and canine histamine H2 receptors. *J Pharmacol Exp Therap* 2007;321:983.

Rapanelli M, Pittenger C. Histamine and histamine receptors in Tourette syndrome and other neuropsychiatric conditions. *Neuropharmacology* 2016;106:85.

Schaefer P. Urticaria: Evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2011;83:1078.

Smits RA, Leurs R, DeEdech JP, *et al*. Major advances in the development of histamine H4 receptor ligands. *Drug Discov Today* 2009;14:745.

Theoharides TC, Valent P, Akin C, *et al*. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015;373:163.

Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ, *et al*. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: The search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:41.

Serotonina

Asghar MS, *et al*. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011;69:635.

Bajwa ZH, Sabahat A. Acute treatment of migraine in adults. Disponible en: UpToDate, 2013. http://www.UpToDate.com.

Barrenetxe J, Delagrange P, Martinez JA, *et al*. Physiologic and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem* 2004;60:61.

D'Amico JM, *et al*. Constitutively active 5-HT2/α1 receptors facilitate muscle spasms after human spinal cord injury. *J Neurophysiol* 2013;109:1473.

Elangbam CS. Drug-induced valvulopathy: An update. *Toxicol Path* 2010; 38:837.

Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician* 2008;54:988.

Jaspers L, *et al*. Efficacy and safety of flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:453.

Katus LE, Frucht SJ. Management of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:39.

Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med* 2010;363:63.

Porvasnik SL, *et al*. PRX-08066, a novel 5-hydroxytryptamine receptor 2B antagonist, reduces monocrotaline-induced pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 2010; 334:364.

Raymond JR, *et al*. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther* 2001;92:179.

Sack RL. Jet lag. *N Engl J Med* 2010;362:440.

Thompson AJ. Recent developments in 5-HT3 receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:100.

Wang C, *et al*. Structural basis for molecular recognition at serotonin receptors. *Science* 2013;340:610.

Alcaloides ergot: histórico

Fuller JG. *The Day of St. Anthony's Fire*. Macmillan; 1968; Signet; 1969. (Historical novel.)

Gabbai Dr, Lisbonne Dr, Pourquier Dr, *et al*. Ergot poisoning at Pont St. Esprit. *Br Med J* 1951;Sept 15:650.

Alcaloides ergot: farmacología

Dahlöf C, Van Den Brink A. Dihydroergotamine, ergotamine, methysergide and sumatriptan—Basic science in relation to migraine treatment. *Headache* 2012;52:707.

Dierckx RA, *et al*. Intraarterial sodium nitroprusside infusion in the treatment of severe ergotism. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:542.

Dildy GA. Postpartum hemorrhage: New management options. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:330.

Mantegani S, Brambilla E, Varasi M, *et al*. Ergoline derivatives: Receptor affinity and selectivity. *Farmaco* 1999;54:288.

Porter JK, Thompson FN Jr. Effects of fescue toxicosis on reproduction in livestock. *J Anim Sci* 1992;70:1594.

Obesidad

Adan RAH, *et al*. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:208.

Apovian CM, *et al*. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342.

Bloom SR, *et al*. The obesity epidemic. Pharmacological challenges. *Mol Interv* 2008;8:82.

Bray GA. Drug therapy of obesity. Disponible en: UpToDate, 2016.http://www.UpToDate.com.

Flegal KM *et al*. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284.

Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:254.

Khera R, *et al*. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424.

Pi-Sunyer X, *et al*. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liralutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11.

Skinner AC *et al*. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med* 2015;373:1307.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Estos pacientes demuestran síntomas y signos típicos causados por la histamina. Afortunadamente, ninguno de los pacientes en este episodio de intoxicación alimentaria tuvo edema laríngeo significativo o broncoespasmo. Ciertos tipos de pescado, si no se conservan adecuadamente, contienen grandes cantidades de histamina, debido a la conversión, por parte de bacterias que contaminan el tejido muscular, de histidina en histamina. Si se consume en cantidad suficiente, se puede absorber suficiente histamina para causar el cuadro clínico descrito. Este síndrome se denomina ***envenenamiento escombroide*** (la familia de peces *Scombridae* se asocia con mayor frecuencia a esta toxicidad). El tratamiento con dosis máximas de bloqueadores de histamina, especialmente bloqueadores H_1, suele ser suficiente para controlar los síntomas. Como ésta no es una reacción alérgica, no es necesaria la administración de adrenalina a menos que la hipotensión o la obstrucción de las vías respiratorias sea grave. (Véase Edlow JA. *The Deadly Dinner Party: And Other Medical Detective Stories.* Yale University Press; 2009.)

CAPÍTULO

17 Péptidos vasoactivos

Ian A. Reid, PhD

CASO DE ESTUDIO

Durante un control de rutina y en dos visitas de seguimiento, se encontró que un hombre de 45 años tenía la presión arterial alta (160-165/95-100 mm Hg). Su médico, inicialmente, le recetó hidroclorotiazida, un diurético que se usa comúnmente para tratar la hipertensión. La presión sanguínea se redujo con la hidroclorotiazida, pero se mantuvo en un nivel hipertensivo (145/95 mm Hg), por lo que el paciente fue remitido a la clínica de hipertensión de la universidad. Debido a que tenía concentración de aldosterona y actividad de renina plasmática elevadas, la hidroclorotiazida fue reemplazada por el enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. El enalapril bajó la presión sanguínea a niveles casi normotensos. Sin embargo, después de varias semanas con el enalapril, el paciente regresó quejándose de una tos persistente. Además, se detectaron algunos signos de angioedema. ¿Cómo disminuye el enalapril la presión arterial? ¿Por qué, ocasionalmente, causa tos y angioedema? ¿Qué otros fármacos podrían usarse para inhibir el sistema renina-angiotensina y disminuir la presión sanguínea, sin los efectos adversos del enalapril?

Los péptidos son utilizados por la mayoría de los tejidos para la comunicación de célula a célula. Como se señaló en los capítulos 6 y 21, desempeñan papeles importantes como transmisores en los sistemas nerviosos autonómico y central. Varios péptidos ejercen importantes efectos directos sobre los músculos vasculares y otros músculos lisos. Estos péptidos incluyen vasoconstrictores (**angiotensina II**, **vasopresina**, **endotelinas**, **neuropéptido Y** y **urotensina**) y vasodilatadores (**bradiquinina** y **quininas** relacionadas, **péptidos natriuréticos**, **péptido intestinal vasoactivo**, **sustancia P**, **neurotensina**, **péptido relacionado con el gen de calcitonina** y **adrenomedulina**).

Aunque estos péptidos, por lo general, se consideran individualmente, muchos pertenecen a familias cuyos miembros tienen similitudes en la estructura y función, y actúan sobre los mismos receptores o receptores relacionados. Los ejemplos son la sustancia P, que pertenece a la **familia de taquiquininas**, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la adrenomedulina (**familia de calcitonina**), el péptido intestinal vasoactivo (**familia de secretina-glucagón**) y el neuropéptido Y (**familia del neuropéptido Y**).

Muchos de estos péptidos se consideraron en un inicio como curiosidades fisiológicas, pero la investigación posterior mostró que ejercen un papel importante no sólo en la regulación fisiológica, sino también en una variedad de estados de enfermedad. Es más, se han sintetizado muchos medicamentos que alteran la biosíntesis o las acciones de los péptidos. En versiones anteriores de este capítulo, a menudo se hizo referencia a tales fármacos como "en estado de desarrollo" o como "prometedores". La versión presente indica que muchos están actualmente en uso clínico de rutina, para tratar enfermedades cardiovasculares y una amplia variedad de otros padecimientos.

ANGIOTENSINA

BIOSÍNTESIS DE ANGIOTENSINA

La vía para la formación y el metabolismo de la angiotensina II (ANG II, *angiotensin II*) se resume en la figura 17-1. Los pasos principales incluyen la escisión enzimática de la angiotensina I (ANG I, *angiotensin I*) a partir del angiotensinógeno por la renina, la conversión de ANG I a ANG II mediante la enzima convertidora y la degradación de la ANG II por varias peptidasas.

Renina

La renina es una enzima aspartil proteasa que cataliza específicamente la liberación hidrolítica del decapéptido ANG I del angiotensinógeno. Se sintetiza como una prepromolécula que primero se procesa a prorrenina y luego a renina activa por escisión de un prosegmento N-terminal de 43 aminoácidos. La renina activa es una glucoproteína consistente en 340 aminoácidos.

La renina activa en la circulación se origina en los riñones y desaparece por completo después de la nefrectomía. Dentro del riñón, la renina se sintetiza y almacena en el aparato yuxtaglomerular de la nefrona. Las células granulares especializadas llamadas células yuxtaglomerulares son el sitio de síntesis, almacenamiento

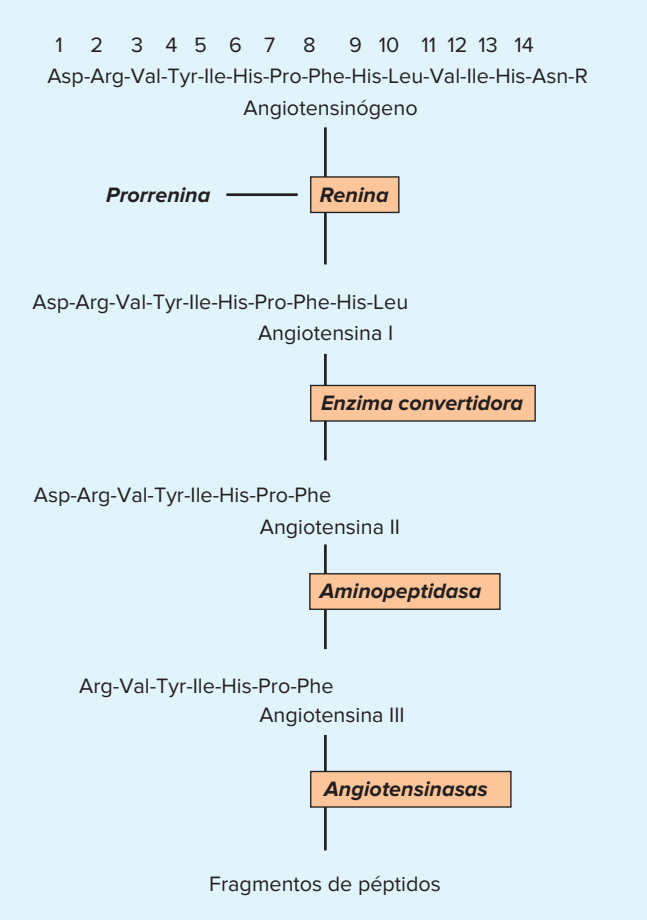


FIGURA 17-1 Química del sistema renina-angiotensina. Se muestra la secuencia de aminoácidos del amino terminal del angiotensinógeno humano. R denota el resto de la molécula de proteína. Consúltese el texto para conocer los pasos adicionales en la formación y el metabolismo de los péptidos angiotensínicos.

y liberación de la renina. La mácula densa es un segmento especializado de la nefrona que está estrechamente asociado con los componentes vasculares del aparato yuxtaglomerular. Los componentes vasculares y tubulares del aparato yuxtaglomerular, incluidas las células yuxtaglomerulares, están inervados por el sistema nervioso simpático.

La prorrenina está presente en la circulación a niveles más altos que los de la renina activa. Los niveles plasmáticos de la prorrenina disminuyen después de la nefrectomía, pero permanecen cantidades significativas. Se cree que la prorrenina restante se origina en los tejidos extrarrenales, incluida la glándula suprarrenal, los ovarios, los testículos, la placenta y la retina. La prorrenina plasmática puede ejercer acciones a través de un receptor de prorrenina único.

Control de la liberación de renina

La velocidad a la que los riñones liberan renina es el principal determinante de la actividad del sistema renina-angiotensina. La renina activa se libera por exocitosis inmediatamente después de la estimulación del aparato yuxtaglomerular. La prorrenina se libera de manera constitutiva, por lo general a un ritmo superior al de la renina activa, lo que explica el hecho de que la prorrenina puede constituir 80-90% de la renina total en la circulación. La importancia de la prorrenina circulante y su receptor único se discute al final de esta sección. La liberación activa de la renina está controlada por una variedad de factores, que incluyen la mácula densa, un receptor vascular renal, el sistema nervioso simpático y la ANG II.

A. Mácula densa

La liberación de la renina está controlada, en parte, por la mácula densa, una estructura que tiene una estrecha asociación anatómica con la arteriola aferente. El paso inicial implica la detección de alguna función de concentración de NaCl en, o entrega a, el túbulo distal, posiblemente por el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$. La mácula densa señala los cambios en la liberación de la renina por las células yuxtaglomerulares, de manera que existe una relación inversa entre la administración o concentración de NaCl y la liberación de renina. Los posibles candidatos para la transmisión de señales incluyen la prostaglandina E_2 (PGE_2, *prostaglandin* E_2) y el óxido nítrico, que estimulan la liberación de la renina, y la adenosina, que la inhibe. Debido a que la ingesta de sodio en la población general es alta, la secreción de la renina mediada por la mácula densa usualmente se encuentra en los niveles basales, aumentando sólo cuando disminuye la ingesta de sodio.

B. Barorreceptor renal

El barorreceptor vascular renal media una relación inversa entre la presión arterial renal y la liberación de renina. El mecanismo no se comprende por completo, pero parece que las células yuxtaglomerulares son sensibles al estiramiento y que el aumento del estiramiento produce una disminución de la liberación de la renina. La disminución puede ser consecuencia del influjo de calcio que, de manera paradójica, inhibe la liberación de renina. Los factores paracrinos PGE_2, el óxido nítrico y la adenosina también se han visto implicados en el control barorreceptor de la liberación de la renina. A presión sanguínea normal, la secreción de la renina mediada por los barorreceptores renales es baja; aumenta en los estados hipotensos.

C. Sistema nervioso simpático

La norepinefrina liberada de los nervios simpáticos renales estimula la liberación de la renina, indirectamente, mediante la activación adrenérgica α del barorreceptor renal y los mecanismos de la mácula densa, y, directamente, mediante una acción sobre las células yuxtaglomerulares. En los humanos, el efecto directo está mediado por los adrenorreceptores β_1. A través de este mecanismo, la activación refleja del sistema nervioso simpático por la hipotensión o la hipovolemia conduce a la activación del sistema renina-angiotensina.

D. Angiotensina

La ANG II inhibe la liberación de renina. La inhibición resulta del aumento de la presión sanguínea que actúa a través del barorreceptor renal y los mecanismos de la mácula densa, así como de una acción directa del péptido sobre las células yuxtaglomerulares. La inhibición directa está mediada por el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular y forma la base de un mecanismo de retroalimentación negativa de ciclo corto que controla la liberación de la renina. La interrupción de esta retroalimentación con medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina da como resultado la estimulación de la liberación de la renina.

E. Vías de señalización intracelular

La liberación de la renina por las células yuxtaglomerulares se controla mediante la interacción entre tres mensajeros intracelulares: cAMP, monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) y concentración de Ca^{2+} libre citosólica (figura 17-2). cAMP desempeña un papel importante; las maniobras que aumentan los niveles de cAMP, incluidas la activación de la adenilil ciclasa, la inhibición de las fosfodiesterasas de cAMP y la administración de análogos de cAMP, aumentan la liberación de la renina. En estudios experimentales, la deficiencia selectiva de $G_{s\alpha}$ en las células yuxtaglomerulares se asoció con una marcada reducción en la secreción de renina basal y en la respuesta a varios estímulos para la secreción de la renina.

Los aumentos en el Ca^{2+} intracelular pueden deberse al aumento de la entrada del Ca^{2+} extracelular o la movilización del Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares, mientras que los aumentos en los niveles de cGMP pueden ser el resultado de la activación de la guanilil ciclasa soluble o particulada. El Ca^{2+} y el cGMP parecen alterar la liberación de la renina indirectamente, sobre todo al cambiar los niveles de cAMP.

F. Alteración farmacológica de la liberación de la renina

La liberación de renina se ve alterada por una amplia variedad de agentes farmacológicos. Es estimulada por vasodilatadores (hidralazina, minoxidil, nitroprusiato), agonistas del adrenorreceptor β, antagonistas del adrenorreceptor α, inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., la teofilina, la milrinona, el rolipram) y la mayoría de los diuréticos y anestésicos. Esta estimulación puede explicarse por los mecanismos de control que acabamos de describir. Los medicamentos que inhiben la liberación de la renina se analizan a continuación.

Muchos de los péptidos revisados en este capítulo también alteran la liberación de la renina. La liberación es estimulada por la adrenomedulina, la bradiquinina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, y es inhibida por el péptido natriurético auricular, la endotelina, la sustancia P y la vasopresina.

Angiotensinógeno

El angiotensinógeno es el sustrato de proteína circulante a partir del cual la renina lo escinde en ANG I. Se sintetiza en el hígado. El angiotensinógeno humano es una glicoproteína con un peso molecular de aproximadamente 57 000. Los 14 aminoácidos en el extremo amino de la molécula se muestran en la figura 17-1. En los humanos, la concentración del angiotensinógeno en la circulación es menor que la K_m de la reacción renina-angiotensinógeno y, por tanto, es un factor determinante de la tasa de formación de la angiotensina. La producción del angiotensinógeno aumenta con los corticosteroides, los estrógenos, las hormonas tiroideas y la ANG II. Es elevada durante el embarazo y en mujeres que toman

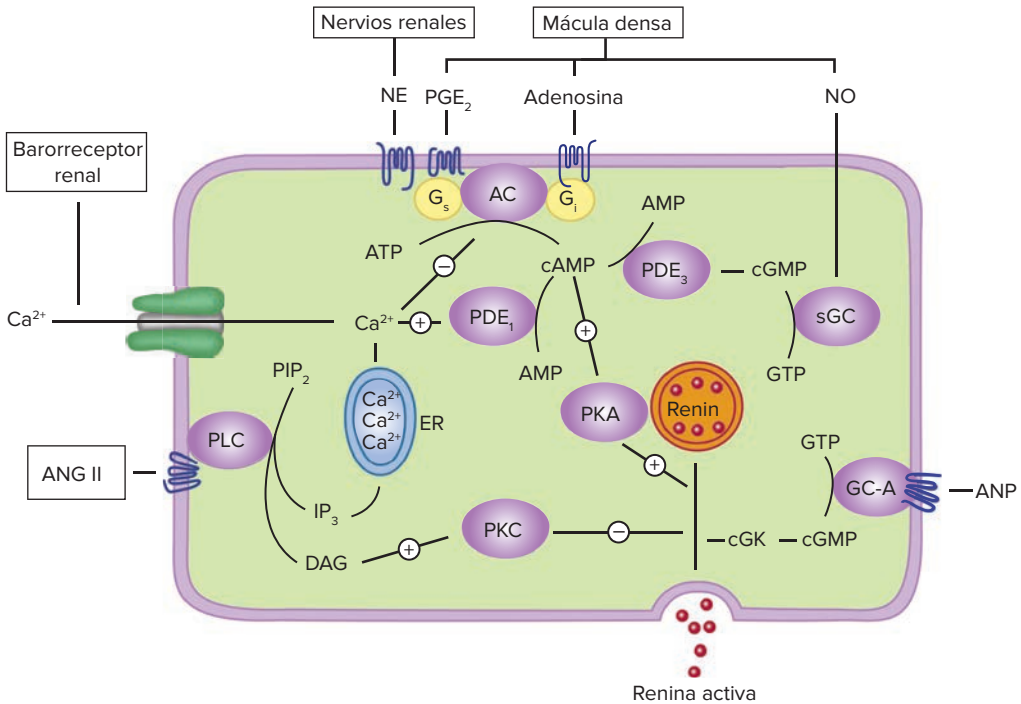


FIGURA 17-2 Principales contribuciones fisiológicas a la liberación de renina e integración propuesta con vías de señalización en la célula yuxtaglomerular. AC (*adenylyl cyclase*): adenilil ciclasa; ANG II (*angiotensin II*): angiotensina II; ANP (*atrial natriuretic peptide*): péptido natriurético auricular; cGK (*protein kinase G*): proteína cinasa G; DAG (*diacylglycerol*): diacilglicerol; ER (*endoplasmic reticulum*): retículo endoplásmico; GC-A (*particulate guanylyl cyclase*): guanilil ciclasa particulada; IP_3 (*inositol trisphosphate*): trifosfato de inositol; NE (*norepinephrine*): norepinefrina; NO (*nitric oxide*): óxido nítrico; PDE (*phosphodiesterase*): fosfodiesterasa; PKA (*protein kinase A*): proteína cinasa A; PLC (*phospholipase C*): fosfolipasa C; sGC (*soluble guanylyl cyclase*): guanilil ciclasa soluble. (Adaptada con autorización de Castrop H, *et al.* Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 2010;90:607.)

anticonceptivos orales que contienen estrógeno. Se cree que el aumento de la concentración plasmática del angiotensinógeno contribuye a la hipertensión que puede ocurrir en estas situaciones.

Angiotensina I

Aunque la ANG I contiene las secuencias peptídicas necesarias para todas las acciones del sistema renina-angiotensina, tiene poca o ninguna actividad biológica. En cambio, se debe convertir a ANG II por la enzima convertidora (figura 17-1). La ANG I también puede ser convertida por las aminopeptidasas plasmáticas o tisulares para formar [des-Asp^1]angiotensina I; esto a su vez se convierte en [des-Asp^1]angiotensina II (comúnmente conocida como angiotensina III) por la enzima convertidora.

Enzima convertidora (enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin-converting enzyme*], peptidil dipeptidasa, quininasa II)

La enzima convertidora es una dipeptidil carboxipeptidasa con dos sitios activos que cataliza la escisión de los dipéptidos desde el carboxilo terminal de ciertos péptidos. Sus sustratos más importantes son la ANG I, que se convierte en ANG II, y la bradiquinina, que la inactiva (véase "Quininas", más abajo). También segmenta las encefalinas y la sustancia P, pero la importancia fisiológica de estos efectos no se ha establecido. La acción de la enzima convertidora se previene mediante un penúltimo resto prolilo en el sustrato, y la ANG II, por tanto, no se hidroliza mediante la enzima convertidora. La enzima convertidora se distribuye ampliamente en el cuerpo. En la mayoría de los órganos, la enzima convertidora se localiza en la superficie luminal de las células endoteliales vasculares y, por consiguiente, está en estrecho contacto con la circulación.

Un homólogo de la enzima convertidora conocido como ACE2 se expresa, en gran medida, en las células endoteliales vasculares de los riñones, el corazón y los testículos. A diferencia de la enzima convertidora, la ACE2 tiene sólo un sitio activo y funciona como una carboxipeptidasa, en lugar de una dipeptidil carboxipeptidasa. Elimina un único aminoácido del C-terminal de la ANG I que forma ANG 1-9 (figura 17-3), el cual está inactivo, pero es convertido a ANG 1-7 por la ACE. La ACE2 también convierte la ANG II a ANG 1-7. La ANG 1-7 tiene actividad vasodilatadora, aparentemente mediada por el receptor acoplado a la proteína de unión a nucleótido de guanina heterotrimérico huérfano (receptor Mas). Esta vasodilatación puede servir para contrarrestar la actividad vasoconstrictora de la ANG II. La ACE2 también difiere de la ACE en que no hidroliza la bradiquinina y no se inhibe al convertir los inhibidores de la enzima (véase a continuación).

Angiotensinasa

La ANG II, que tiene una semivida plasmática de 15 a 60 segundos, se elimina de la circulación mediante una variedad de peptidasas denominadas en conjunto angiotensinasas. Se metaboliza durante el paso a través de la mayoría de los lechos vasculares (una excepción notable es el pulmón). La mayoría de los metabolitos de la ANG II son biológicamente inactivos, pero el producto inicial de la acción aminopeptidasa —[des-Asp^1]angiotensina II o angiotensina III— retiene algo de actividad biológica.

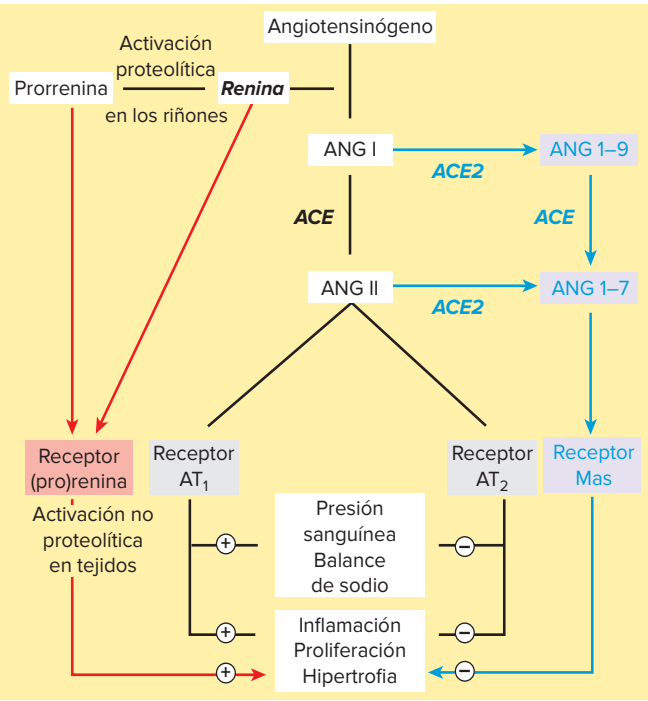


FIGURA 17-3 El sistema renina-angiotensina. Se muestra el sistema establecido (**negro**) y las vías descubiertas más recientemente que implican el receptor (pro)renina (**rojo**) y la ANG 1-7 (**azul**). (Adaptada con autorización de Castrop H, *et al.* Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 2010;90:607.)

ACCIONES DE LA ANGIOTENSINA II

La ANG II ejerce acciones importantes en el músculo liso vascular, la corteza suprarrenal, el riñón, el corazón y el cerebro, a través de los receptores que se describen a continuación. Mediante estas acciones, el sistema renina-angiotensina desempeña un papel clave en la regulación del equilibrio de líquidos y electrólitos, y la presión arterial. La actividad excesiva del sistema renina-angiotensina puede provocar hipertensión y trastornos de la homeostasis de líquidos y electrólitos.

Presión sanguínea

La ANG II es un potente agente presor, sobre una base molar, aproximadamente 40 veces más potente que la norepinefrina. La respuesta presora a la ANG II intravenosa es de inicio rápido (10-15 segundos) y se mantiene durante las infusiones a largo plazo. Un gran componente de la respuesta presora se debe a la contracción directa del músculo liso vascular, especialmente arteriolar. Sin embargo, en adición, la ANG II también puede aumentar la presión arterial a través de acciones en el cerebro y el sistema nervioso autonómico. La respuesta presora a la ANG II generalmente se acompaña de poca o ninguna bradicardia refleja, porque el péptido actúa de manera simultánea en el cerebro, para restablecer el control reflejo del barorreceptor de la frecuencia cardiaca a una presión más alta.

La ANG II también interactúa con el sistema nervioso autonómico. Estimula los ganglios autonómicos, aumenta la liberación de epinefrina y norepinefrina de la médula suprarrenal y, lo más importante, facilita la transmisión simpática mediante una acción en los terminales nerviosos adrenérgicos. El último efecto implica una mayor liberación y una menor recaptura de la norepinefrina. La ANG II también tiene una acción inotrópica positiva directa menos importante en el corazón.

Corteza suprarrenal y riñón

La ANG II actúa directamente sobre la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal para estimular la síntesis y liberación de aldosterona. A concentraciones más altas, la ANG II también estimula la síntesis de glucocorticoides. La ANG II actúa sobre el riñón para causar vasoconstricción renal, aumentar la reabsorción tubular proximal de sodio e inhibir la liberación de renina.

Sistema nervioso central

Además de sus efectos centrales sobre la presión arterial, la ANG II actúa sobre el sistema nervioso central para estimular el consumo de bebida (efecto dipsógeno) y aumentar la secreción de vasopresina y hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). La importancia fisiológica de estos efectos no se conoce.

Crecimiento celular

La ANG II es mitogénica para las células musculares vasculares y cardiacas, y puede contribuir al desarrollo de la hipertrofia cardiaca. También ejerce una variedad de efectos importantes sobre el endotelio vascular. De hecho, la hiperactividad del sistema renina-angiotensina se ha comprendido como uno de los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad vascular hipertensiva. Una considerable evidencia ahora indica que la inhibición del sistema renina-angiotensina (véase a continuación) ralentiza o previene los cambios morfológicos (remodelación) posteriores al infarto de miocardio que de otro modo conducirían a la insuficiencia cardiaca. La estimulación del crecimiento cardiaco y vascular por la ANG II está mediada por otras vías, probablemente tirosina cinasas receptoras y no receptoras, como la tirosina cinasa Jak2 de Janus, y por la transcripción incrementada de genes específicos (véase capítulo 2).

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Receptores de angiotensina

Los receptores de la ANG II están ampliamente distribuidos en el cuerpo. Al igual que los receptores para otras hormonas peptídicas, los receptores de la ANG II están acoplados a la proteína G y se localizan en la membrana plasmática de las células blanco, y esto permite el inicio rápido de varias acciones de la ANG II. Se han identificado dos subtipos distintos de receptores de la ANG II, denominados **AT1** y **AT2**. La ANG II se une por igual a ambos subtipos. La proporción relativa de los dos subtipos varía de un tejido a otro: los receptores AT_1 predominan en el músculo liso vascular. La mayoría de las acciones conocidas de la ANG II están mediadas por el receptor AT_1, un receptor acoplado a la proteína G_q. La unión de la ANG II a los receptores AT_1 en el músculo liso vascular da como resultado la activación de la fosfolipasa C y la generación de trifosfato de inositol y diacilglicerol (véase capítulo 2). Estos eventos, que ocurren en cuestión de segundos, producen una contracción del músculo liso.

El receptor AT_2 tiene una estructura y afinidad por la ANG II similar a las del receptor AT_1. Sin embargo, en contraste, la estimulación de los receptores AT_2 causa vasodilatación, que puede servir para contrarrestar la vasoconstricción resultante de la estimulación del receptor AT_1. La vasodilatación inducida por el receptor AT_2 parece ser dependiente del óxido nítrico y puede implicar la vía del receptor óxido nítrico-cGMP de la bradiquinina B_2. Los receptores AT_2 están presentes en alta densidad en todos los tejidos durante el desarrollo fetal, y pueden tener un papel importante en la regulación de la diferenciación celular y el desarrollo de los órganos, en virtud de su gran abundancia en los tejidos fetales mesenquimales. La expresión de AT_2 disminuye rápidamente a un nivel indetectable en muchos tejidos después del nacimiento, pero permanecen niveles bajos en el corazón, las glándulas suprarrenales, los riñones, el cerebro y los tejidos reproductores. La regulación ascendente se produce en algunos estados de enfermedad, incluida la insuficiencia cardiaca y el infarto de miocardio. En estudios con animales, se ha informado que la activación de los receptores AT_2 produce efectos antiinflamatorios, antiproliferativos, antihipertróficos, antifibróticos, proapoptóticos y vasodilatadores. Estos efectos podrían ayudar a contrarrestar las repercusiones perjudiciales del exceso de la ANG II mediado a través de los receptores AT_1, y de ese modo proteger contra la progresión del daño orgánico.

Receptores de prorrenina

Durante muchos años se consideró que la prorrenina era un precursor inactivo de la renina, sin receptor ni función propia, a pesar de sus altos niveles en la circulación. No obstante, se ha descrito un nuevo receptor. Este receptor se une tanto a la renina como a la prorrenina y, por tanto, se denomina receptor (pro)renina. Es una proteína de 350 aminoácidos expresada de forma ubicua con un único dominio transmembrana que une la prorrenina a un gran dominio extracelular N-terminal.

Cuando la prorrenina se une al receptor de la (pro)renina, la prorrenina experimenta un cambio conformacional y se vuelve enzimáticamente activa sin escisión del prosegmento. Esto se conoce como no proteolítico, para distinguirlo de la activación proteolítica con la eliminación del prosegmento que ocurre en el riñón. La unión de la prorrenina al receptor activa las vías de señalización intracelular que difieren según el tipo de célula. Por ejemplo, en las células mesangiales y del músculo liso vascular, la unión de la prorrenina activa la MAP cinasas y la expresión de las moléculas profibróticas. Por consiguiente, los niveles elevados de prorrenina (como ocurre, por ejemplo, en la diabetes mellitus) pueden tener efectos adversos a través de las vías dependientes e independientes de la angiotensina (figura 17-3).

Los inhibidores de la renina como el aliskiren (véase a continuación) no bloquean la señalización inducida por la (pro)renina. Sin embargo, se ha sintetizado un péptido sintético llamado péptido de la región del mango (HRP, *handle region peptide*), que consiste en la secuencia de aminoácidos correspondiente a la región "mango" del prosegmento de la prorrenina, y se ha demostrado que inhibe competitivamente la unión de la prorrenina al receptor de (pro)renina. Se ha informado que el HRP tiene efectos beneficiosos en los riñones de las ratas diabéticas. Se ha reportado que un antagonista del receptor (pro)renina putativo más reciente, PRO20, que corresponde a los primeros 20 aminoácidos del prosegmento de la prorrenina de ratón, reduce la presión sanguínea en un modelo animal de hipertensión.

Téngase en cuenta que la concentración de prorrenina que se requiere para activar los receptores de la (pro)renina es muy alta, mucho más alta que la que se produce bajo condiciones fisiológicas.

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

En vista de la importancia del sistema renina-angiotensina en la enfermedad cardiovascular, se han realizado esfuerzos considera-

bles para desarrollar fármacos que lo inhiban. Una amplia variedad de agentes que bloquean la formación o acción de la ANG II ya está disponible. Algunos de estos medicamentos bloquean la liberación de la renina, pero la mayoría inhibe la acción enzimática de la renina, inhibe la conversión de la ANG I a ANG II (**inhibidores de la ACE**) o bloquean los receptores de la angiotensina AT_1 (bloqueadores de los receptores de la angiotensina [**ARBs**, *angiotensin receptor blockers*]).

Fármacos que bloquean la liberación de la renina

Los medicamentos que bloquean el sistema nervioso simpático inhiben la liberación de la renina. Algunos ejemplos son el propranolol y otros fármacos bloqueadores de los receptores adrenérgicos β, que actúan bloqueando los receptores renales β implicados en el control simpático de la liberación de la renina.

Inhibidores de la renina

La escisión del angiotensinógeno por la renina (figuras 17-1 y 17-3) es la etapa limitante de la velocidad en la formación de la ANG II y, por tanto, representa un objetivo lógico para la inhibición del sistema renina-angiotensina. Varios inhibidores no peptídicos, de bajo peso molecular, activos por la vía oral están disponibles. El **aliskiren** fue el primer inhibidor de la renina no peptídico aprobado para el tratamiento de la hipertensión. En sujetos sanos, el aliskiren produce reducciones dependientes de la dosis en la actividad de la renina plasmática y en las concentraciones plasmáticas de la ANG I, la ANG II y la aldosterona. En pacientes con hipertensión, algunos de los cuales tienen niveles elevados de renina en el plasma, el aliskiren suprime la actividad de la renina plasmática y causa reducciones relacionadas con dosis de la presión sanguínea similares a las producidas por los inhibidores de la ACE y los ARB (véase a continuación). La seguridad y tolerabilidad del aliskiren son comparables a las de los ARB. De modo que la inhibición de la renina se ha convertido en un tratamiento establecido para la hipertensión. El aliskiren está contraindicado en el embarazo.

La inhibición del sistema renina-angiotensina con los inhibidores de la ACE o los ARB puede ser incompleta, debido a que los fármacos interrumpen la acción de retroalimentación negativa de la ANG II sobre la liberación de la renina y, de ese modo, aumentan la actividad de la renina plasmática. Otros fármacos antihipertensivos, fundamentalmente la hidroclorotiazida y otros diuréticos, también aumentan la actividad de la renina plasmática. El aliskiren no sólo disminuye la actividad de la renina plasmática inicial en sujetos hipertensos, sino que también elimina el aumento producido por los inhibidores de la ACE, los ARB y los diuréticos, mejorando así sus efectos antihipertensivos. Por esta razón, el aliskiren se ha usado en combinación con un inhibidor de la ACE o el ARB. Sin embargo, tal bloqueo dual puede no producir un beneficio clínico significativo y estar asociado con efectos adversos.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los inhibidores de la ACE oralmente activos están dirigidos contra el sitio activo de la ACE y ahora se usan ampliamente. El **captopril** y el **enalapril** son ejemplos de los muchos inhibidores de la ACE que están disponibles. Estos medicamentos difieren en su estructura y farmacocinética, pero son intercambiables en el uso clínico. Los inhibidores de la ACE disminuyen la resistencia vascular sistémica sin aumentar la frecuencia cardiaca y promueven la natriuresis. Como se describe en los capítulos 11 y 13, son eficaces en el tratamiento de la hipertensión, disminuyen la morbilidad y la mortalidad en la insuficiencia cardiaca, así como la disfunción ventricular izquierda después del infarto de miocardio, y retrasan la progresión de la nefropatía diabética.

Los inhibidores de la ACE no sólo bloquean la conversión de la ANG I a ANG II, sino que también inhiben la degradación de otras sustancias, entre ellas la bradiquinina, la sustancia P y las encefalinas. La acción de los inhibidores de la ACE para inhibir el metabolismo de la bradiquinina contribuye de modo significativo a su acción hipotensora (véase figura 11-5); en efecto, se ha propuesto que el aumento de los niveles de bradiquinina es más importante que la disminución de los niveles de la ANG II. La bradiquinina es, al parecer, responsable de algunos efectos secundarios adversos, como tos y angioedema. Estos medicamentos están contraindicados en el embarazo, porque causan daño renal en el feto.

Bloqueadores del receptor de angiotensina

Los bloqueadores del receptor de la ANG II se utilizan ampliamente en la actualidad. El **losartán**, **valsartán** y muchos otros son antagonistas competitivos, potentes y activos por la vía oral, de los receptores AT_1 de la angiotensina. La eficacia de estos medicamentos en la hipertensión es similar a la de los inhibidores de la ACE, pero se asocian con una menor incidencia de tos. Al igual que los inhibidores de la ACE, los ARB reducen la progresión de la nefropatía diabética y se ha informado que el valsartán reduce la incidencia de diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa. Los antagonistas también son efectivos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y proporcionan una alternativa útil cuando los inhibidores de la ACE no son bien tolerados. Los ARB generalmente se toleran bien, pero no deben utilizarse en pacientes con enfermedad renal no diabética o durante el embarazo. Además, algunos ARB pueden causar un síndrome conocido como enteropatía tipo esprue.

El síndrome de Marfan es un trastorno del tejido conectivo asociado con la enfermedad aórtica y otras anomalías que implican un aumento de la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor-β*). Dado que la ANG II aumenta los niveles de TGF-β, se razonó que el bloqueo del sistema renina-angiotensina podría ser beneficioso en el síndrome de Marfan. Los estudios clínicos indican que el ARB losartán puede ser tan efectivo como el atenolol, el tratamiento estándar para este síndrome.

Los ARB actualmente disponibles son selectivos para el receptor AT_1. Dado que el tratamiento prolongado con los medicamentos desinhibe la liberación de la renina y aumenta los niveles circulantes de la ANG II, puede haber un incremento de la estimulación de los receptores AT_2. Esto puede ser significativo en vista de la evidencia señalada con anterioridad de que la activación del receptor AT_2 causa vasodilatación y otros efectos beneficiosos. De hecho, se ha demostrado que un agonista de AT_2 selectivo, oralmente activo, el **compuesto 21** (C21, *compound 21*) produce varios efectos beneficiosos en modelos animales de la enfermedad cardiovascular. El fármaco está en desarrollo clínico y puede representar el primero de una nueva clase de medicamentos cardiovasculares.

Los beneficios clínicos de los ARB son similares a los de la renina y los inhibidores de la ACE, y no está claro si alguno tiene ventajas significativas sobre los otros.

Resumen: sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina es un importante sistema de control involucrado en la regulación de la presión arterial, el equilibrio de

líquidos y electrólitos y otras funciones. La hiperactividad de este sistema se ha visto involucrada en la hipertensión, la insuficiencia cardiaca y otras enfermedades. Los medicamentos que bloquean la formación o las acciones de la ANG II se usan ampliamente en el tratamiento de estas enfermedades.

Observaciones más recientes sugieren que el sistema es aún más complejo de lo que en un principio se había previsto. En particular, hay evidencia de los roles de la ANG 1-7, posiblemente actuando a través del receptor Mas, y del receptor (pro)renina, que puede actuar a través de las vías independientes de la angiotensina. Sin embargo, la importancia de estos hallazgos queda por definir.

QUININAS

BIOSÍNTESIS DE LAS QUININAS

Las quininas son potentes péptidos vasodilatadores formados enzimáticamente por la acción de enzimas conocidas como calicreínas que actúan sobre sustratos proteicos llamados quininógenos. El sistema de calicreína-quinina tiene varias características en común con el sistema renina-angiotensina.

Calicreínas

Las calicreínas son serinas proteasas presentes en el plasma (calicreína plasmática) y en varios órganos (calicreína tisular), incluidos los riñones, el páncreas, el intestino, las glándulas sudoríparas y las glándulas salivales. Los dos grupos se secretan como zimógenos y se activan por escisión proteolítica. La precalicreína plasmática se activa mediante el factor de coagulación sanguínea XII activado (FXIIa, *activated blood coagulation factor XII*). Los dos grupos difieren en su estructura génica, peso molecular, especificidad del sustrato y quinina producida. Las calicreínas pueden convertir la prorrenina en renina activa, pero se desconoce el significado fisiológico de esta acción.

Quininógenos

Los quininógenos, —sustratos de las calicreínas y precursores de las quininas— están presentes en el plasma, la linfa y el líquido intersticial. Dos quininógenos están presentes en el plasma: una forma de bajo peso molecular (quininógeno LMW) y una forma de alto peso molecular (quininógeno HMW). Las dos formas resultan del empalme diferencial del gen quininógeno para generar proteínas que difieren en el extremo C-terminal. Alrededor de 15-20% del quininógeno plasmático total está en la forma HMW. Se cree que el quininógeno LMW cruza las paredes capilares y sirve como sustrato para las calicreínas tisulares, mientras que el quininógeno HMW está confinado al torrente sanguíneo y sirve como sustrato para la calicreína plasmática.

FORMACIÓN Y METABOLISMO DE LAS QUININAS

La vía para la formación y el metabolismo de las quininas se muestra en la figura 17-4. Las dos principales quininas en humanos son la **bradiquinina** y la **Lys-bradiquinina** o **calidina**. La bradiquinina se libera del quininógeno HMW por la calicreína plasmática, mientras que la calidina se libera del quininógeno LMW por la calicreína tisular. La calidina se puede convertir en bradiquinina por una arginina aminopeptidasa. Las dos quininas están presentes en el plasma y la orina. La bradiquinina es la quinina predominante en

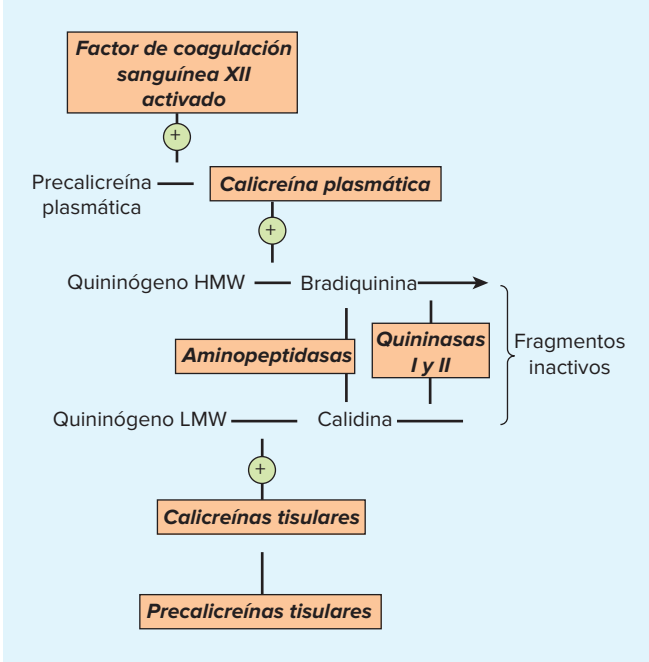


FIGURA 17-4 El sistema calicreína-quinina. La quininasa II es idéntica a la enzima convertidora peptidil dipeptidasa (ACE).

plasma, mientras que la Lys-bradiquinina es la forma urinaria principal.

Las quininas se metabolizan de manera rápida (vida media <15 segundos) mediante exopeptidasas o endopeptidasas no específicas, por lo común denominadas quininasas. Se han caracterizado dos quininasas plasmáticas. La quininasa I, aparentemente sintetizada en el hígado, es una carboxipeptidasa que libera el residuo de arginina carboxilo terminal. La quininasa II está presente en células endoteliales vasculares y del plasma en todo el cuerpo. Es idéntica a la enzima convertidora de angiotensina (ACE, peptidil dipeptidasa), discutida antes. La quininasa II inactiva las quininas mediante la escisión del dipéptido carboxilo terminal fenilalanil-arginina. Al igual que la angiotensina I, la bradiquinina se hidroliza casi por completo durante un único tránsito a través del lecho vascular pulmonar.

EFECTOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS DE LAS QUININAS

Efectos sobre el sistema cardiovascular

Las quininas producen dilatación arteriolar marcada en varios lechos vasculares, incluidos el corazón, el músculo esquelético, el riñón, el hígado y el intestino. En este sentido, las quininas son, aproximadamente, 10 veces más potentes en una base molar que la histamina. La vasodilatación puede ser el resultado de un efecto inhibidor directo de las quininas en el músculo liso arteriolar o puede estar mediada por la liberación de óxido nítrico o prostaglandinas vasodilatadoras como PGE_2 y PGI_2. Por el contrario, el efecto predominante de las quininas sobre las venas es la contracción; de nuevo, esto puede ser consecuencia de la estimulación directa del músculo liso venoso o de la liberación de las prostaglandinas venoconstrictoras como la $PGF_{2\alpha}$. Las quininas también producen la contracción de la mayor parte del músculo liso visceral.

Cuando se inyectan por vía intravenosa, las quininas producen una caída rápida, pero breve, en la presión sanguínea, que se debe a su acción vasodilatadora arteriolar. Las infusiones intravenosas del péptido no producen una disminución sostenida de la presión sanguínea; la hipotensión prolongada sólo puede producirse aumentando progresivamente la velocidad de la infusión. La reversibilidad rápida de la respuesta hipotensora a las quininas se debe, sobre todo, a los aumentos reflejos en la frecuencia cardiaca, la contractilidad miocárdica y el gasto cardiaco. En algunas especies, la bradiquinina produce un cambio bifásico en la presión arterial, una respuesta hipotensora inicial seguida de un aumento por encima del nivel de preinyección. El aumento de la presión sanguínea puede deberse a una activación refleja del sistema nervioso simpático, pero, bajo ciertas condiciones, la bradiquinina puede liberar directamente las catecolaminas de la médula suprarrenal y estimular los ganglios simpáticos. La bradiquinina también aumenta la presión arterial cuando se inyecta en el sistema nervioso central, pero la importancia fisiológica de este efecto no está clara, ya que es poco probable que las quininas crucen la barrera hematoencefálica. (Téngase en cuenta, no obstante, que la bradiquinina puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para algunas otras sustancias.) Las quininas no tienen un efecto consistente en las terminaciones nerviosas simpáticas o parasimpáticas.

La dilatación arteriolar producida por las quininas provoca un aumento de la presión y el flujo en el lecho capilar, lo que favorece la salida de líquido de la sangre a los tejidos. Este efecto puede verse facilitado por el aumento de la permeabilidad capilar resultante de la contracción de las células endoteliales y el ensanchamiento de las uniones intercelulares, así como por el aumento de la presión venosa secundaria a la constricción de las venas. Como resultado de estos cambios, el agua y los solutos pasan de la sangre al líquido extracelular, aumenta el flujo linfático y puede producirse edema.

El papel que desempeñan las quininas endógenas en la regulación de la presión arterial no está claro. No parecen participar en el control de la presión arterial en condiciones de reposo, pero pueden tener algún rol en la hipotensión posterior al ejercicio.

Efectos sobre las glándulas endocrinas y exocrinas

Como se señaló anteriormente, las precalicreínas y las calicreínas están presentes en varias glándulas, como el páncreas, el riñón, el intestino, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas, y pueden liberarse en los fluidos secretores de estas glándulas. La función de las enzimas en estos tejidos no se conoce. Dado que las quininas tienen efectos tan marcados sobre el músculo liso, pueden modular el tono de los conductos salinos y pancreáticos, ayudar a regular la motilidad gastrointestinal y actuar como moduladores locales del flujo sanguíneo. Las quininas también influyen en el transporte transepitelial del agua, los electrólitos, la glucosa y los aminoácidos, y pueden regular el transporte de estas sustancias en el tracto gastrointestinal y el riñón. Finalmente, las calicreínas pueden desempeñar un papel en la activación fisiológica de ciertas prohormonas, incluidas la proinsulina y la prorrenina.

Papel en la inflamación y el dolor

Hace tiempo que se sabe que la bradiquinina produce los cuatro síntomas clásicos de la inflamación: rubor, calor local, tumefacción y dolor. Las quininas se generan rápidamente después de la lesión del tejido y tienen un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de estos procesos inflamatorios.

Las quininas son sustancias potentes que producen dolor cuando se aplican a una ampolla adjunta o se inyectan intradérmicamente. Provocan dolor por estimulación aferente nociceptiva en la piel y las vísceras.

Papel en el angioedema hereditario

El angioedema hereditario es un trastorno autosómico dominante raro que resulta de la deficiencia o disfunción del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH, *C1 esterase inhibitor*), un importante inhibidor de las proteasas del complemento, la coagulación y los sistemas de calicreína-quinina. La deficiencia de C1-INH produce la activación de la calicreína y una mayor formación de bradiquinina, que, al aumentar la permeabilidad vascular y otras acciones, causa episodios recurrentes de angioedema de las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal, las extremidades y los genitales. El angioedema hereditario se puede tratar con medicamentos que inhiben la formación o las acciones de la bradiquinina (véase a continuación).

Otros efectos

Existe evidencia de que la bradiquinina puede tener un papel beneficioso y protector en ciertas enfermedades cardiovasculares y en la lesión cerebral inducida por accidente cerebrovascular isquémico. Por otro lado, se le ha involucrado en el cáncer y algunas enfermedades del sistema nervioso central.

RECEPTORES DE QUININA Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Las acciones biológicas de las quininas están mediadas por receptores específicos ubicados en las membranas de los tejidos blanco. Se han definido dos tipos de receptores de quinina, denominados B_1 y B_2, sobre la base de los órdenes de rango de las potencias agonistas; ambos son receptores acoplados a la proteína G. (Téngase en cuenta que B aquí representa bradiquinina, no adrenorreceptor β.) La bradiquinina muestra la mayor afinidad en la mayoría de los sistemas de los receptores B_2, seguida de Lys-bradiquinina. Una excepción es el receptor B_2 que media la contracción del músculo liso venoso; éste parece ser más sensible a la Lys-bradiquinina. La evidencia reciente sugiere que existen dos subtipos de receptores B_2, los cuales han sido denominados B_{2A} y B_{2B}.

Los receptores B_1 parecen tener una distribución muy limitada en los tejidos de los mamíferos y tienen pocos roles funcionales conocidos. Los estudios con ratones *knockout* que carecen de receptores B_1 funcionales sugieren que estos receptores participan en la respuesta inflamatoria y que también pueden ser importantes en los efectos de la cinética de larga duración, como la síntesis de colágeno y la multiplicación celular. Por el contrario, los receptores B_2 tienen una amplia distribución que es consistente con la multitud de efectos biológicos que están mediados por este tipo de receptores. La unión del agonista a los receptores B_2 pone en movimiento múltiples eventos de transducción de señales, que incluyen la movilización del calcio, el transporte de cloruro, la formación de óxido nítrico y la activación de la fosfolipasa C, la fosfolipasa A_2 y la adenilil ciclasa.

FÁRMACOS QUE AFECTAN AL SISTEMA CALICREÍNA-QUININA

Hay medicamentos disponibles que modifican la actividad del sistema calicreína-quinina. Se han realizado considerables esfuerzos para desarrollar antagonistas del receptor de quinina, ya que tales

fármacos tienen un potencial terapéutico considerable como agentes antiinflamatorios y antinociceptivos. Los antagonistas competitivos de los receptores B_1 y B_2 están disponibles para su uso en la investigación. Ejemplos de antagonistas del receptor B_1 son los péptidos [Leu^8-des-Arg^9]bradiquinina y Lys[Leu^8-des-Arg^9]bradiquinina. Los primeros antagonistas del receptor B_2 que se descubrieron fueron también derivados peptídicos de la bradiquinina. Estos antagonistas de primera generación se usaron ampliamente en estudios en animales sobre la farmacología del receptor de la quinina. Sin embargo, su semivida es corta y están casi inactivos en el receptor B_2 humano.

El **icatibant** es un antagonista del receptor B_2 de segunda generación. Es un decapéptido con una afinidad por el receptor B_2 similar a la de la bradiquinina y se absorbe rápidamente después de la administración subcutánea. El icatibant ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del angioedema hereditario. También puede ser útil en otras condiciones, entre las cuales se incluye angioedema inducido por fármacos, enfermedad de las vías respiratorias, lesión térmica, ascitis y pancreatitis.

Se ha desarrollado una tercera generación de antagonistas del receptor B_2; los ejemplos son **FR 173657**, **FR 172357** y **NPC 18884**. Estos antagonistas bloquean los receptores B_2 tanto humanos como animales y son activos por vía oral. Se ha informado que inhiben la broncoconstricción inducida por bradiquinina en cobayas, la inflamación inducida por carragenina en ratas y la nocicepción inducida por capsaicina en ratones. Estos antagonistas son prometedores para el tratamiento del dolor inflamatorio en humanos.

El S**SR240612** es un antagonista selectivo nuevo, potente y oralmente activo de los receptores B_1 en los humanos y en varias especies de animales. Reduce la obesidad en ratas diabéticas, tiene actividades analgésicas y antiinflamatorias en ratones y ratas, y actualmente se encuentra en desarrollo preclínico para el tratamiento del dolor neurogénico e inflamatorio.

La síntesis de las quininas puede inhibirse con la **aprotinina** inhibidora de la calicreína. La síntesis de la quinina también puede ser inhibida por dos preparaciones de plasma humano C1-INH, **cinriza** y **berinert**, y éstas se usan para la profilaxis intravenosa o el tratamiento del angioedema hereditario. La **ecalantida**, un inhibidor de la calicreína plasmática recombinante desarrollado más recientemente, también es efectivo. Es más potente y selectivo que C1-INH y puede administrarse por inyección subcutánea.

Las acciones de las quininas mediadas por la generación de prostaglandinas pueden bloquearse de manera no específica con inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, como el ácido acetilsalicílico. Por el contrario, las acciones de las quininas se pueden mejorar con inhibidores de la ACE, que bloquean la degradación de los péptidos. De hecho, como se indicó con anterioridad, la inhibición del metabolismo de la bradiquinina por los inhibidores de la ACE contribuye de modo significativo a su acción antihipertensiva.

Los agonistas B_2 selectivos están bajo estudio y se ha demostrado que son eficaces en algunos modelos animales de enfermedad cardiovascular humana. Estos medicamentos tienen potencial para el tratamiento de la hipertensión, la hipertrofia del miocardio y otras enfermedades.

VASOPRESINA

La vasopresina (**arginina vasopresina, AVP** [*arginine vasopressin*]; **hormona antidiurética, ADH** [*antidiuretic hormone*]) desempeña un papel importante en el control a largo plazo de la presión arterial, mediante su acción sobre el riñón para aumentar la reabsorción del agua. Este y otros aspectos de la fisiología de la AVP se analizan en los capítulos 15 y 37, por lo que no serán revisados aquí.

La AVP también cumple un papel importante en la regulación de la presión arterial por su acción vasoconstrictora. Los ratones mutantes que carecen del gen para el receptor V_{1a} (véase a continuación) muestran una presión sanguínea significativamente más baja en comparación con los ratones del control. La AVP aumenta la resistencia periférica total cuando se infunde en dosis menores que las requeridas para producir la concentración máxima de orina. A estas dosis normalmente no se eleva la presión arterial, debido a que la actividad vasopresora del péptido está amortiguada por una disminución refleja en el gasto cardiaco. Cuando se elimina la influencia de este reflejo, por ejemplo, en estado de choque, la sensibilidad del presor a AVP aumenta considerablemente. La sensibilidad del presor a AVP también se mejora en pacientes con hipotensión ortostática idiopática. Las dosis más altas de AVP aumentan la presión arterial, incluso cuando los reflejos barorreceptores están intactos.

RECEPTORES DE VASOPRESINA, AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

Se han identificado tres subtipos de receptores de la AVP; todos se acoplan a la proteína G. Los receptores V_{1a} median la acción vasoconstrictora de AVP; los receptores V_{1b} median la liberación de ACTH por los corticotropos hipofisarios, y los receptores V_2 median en la acción antidiurética. Los efectos de V_{1a} están mediados por la activación de la G_q de la fosfolipasa C, la formación del trifosfato de inositol y el aumento de la concentración de calcio intracelular. Los efectos de V_2 están mediados por la activación de G_s de la adenilil ciclasa.

Se han sintetizado análogos de AVP selectivos para la actividad vasoconstrictora o antidiurética. El primer agonista vasoconstrictor específico V_1 que se sintetizó fue [Phe^2, Ile^3, Orn^8]vasotocina. [Phe^2, Ile^8, Hgn^4, Orn (i-Pr)^8]vasopresina, o **selepresina**, es el agonista más reciente del receptor V_{1a} selectivo de acción corta. Los análogos antidiuréticos selectivos de V_2 incluyen 1-deamino[D-Arg^8]arginina vasopresina (dDAVP) y 1-deamino[Val^4, D-Arg^8]arginina vasopresina (dVDAVP).

La AVP, a menudo en combinación con la norepinefrina, ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de estados de choque vasodilatador y séptico, al menos en parte debido a su actividad agonista V_{1a}. La **terlipresina** (triglicil lisina vasopresina), un análogo de la vasopresina sintética que se convierte en lisina vasopresina en el cuerpo, también es efectiva. Sin embargo, la AVP y la terlipresina también estimulan los receptores V_2 renales, y esto puede tener efectos no deseados. Por tanto, el interés se ha centrado en el uso de la selepresina en el choque séptico. Dos ensayos de fase 2 están en progreso y los resultados preliminares son positivos.

Los antagonistas de la acción vasoconstrictora de la AVP también están disponibles. El antagonista peptídico d(CH2)$_5$[Tyr(Me)^2] AVP también tiene actividad antioxitócica pero no antagoniza la acción antidiurética de la AVP. Un antagonista relacionado d(CH2)$_5$[Tyr(Me)^2 Dab^5]AVP carece de antagonismo de oxitocina, pero tiene menos actividad antiV_1. Se han desarrollado antagonistas del receptor V_{1a} oralmente activos, no péptidos, de los cuales son ejemplos el **relcovaptan** y el **SRX251**.

Los antagonistas de V_{1a} han sido particularmente útiles para revelar el importante papel que desempeña la AVP en la regulación de la presión arterial, en situaciones como la deshidratación y la

hemorragia. Tienen potencial como agentes terapéuticos para el tratamiento de condiciones tan diversas como la enfermedad de Raynaud, la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, el edema cerebral, la cinetosis, el cáncer, el trabajo de parto prematuro y el control de la ira. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han centrado en la insuficiencia cardiaca; se han obtenido resultados prometedores con antagonistas de V_2, como el **tolvaptán**, que, sin embargo, está aprobado actualmente sólo para uso en la hiponatremia. Los antagonistas de V_{1a} también tienen potencial, y el **conivaptán** (YM087), un fármaco con actividad antagonista tanto de V_{1a} como de V_2, también se ha aprobado para el tratamiento de la hiponatremia (véase capítulo 15).

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Síntesis y estructura

Las aurículas y otros tejidos de los mamíferos contienen una familia de péptidos con propiedades natriuréticas, diuréticas y vasorrelajantes, entre otras. La familia incluye el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) y el péptido natriurético de tipo C (CNP, *C-type natriuretic peptide*). Los péptidos comparten un anillo disulfuro común de 17 aminoácidos con terminales C y N variables. Un cuarto péptido, urodilatina, tiene la misma estructura que el ANP, con una extensión de cuatro aminoácidos en el N-terminal. Los efectos renales de estos péptidos se discuten en el capítulo 15.

El ANP se deriva del extremo carboxilo terminal de un precursor común denominado preproANP. El ANP se sintetiza principalmente en las células auriculares cardiacas, pero también se sintetiza en el miocardio ventricular, en las neuronas del sistema nervioso central y periférico, y en los pulmones.

El estímulo más importante para la liberación del ANP desde el corazón es el estiramiento auricular a través de los canales de iones mecanosensibles. La liberación del ANP también se ve incrementada por la expansión del volumen, el cambio de la posición de pie a la posición supina y el ejercicio. La liberación del ANP también se puede aumentar mediante estimulación simpática a través de adrenorreceptores α_{1A}, endotelinas a través del subtipo de receptor ET_A (véase a continuación), glucocorticoides y AVP. La concentración plasmática de ANP aumenta en varios estados patológicos, que incluyen la insuficiencia cardiaca, el aldosteronismo primario, la insuficiencia renal crónica y el síndrome de secreción de ADH inapropiada.

La administración del ANP aumenta la excreción de sodio y el flujo de la orina. La natriuresis inducida por el ANP se debe tanto a un aumento en la tasa de filtración glomerular como a una disminución en la reabsorción tubular proximal de sodio. El ANP también inhibe la liberación de la renina, la aldosterona y el AVP; estos cambios también pueden aumentar la excreción de sodio y agua. Finalmente, el ANP causa vasodilatación y disminuye la presión arterial. La supresión de la producción de ANP o el bloqueo de su acción deteriora la respuesta natriurética a la expansión del volumen y aumenta la presión sanguínea.

Al igual que el ANP, el BNP se sintetiza en esencia en el corazón. También como el ANP, la liberación del BNP parece estar relacionado con el volumen; de hecho, los dos péptidos se pueden cosecretar. El BNP exhibe actividades natriuréticas, diuréticas e hipotensoras similares a las del ANP, pero circula a una concentración menor.

El CNP se localiza predominantemente en el sistema nervioso central, pero también está presente en otros tejidos, incluidos el endotelio vascular, los riñones y el intestino. No se ha encontrado en concentraciones significativas en la circulación. El CNP tiene menos actividad natriurética y diurética que el ANP y el BNP, pero es un potente vasodilatador y puede desempeñar un papel en la regulación de la resistencia periférica.

La urodilatina se sintetiza en los túbulos distales de los riñones mediante el procesamiento alternativo del precursor del ANP. Produce natriuresis y diuresis potentes, y, por tanto, funciona como un regulador paracrino de la excreción de sodio y agua. También relaja el músculo liso vascular.

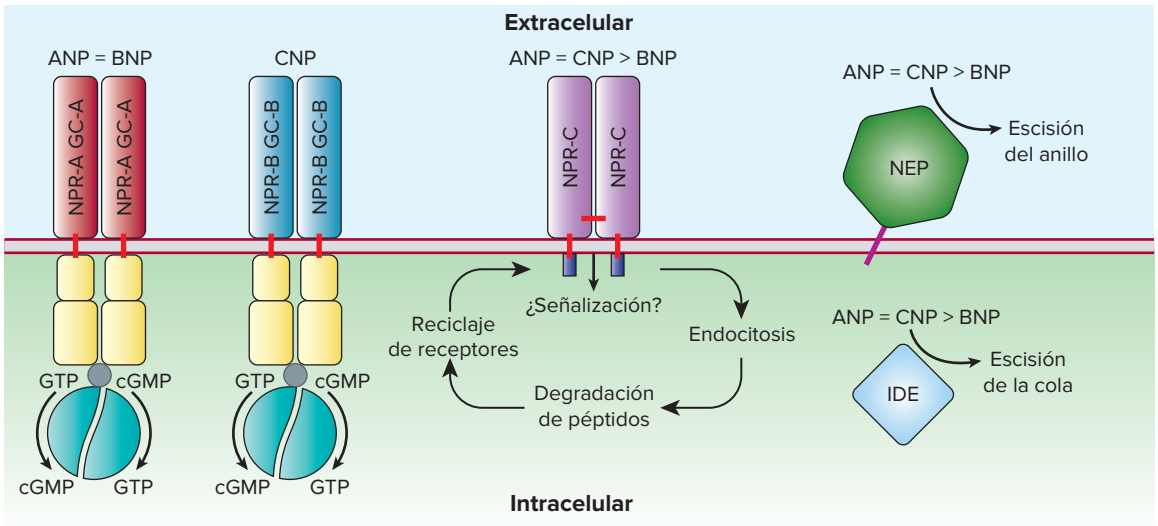


FIGURA 17-5 Receptores de hormonas natriuréticas, señalización intracelular y procesos de degradación. GC-A (*guanylate cyclase type A*): guanilato ciclasa tipo A; GC-B (*guanylate cyclase type B*): guanilato ciclasa tipo B; IDE (*insulin degrading enzyme*): enzima degradante de la insulina; NEP (*neprilysin*): neprilisina. (Adaptada de Volpe M, *et al.* The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci* (*Lond*) 2016;130:57.)

Farmacodinámica y farmacocinética

Las acciones biológicas de los péptidos natriuréticos están mediadas por la asociación con receptores específicos de alta afinidad ubicados en la superficie de las células blanco (figura 17-5). Se han identificado tres subtipos de receptores denominados **NPR-A** (ANP-A), **NPR-B** (ANP-B) y **NPR-C** (ANP-C). Los receptores NPR-A y NPR-B contienen guanilil ciclasa en sus dominios intracelulares. Los ligandos primarios del receptor NPR-A son el ANP y el BNP. El receptor NPR-B es similar en estructura al receptor ANP-A, pero su ligando primario parece ser el CNP. El receptor NPR-C se puede acoplar a la adenilil ciclasa o a la fosfolipasa C; se une a los tres péptidos natriuréticos y funciona como un receptor de eliminación.

Los péptidos natriuréticos tienen una corta semivida en la circulación. Se metabolizan en los riñones, el hígado y los pulmones mediante la endopeptidasa neutra NEP 24.11 (**neprilisina**). La inhibición de esta endopeptidasa causa aumentos en los niveles circulantes de los péptidos natriuréticos, natriuresis y diuresis. Los péptidos también se eliminan de la circulación uniéndose a receptores ANP-C en el endotelio vascular. Este receptor se une a los péptidos natriuréticos con la misma afinidad. El receptor y el péptido unido se internalizan, el péptido se degrada enzimáticamente y el receptor se devuelve a la superficie de la célula. Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen niveles plasmáticos elevados del ANP y del BNP; este último ha emergido como un marcador de diagnóstico y pronóstico en esta condición.

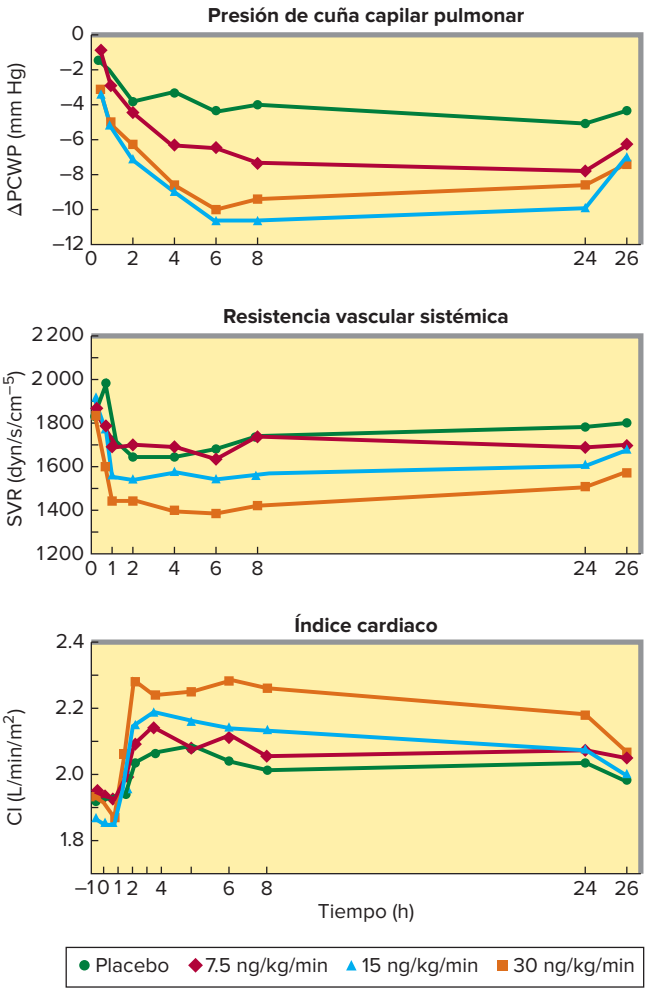


FIGURA 17-6 Efectos hemodinámicos de la infusión de tres dosis de ularitida y placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada. (Modificada de Anker SD, *et al.* Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: From preclinical to clinical studies. *Eur Heart J* 2015;36:715.)

PAPEL CLÍNICO DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

La concentración sérica del BNP endógeno aumenta en la insuficiencia cardiaca y se ha demostrado que el control de este péptido tiene un valor pronóstico. Los péptidos natriuréticos se pueden administrar como ANP recombinante (**carperitida**), BNP recombinante (**nesiritida**) o **ularitida**, la forma sintética de la urodilatina (véase más arriba). Estos péptidos producen vasodilatación y natriuresis, y se han investigado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. La nesiritida está aprobada para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada (véase capítulo 13). La ularitida ha demostrado efectos beneficiosos en modelos animales de insuficiencia cardiaca y en estudios de fase 1 y 2 en pacientes con insuficiencia cardiaca (figura 17-6). Está en fase 3 de desarrollo como un tratamiento de infusión para la insuficiencia cardiaca descompensada aguda.

Los niveles circulantes de péptidos natriuréticos también se pueden aumentar con medicamentos que inhiben su descomposición, como la neprilisina (NEP 24.11). El aumento resultante en el ANP y el BNP causa natriuresis y vasodilatación, así como un incremento compensador en la secreción de renina y los niveles plasmáticos de la ANG II. Debido al aumento de la ANG II, estos fármacos no son efectivos como monoterapia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, condujeron al desarrollo de fármacos que combinan la inhibición de la neprilisina con un inhi-

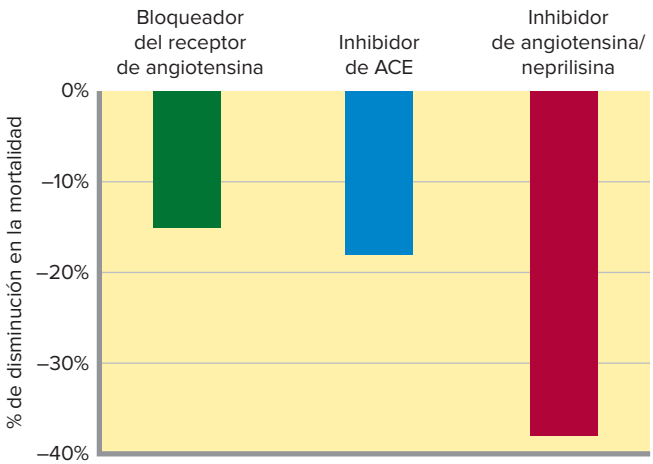


FIGURA 17-7 Comparación de la disminución de la mortalidad producida por un bloqueador del receptor de la angiotensina, un inhibidor de la enzima convertidora y el inhibidor combinado de angiotensina-neprilisina LCZ696 (entresto) en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los resultados de los tres medicamentos se obtienen de ensayos por separado. Cada barra representa el efecto del fármaco *versus* el placebo. (Adaptada de Volpe M, *et al.* The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci* (Lond) 2016;130:57.)

bidor de la ACE, para prevenir el aumento de la ANG II en el plasma, o con un ARB, para bloquear las acciones de la ANG II.

Los fármacos que combinan la inhibición de la neprilisina con la inhibición de la ACE, conocidos como inhibidores de la vasopeptidasa, incluyen **omapatrilat**, **sampatrilat** y **fasidotrilat**. El omapatrilat, que recibió la mayor atención, disminuye la presión arterial en modelos animales de hipertensión y en pacientes hipertensos, y mejora la función cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca. Desafortunadamente, el omapatrilat causa una incidencia significativa de angioedema y tos, al parecer como resultado de la disminución del metabolismo de la bradiquinina, y no está aprobado para uso clínico.

La combinación de un antagonista del receptor de la ANG II con un inhibidor de la neprilisina (**ARNI**, *neprilysin inhibitor*) aumenta los niveles de péptidos natriuréticos endógenos, al mismo tiempo que bloquea los efectos del aumento de la ANG II plasmática. El primer ARNI en su clase, **LCZ696**, es una molécula única compuesta por el profármaco inhibidor de la neprilisina, el **sacubitrilo**, y el antagonista del receptor de la ANG II, el **valsartán**.

En sujetos sanos, LCZ696 aumentó los niveles plasmáticos del ANP y el cGMP, en combinación con aumentos en los niveles plasmáticos de la renina y la ANG II. Los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca demostraron muchos efectos beneficiosos del LCZ696, el cual fue superior a la inhibición de la ACE o al bloqueo del receptor de la angiotensina, para reducir el riesgo de muerte y la hospitalización por insuficiencia cardiaca (figura 17-7). Los efectos secundarios incluyeron hipotensión, hipercalemia, insuficiencia renal y angioedema. El LCZ696, comercializado como **entresto**, está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (consúltese capítulo 13). El LCZ696 también ha demostrado disminuir la presión sanguínea en pacientes con hipertensión esencial, al compararse de manera favorable con el valsartán. En un enfoque similar, un inhibidor de la neprilisina se ha combinado con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (véase sección siguiente).

ENDOTELINAS

El endotelio es la fuente de una variedad de sustancias con actividades vasodilatadoras (PGI_2 y óxido nítrico) y vasoconstrictoras. Estas últimas incluyen la familia de la endotelina, péptidos vasoconstrictores potentes que se aislaron, por primera vez, a partir de las células endoteliales aórticas.

Biosíntesis, estructura y eliminación

Se han identificado tres isoformas de endotelina (ET, *endothelin*): la ET originalmente descrita, **ET-1**, y dos péptidos similares, **ET-2** y **ET-3**. Cada isoforma es un producto de un gen diferente y se sintetiza como una forma prepro que se procesa a un propéptido y luego al péptido maduro. El procesamiento de los péptidos maduros se produce por la acción de la enzima convertidora de endotelina. Cada ET es un péptido de 21 aminoácidos que contiene dos puentes disulfuro.

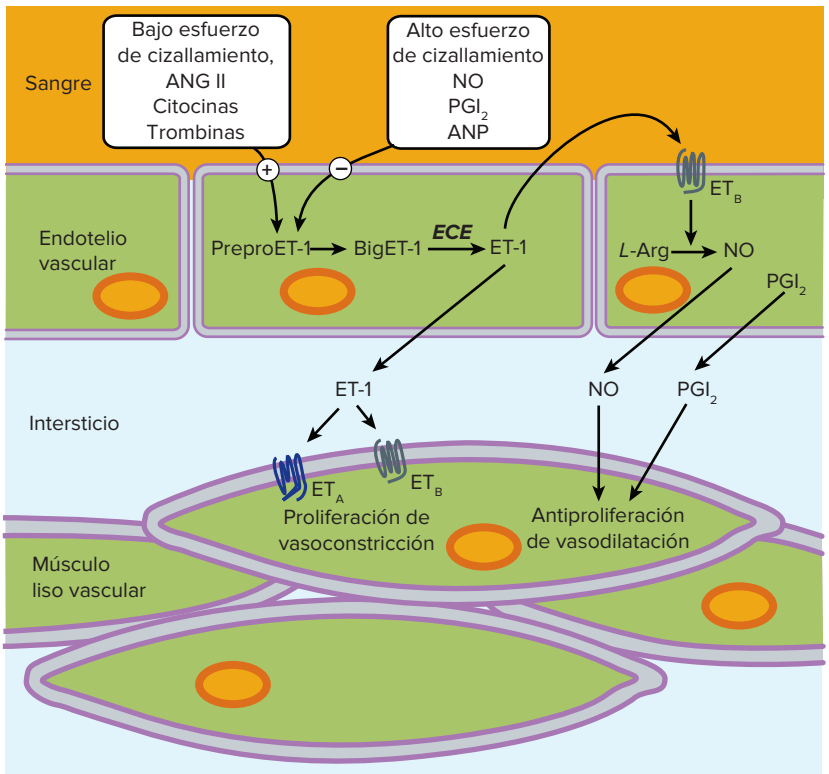


FIGURA 17-8 Generación de endotelina-1 (*ET-1, endothelin-1*) en el endotelio vascular y sus efectos directos e indirectos sobre las células del músculo liso mediados por receptores de ET_A y ET_B. ANG II, angiotensina II; ANP, péptido natriurético auricular; Arg (*arginine*), arginina; BigET-1, proET-1; ECE (*endothelial-converting enzyme*), enzima convertidora endotelial; NO, óxido nítrico; PreproET-1, precursor de BigET-$_1$; PGI_2 (*prostaglandin* I_2), prostaglandina I_2.

Las ET están ampliamente distribuidas en el cuerpo. La ET-1 es la ET predominante secretada por el endotelio vascular. También se produce por neuronas y astrocitos en el sistema nervioso central y en las células endometriales, renales mesangiales, Sertoli, epiteliales de las mamas, entre otras. La ET-2 se produce fundamentalmente en los riñones y el intestino, mientras que la ET-3 se encuentra en mayor concentración en el cerebro, pero también está presente en el tracto gastrointestinal, los pulmones y los riñones. Las ET están presentes en la sangre en baja concentración; en apariencia actúan, sobre todo, localmente de forma paracrina o autocrina en lugar de las hormonas circulantes.

La expresión del gen ET-1 está aumentada por factores de crecimiento y las citocinas, que incluyen TGF-β e interleucina 1 (IL-1, *interleukin 1*), sustancias vasoactivas que incluyen la ANG II y el AVP, y el estrés mecánico. La expresión está inhibida por el óxido nítrico, la prostaciclina y el ANP.

La eliminación de las ET de la circulación es rápida e implica tanto la degradación enzimática por NEP 24.11 (neprilisina), como la eliminación del receptor ET_B.

Acciones

Dos subtipos de receptores de ET, denominados **ET_A** y **ET_B**, están ampliamente distribuidos en el cuerpo. Los receptores de ET_A tienen una alta afinidad por la ET-1 y una baja afinidad por la ET-3 y se localizan en las células del músculo liso, donde median la vasoconstricción (figura 17-8). Los receptores ET_B tienen afinidades casi iguales para ET-1 y ET-3 y se localizan principalmente en las células endoteliales vasculares, donde median la liberación del PGI_2 y el óxido nítrico. Algunos receptores de la ET_B también están presentes en las células del músculo liso y median la vasoconstricción. Ambos subtipos de receptores pertenecen a la familia de receptores de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G.

Las ET ejercen acciones generalizadas en el cuerpo. En particular, provocan una potente vasoconstricción en la mayoría de los lechos vasculares dependiente de la dosis. La administración intravenosa de ET-1 causa una disminución rápida y transitoria de la presión arterial, seguida de un aumento sostenido. La respuesta del depresor resulta de la liberación de la prostaciclina y el óxido nítrico del endotelio vascular, mientras que la respuesta presora se debe a la contracción directa del músculo liso vascular. Las ET también ejercen acciones directas inotrópicas y cronotrópicas positivas sobre el corazón y son potentes vasoconstrictores coronarios. Ellas actúan sobre los riñones para causar vasoconstricción y disminuir la tasa de filtración glomerular y la excreción de sodio y agua. En el sistema respiratorio, provocan una potente contracción del músculo liso traqueal y bronquial. Las ET interactúan con varios sistemas endocrinos, aumentando la secreción de la renina, la aldosterona, el AVP y el ANP. Ejercen una variedad de acciones en el sistema nervioso central y periférico, el sistema gastrointestinal, el hígado, el tracto urinario, el sistema reproductivo, el ojo, el esqueleto y la piel. La ET-1 es un mitógeno potente para las células musculares lisas vasculares, los miocitos cardiacos y las células mesangiales glomerulares.

Los mecanismos de transducción de señales desencadenados por la unión de la ET-1 a sus receptores vasculares incluyen la estimulación de la fosfolipasa C, la formación del trifosfato de inositol y la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico, lo que produce vasoconstricción. Por el contrario, la estimulación de la síntesis del PGI_2 y del óxido nítrico produce una disminución de la concentración de calcio intracelular y vasodilatación.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y LA ACCIÓN DE LA ENDOTELINA

El sistema ET puede bloquearse con antagonistas del receptor y con fármacos que bloquean la enzima convertidora de endotelina. Los receptores de la ET_A o la ET_B pueden bloquearse selectivamente, o ambos pueden bloquearse con antagonistas no selectivos de ET_A-ET_B.

El **bosentán** es un bloqueador no selectivo del receptor de ET. Es activo por vía oral y bloquea tanto el depresor transitorio inicial (ET_B), como las respuestas presoras prolongadas (ET_A) a la ET intravenosa. Al modificar la estructura del bosentán, se desarrolló un nuevo antagonista del receptor dual de la endotelina, **macitentán**. Los antagonistas del receptor de ET adicionales con una mayor selectividad incluyen los antagonistas de la ET_A, **ambrisentán**, con cierta selectividad para ET_A, y **sitaxsentán**, el antagonista de ET_A más selectivo.

La formación de las ET puede bloquearse inhibiendo la enzima convertidora de endotelina con fosforamidón. El fosforamidón no es específico para la enzima convertidora de endotelina, pero hay inhibidores más selectivos disponibles que incluyen CGS35066.

Papeles fisiológicos y patológicos de la endotelina

A. Efectos de los antagonistas de la endotelina

La administración sistémica de los antagonistas del receptor de ET o de los inhibidores de la enzima convertidora de endotelina causa vasodilatación y disminuye la presión arterial en los humanos y los animales de experimentación. La administración intraarterial de los fármacos también causa un inicio lento de la vasodilatación en los humanos. Estas observaciones proporcionan evidencia de que el sistema ET participa en la regulación del tono vascular en condiciones de reposo. La actividad del sistema es mayor en hombres que en mujeres. Aumenta con la edad, un efecto que puede contrarrestarse con el ejercicio aeróbico regular.

El aumento de la producción de ET-1 ha estado implicado en una variedad de enfermedades, que incluyen hipertensión pulmonar y arterial, enfermedad renal, diabetes, cáncer, insuficiencia cardiaca y aterosclerosis. De hecho, el antagonismo de la endotelina con el bosentán, el ambrisentán y el macitentán ha demostrado ser un tratamiento eficaz y usualmente bien tolerado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, una afección importante con pocos tratamientos efectivos (véase recuadro: El tratamiento de la hipertensión pulmonar). La hepatotoxicidad es un efecto secundario conocido de los antagonistas de la endotelina, pero, por lo general, está relacionada con la dosis y es reversible. Se han notificado casos de hepatitis idiosincrática que causó insuficiencia hepática aguda, lo que condujo a la muerte, con el **sitaxsentán**, por lo que se retiró en el 2010. Otros objetivos prometedores para estos fármacos son la hipertensión resistente, la enfermedad renal crónica, la enfermedad del tejido conectivo y la hemorragia subaracnoidea. Por otro lado, los ensayos clínicos de los fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca han sido decepcionantes. Es así que, en la actualidad, la hipertensión arterial pulmonar sigue siendo la única condición clínica aprobada para los antagonistas del receptor de la endotelina.

Los antagonistas de la endotelina a veces causan hipotensión sistémica, aumento del ritmo cardiaco, rubor facial o edema y dolores de cabeza. Los efectos gastrointestinales potenciales incluyen náuseas, vómitos y estreñimiento. Debido a sus efectos teratogéni-

El tratamiento de la hipertensión pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) idiopática es una enfermedad progresiva y potencialmente mortal; los signos y síntomas incluyen disnea, dolor en el pecho, síncope, arritmias cardiacas e insuficiencia cardiaca derecha. Se requiere la administración continua de oxígeno nasal para la mayoría de los pacientes y, por lo común, se usan los anticoagulantes. Los tratamientos médicos dirigidos a la resistencia vascular pulmonar elevada han sido menos exitosos que los usados en la hipertensión común (véase capítulo 11). Además de los antagonistas de la endotelina mencionados en el texto (**bosentán**, **ambrisentán** y **macitentán** están aprobados para su uso en la PAH), los agentes vasoactivos que se han promocionado para la PAH incluyen las prostaglandinas (epoprostenol, treprostinil, iloprost), el óxido nítrico, los inhibidores de PDE-5 (sildenafil, tadalafil) y los bloqueadores del canal de Ca^{2+} (nifedipina, amlodipina, diltiazem). El **riociguat**, un activador de molécula pequeña de la guanilil ciclasa soluble, aumenta el cGMP independientemente del óxido nítrico, reduce la presión vascular pulmonar y aumenta la duración del ejercicio. El riociguat fue aprobado en Estados Unidos en el 2013. El **selexipag** es un profármaco no prostanoide oral que se hidroliza rápidamente al agonista selectivo del receptor de prostaglandina I ACT-333679. Tiene un mecanismo de acción similar a la prostaciclina y fue aprobado en 2015 (véase capítulo 18). Es caro en extremo. El **fasudil** es un inhibidor selectivo de RhoA/Rho cinasa (ROCK, *RhoA/Rho kinase*) que parece reducir la presión de la arteria pulmonar en la PAH. El tratamiento quirúrgico para la enfermedad avanzada incluye la creación de una derivación de la aurícula derecha a la aurícula izquierda y el trasplante de pulmón.

cos, los antagonistas de la endotelina están contraindicados en el embarazo. El bosentán se ha asociado con hepatotoxicidad fatal, y los pacientes que toman este medicamento deben someterse a pruebas mensuales de función hepática. Se requieren resultados negativos de las pruebas de embarazo, antes de recetar este medicamento a mujeres en edad fértil.

B. Inhibidores duales de la enzima convertidora de endotelina y la neprilisina

Una estrategia más reciente que ahora se está probando bastante en ensayos clínicos utiliza la inhibición combinada de la enzima convertidora de endotelina y la neprilisina. El **daglutril** (SLV306) es un profármaco que se convierte en el metabolito activo KC-12625, un inhibidor mixto de la enzima convertidora de la endotelina y la neprilisina. Por ello, inhibe simultáneamente la formación de ET y la descomposición de los péptidos natriuréticos. El daglutril parece tolerarse bien con pocos o ninguno de los efectos secundarios sobre la función hepática y el edema observados con los antagonistas de la endotelina. Se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos en la insuficiencia cardiaca y en la disminución de la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía.

PÉPTIDO VASOACTIVO INTESTINAL

El péptido vasoactivo intestinal (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) es un péptido de 28 aminoácidos que pertenece a la familia de péptidos glucagón-secretina. El VIP se distribuye ampliamente en los sistemas nerviosos central y periférico, donde funciona como uno de los principales neurotransmisores peptídicos. Está presente en las neuronas presinápticas colinérgicas en el sistema nervioso central y en las neuronas peptidérgicas periféricas que inervan diversos tejidos, incluidos el corazón, los pulmones, el tracto gastrointestinal y urogenital, la piel, los ojos, los ovarios y la glándula tiroides. Muchos vasos sanguíneos están inervados por neuronas VIP. El VIP también está presente en los órganos clave del sistema inmunitario, incluidos el timo, el bazo y los ganglios linfáticos. Aunque el VIP está presente en la sangre, donde sufre una rápida degradación, no parece funcionar como una hormona. El VIP participa en una amplia variedad de funciones biológicas, que incluyen los procesos metabólicos, la secreción de las glándulas endocrinas y exocrinas, la diferenciación celular, la relajación del músculo liso y la modulación de la respuesta inmune.

El VIP ejerce efectos significativos sobre el sistema cardiovascular. Produce vasodilatación marcada en la mayoría de los lechos vasculares y, con respecto a esto, es más potente sobre una base molar que la acetilcolina. En el corazón, el VIP provoca vasodilatación coronaria y ejerce efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Por ende, puede participar en la regulación del flujo sanguíneo coronario, la contracción cardiaca y la frecuencia cardiaca.

Los efectos del VIP están mediados por dos receptores acoplados a la proteína G, VPAC1 y VPAC2. Ambos receptores están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y en el corazón, los vasos sanguíneos y otros tejidos. El VIP tiene una gran afinidad por ambos subtipos de receptores. La unión del VIP a sus receptores provoca la activación de la adenilil ciclasa y la formación de cAMP, que es responsable de la vasodilatación y muchos otros efectos del péptido. Otras acciones pueden estar mediadas por la síntesis del trifosfato de inositol y la movilización del calcio. El VIP también se puede unir con baja afinidad a un péptido de la hipófisis similar a él, péptido receptor activador de la adenilil ciclasa, PAC1.

En vista de su potente acción vasodilatadora, el VIP tiene potencial para el tratamiento de la hipertensión sistémica y pulmonar y la insuficiencia cardiaca, pero esto está limitado por su corta semivida en la circulación. Sin embargo, se ha desarrollado el **PB1046** (**vasomera**), una forma estable de acción prolongada del VIP que es selectiva para los receptores VPAC2. La vasomera reduce la presión arterial en modelos animales de hipertensión e insuficiencia cardiaca y se ha demostrado que es segura y que se tolera bien, después de una sola inyección subcutánea o intravenosa, en estudios de fase 1 en pacientes con hipertensión esencial.

SUSTANCIA P

La sustancia P pertenece a la familia de péptidos de las **taquiquininas**, que comparten la secuencia carboxilo terminal común Phe-Gly-Leu-Met. Otros miembros de esta familia son la **neuroquinina A** y la **neuroquinina B**. La sustancia P es un undecapéptido, mientras que las neuroquininas A y B son decapéptidos.

La sustancia P está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico, y en el sistema cardiovascular. También

está presente en el tracto gastrointestinal, donde puede desempeñar un papel como transmisor en el sistema nervioso entérico y como hormona local (véase capítulo 6).

La sustancia P es el miembro más importante de la familia de taquiquininas. Ejerce una variedad de acciones centrales que involucran al péptido en el comportamiento, la ansiedad, la depresión, las náuseas y la emesis. Está presente en las fibras periféricas del dolor aferente y participa en la nocicepción. Es un vasodilatador arteriolar potente, que produce marcada hipotensión en humanos y varias especies de animales. La vasodilatación está mediada por la liberación del óxido nítrico del endotelio. La sustancia P provoca la contracción del músculo liso venoso, intestinal y bronquial. Estimula la secreción de las glándulas salivales y causa diuresis y natriuresis en los riñones.

Las acciones de la sustancia P y las neuroquininas A y B están mediadas por tres receptores de las taquiquininas acoplados a la proteína G_q, denominados NK_1, NK_2 y NK_3. La sustancia P es el ligando preferido para el receptor NK_1. Este receptor está diseminado por todo el cuerpo y es el receptor predominante de las taquiquininas en el cerebro humano. Sin embargo, las neuroquininas A y B también poseen una afinidad considerable con este receptor. En los humanos, la mayoría de los efectos centrales y periféricos de la sustancia P están mediados por los receptores NK_1. Los tres subtipos de receptores están acoplados a la síntesis del trifosfato de inositol y a la movilización del calcio.

Se han desarrollado varios antagonistas no peptídicos del receptor NK_1. Estos compuestos son altamente selectivos y activos por vía oral, y entran al cerebro. Recientes ensayos clínicos han demostrado que estos antagonistas pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión y otros trastornos, así como en la prevención de la emesis inducida por la quimioterapia. El **aprepitant** fue el primero en ser aprobado para la prevención de las náuseas y los vómitos posoperatorios e inducidos por la quimioterapia (véase capítulo 62). El **fosaprepitant** es un profármaco que se convierte en aprepitant después de la administración intravenosa y puede ser una alternativa parenteral útil al aprepitant oral.

La sustancia del sistema P-NK_1 también se ha visto implicada en el cáncer. Los receptores de la sustancia P y NK_1 están presentes en una variedad de células tumorales, y los antagonistas del receptor NK_1 ejercen una acción antitumoral. Por tanto, los medicamentos como el aprepitant pueden tener potencial como agentes anticancerosos.

NEUROTENSINA

La neurotensina (NT, *neurotensin*) es un tridecapéptido que se aisló por primera vez del sistema nervioso central, pero luego se encontró que estaba presente en el tracto gastrointestinal. También está en la circulación y en varios órganos, incluidos el corazón, los pulmones, el hígado, el páncreas y el bazo.

La NT se sintetiza como parte de un precursor más grande que también contiene **neuromedina N**, un péptido similar a la NT de seis aminoácidos. En el cerebro, el procesamiento del precursor conduce principalmente a la formación de la NT y la neuromedina N; éstas se liberan juntas a partir de las terminaciones nerviosas. En el intestino, el procesamiento conduce, en lo fundamental, a la formación de la NT y un péptido más grande que contiene la secuencia de la neuromedina N en el carboxilo terminal. Ambos péptidos se secretan a la circulación después de la ingestión de los alimentos. La mayor parte de la actividad de la NT está mediada por los últimos seis aminoácidos, NT(8-13).

Al igual que muchos otros neuropéptidos, la NT cumple una doble función como neurotransmisor o neuromodulador en el sistema nervioso central y como hormona local en la periferia. Cuando se administra centralmente, la NT ejerce efectos potentes que incluyen hipotermia, antinocicepción y modulación de la neurotransmisión de la dopamina y del glutamato. Cuando se administra en la circulación periférica, causa vasodilatación, hipotensión, taquicardia, aumento de la permeabilidad vascular, aumento de la secreción de varias hormonas de la hipófisis anterior, hiperglucemia, inhibición del ácido gástrico y secreción de pepsina e inhibición de la motilidad gástrica. También ejerce efectos sobre el sistema inmune.

En el sistema nervioso central, existen asociaciones cercanas entre la NT y los sistemas de la dopamina, y la NT puede estar involucrada en trastornos clínicos que comprenden las vías de la dopamina, como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y el abuso de fármacos. De acuerdo con esto, se ha demostrado que la administración central de la NT produce efectos en roedores similares a los producidos por fármacos antipsicóticos.

Los efectos de la NT están mediados por tres subtipos de receptores de NT, denominados NTR_1, NTR_2 y NTR_3, también conocidos como NTS_1, NTS_2 y NTS_3. Los receptores NTR_1 y NTR_2 pertenecen a la superfamilia acoplada a la proteína G_q. NTR_1 tiene una mayor afinidad por NT que NTR_2 y es el principal mediador de los diversos efectos de la NT. El receptor NTR_3 es una proteína transmembrana única que no está estructuralmente relacionada con NTR_1 o NTR_2. Pertenece a una familia de proteínas señalizadoras y, por tanto, se conoce como NTR_3/sortilina.

La posibilidad de usar la NT como agente antipsicótico se ha visto obstaculizada por su rápida degradación en la circulación e incapacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. No obstante, se han desarrollado una serie de análogos de la NT(8-13) que han ejercido actividad de tipo antipsicótico en estudios con animales. Estos agonistas incluyen NT69L, que se une con alta afinidad a NTR_1 y NTR_2, y NT79, que se une, con preferencia, a NTR_2. Otro agonista, PD149163, ha mejorado la estabilidad metabólica.

Además de su posible papel como fármacos antipsicóticos, estos agonistas pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, el abuso de los psicoestimulantes y la enfermedad de Parkinson. Los efectos adversos potenciales incluyen hipotermia e hipotensión. Puede ocurrir desarrollo de tolerancia a algunos de los efectos de los agonistas.

Los receptores de NT pueden bloquearse con los antagonistas no peptídicos SR142948A y meclinertant (SR48692). El SR142948A es un potente antagonista de la hipotermia y la analgesia producida por la NT administrada centralmente. También bloquea los efectos cardiovasculares de la NT sistémica.

PÉPTIDO RELACIONADO CON GENES DE LA CALCITONINA

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) es un miembro de la familia de péptidos de la calcitonina, que también incluye calcitonina, adrenomedulina y amilina. El CGRP consta de 37 aminoácidos. En los humanos, el CGRP existe en dos formas denominadas α-CGRP y β-CGRP, que se derivan de genes separados y difieren en tres aminoácidos, pero exhiben una actividad biológica similar. Al igual que la calcitonina, el CGRP está presente en grandes cantidades en las células C de la glándula tiroides. También se distribuye ampliamente en el sistema

nervioso central y periférico, los sistemas cardiovascular y respiratorio, y el tracto gastrointestinal. En el sistema cardiovascular, las fibras neuronales que contienen CGRP son más abundantes alrededor de las arterias que alrededor de las venas, así como en las aurículas que en los ventrículos. Las fibras de CGRP están asociadas con la mayoría de los músculos lisos del tracto gastrointestinal. El CGRP se encuentra con la sustancia P (véase arriba) en algunas de estas regiones y con la acetilcolina en otras.

Cuando se inyecta el CGRP en el sistema nervioso central, produce una variedad de efectos, incluidas la hipertensión y la supresión de la alimentación. Cuando se inyecta en la circulación sistémica, el péptido causa hipotensión y taquicardia. La acción hipotensora del CGRP es consecuencia de la potente acción vasodilatadora del péptido; de hecho, el CGRP es el vasodilatador más potente descubierto hasta el momento. Dilata múltiples lechos vasculares, pero la circulación coronaria es sensible en particular. La vasodilatación está mediada por un mecanismo no endotelial, a través de la activación de la adenilil ciclasa.

Las acciones del CGRP están mediadas por un solo tipo de receptor. Este receptor heterodimérico consiste en un receptor similar al receptor de la calcitonina acoplado a la proteína G (CLR, *calcitonin receptor-like receptor*) combinado con la proteína RAMP1 modificadora de la actividad del receptor.

Se han desarrollado antagonistas peptídicos y no peptídicos del receptor del CGRP. El $CGRP_{8-37}$ se ha utilizado de manera abarcadora para investigar las acciones del CGRP, pero muestra afinidad por otros receptores relacionados, incluidos los de adrenomedulina (véase a continuación). Los antagonistas no peptídicos del receptor del CGRP se dirigen a la interfaz entre CLR y RAMP1 y, por tanto, los hacen más selectivos para el receptor del CGRP. Los ejemplos son **olcegepant** y **telcagepant**.

Se está acumulando evidencia de que la liberación del CGRP desde los nervios trigémino desempeña un papel central en la fisiopatología de la migraña. El péptido se libera durante los ataques de migraña, y el tratamiento exitoso de la migraña con un agonista selectivo de la serotonina normaliza los niveles de CGRP craneal. Los ensayos clínicos mostraron que el olcegepant es efectivo en el tratamiento de la migraña, pero debido a su baja biodisponibilidad, debe administrarse por inyección intravenosa. El telcagepant también es eficaz y es oralmente activo, pero ha mostrado toxicidad hepática en un pequeño número de pacientes.

ADRENOMEDULINA

La adrenomedulina (AM, *adrenomedullin*) se descubrió por primera vez en el tejido del feocromocitoma medular suprarrenal humano. Es un péptido de 52 aminoácidos con un anillo de seis aminoácidos y una secuencia de amidación C-terminal. Al igual que el CGRP, la AM es un miembro de la familia de péptidos de la calcitonina. Se ha identificado un péptido relacionado denominado adrenomedulina 2, también llamado intermedina, en humanos y otros mamíferos.

La AM está extensamente distribuida en el cuerpo. Las concentraciones más altas se encuentran en las glándulas suprarrenales, el hipotálamo y la hipófisis anterior, pero los niveles altos también están presentes en los riñones, los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal. La AM en el plasma se origina, al parecer, en el corazón y la vasculatura.

En los animales, la AM dilata los vasos de resistencia en el riñón, cerebro, pulmón, extremidades posteriores y mesenterio, lo que resulta en una hipotensión marcada y duradera. La hipotensión a su vez causa un aumento de los reflejos en la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Estas respuestas también ocurren durante la infusión intravenosa del péptido en sujetos humanos sanos. La AM también actúa sobre los riñones, para aumentar la excreción de sodio y la liberación de renina, y ejerce otros efectos endocrinos, incluidas la inhibición de la aldosterona y la secreción de la insulina. Actúa sobre el sistema nervioso central para aumentar el flujo de salida simpático.

Las diversas acciones de la AM están mediadas por un receptor estrechamente relacionado con el receptor del CGRP (véase más arriba). El CLR se ensambla conjuntamente con los subtipos RAMP 2 y 3, formando así el receptor AM. La unión de AM a CLR activa G_s y desencadena la formación de cAMP en células de músculo liso vascular, y aumenta la producción del óxido nítrico en células endoteliales. Otras vías de señalización también están involucradas.

Los niveles circulantes de AM aumentan durante el ejercicio intenso. También aumentan en una serie de estados patológicos, incluidos la hipertensión pulmonar y esencial, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardiaca y renal. Los niveles plasmáticos de la AM aumentan en proporción a la gravedad de estas enfermedades y esto puede ser un marcador de pronóstico útil. Los papeles de la AM en estos estados aún no se han definido, pero actualmente se piensa que el péptido funciona como un antagonista fisiológico de las acciones de los vasoconstrictores, incluidos ET-1 y ANG II. En virtud de estas acciones, la AM puede proteger contra la sobrecarga y las lesiones cardiovasculares, y también puede ser beneficiosa en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares.

NEUROPÉPTIDO Y

La familia del neuropéptido Y es un sistema multiligando/multirreceptor que consiste en tres agonistas polipeptídicos que unen y activan cuatro receptores distintos con diferente afinidad y potencia. Los péptidos son el **polipéptido pancreático** (**PP**, *pancreatic polypeptide*), el **péptido YY** (PYY, *peptide YY*) y el **neuropéptido Y** (NPY, *neuropeptide Y*). Cada péptido consta de 36 aminoácidos y tiene un extremo C amidado. El PP es secretado por los islotes de Langerhans, después de la ingestión de alimentos en proporción al contenido calórico, y parece actuar, principalmente, en el tallo cerebral y el vago, para promover la supresión del apetito, inhibir el vaciamiento gástrico y aumentar el gasto de energía; también ejerce acciones directas en el intestino. El PYY es liberado por las células L entero-endocrinas del intestino distal, en proporción a la ingesta de alimentos, y produce efectos anorexígenos.

El NPY es uno de los neuropéptidos más abundantes en los sistemas nerviosos central y periférico. Mientras que PYY y PP actúan como hormonas neuroendocrinas, el NPY actúa como un neurotransmisor. En el sistema nervioso simpático, el NPY se localiza con frecuencia en las neuronas noradrenérgicas y, aparentemente, funciona como un vasoconstrictor y como un cotransmisor con la norepinefrina. El resto de esta sección se centra en el NPY.

El NPY produce una variedad de efectos sobre el sistema nervioso central, que incluyen una mayor alimentación (es una de las moléculas orexigénicas más potentes en el cerebro), hipotensión, hipotermia, depresión respiratoria y activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Otros efectos incluyen vasoconstricción de vasos sanguíneos cerebrales, acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas en el corazón e hipertensión. El péptido es un potente vasoconstrictor renal y suprime la secreción de la renina,

pero puede causar diuresis y natriuresis. Las acciones neuronales presinápticas incluyen la inhibición de la liberación del transmisor desde los nervios simpáticos y parasimpáticos. Las acciones vasculares incluyen vasoconstricción directa, potenciación de la acción de los vasoconstrictores e inhibición de la acción de los vasodilatadores. El NPY promueve la angiogénesis y la remodelación de los cardiomiocitos.

Los diversos efectos del NPY (y PP y PYY) están mediados por cuatro subtipos de receptores NPY designados como Y_1, Y_2, Y_4 y Y_5. Todos son receptores acoplados a la proteína G_i vinculados a la movilización del Ca^{2+} y a la inhibición de la adenilil ciclasa. Los receptores Y_1 y Y_2 son de gran importancia en los efectos cardiovasculares y otros efectos periféricos del péptido. Los receptores Y_4 tienen una alta afinidad por el polipéptido pancreático y pueden ser un receptor para el péptido pancreático en lugar de para el NPY. Los receptores Y_5 se encuentran, fundamentalmente, en el sistema nervioso central y pueden estar involucrados en el control de la ingesta de alimentos. También median la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal por el NPY.

Algunos antagonistas no peptídicos selectivos del receptor de NPY están disponibles para la investigación. El primer antagonista no peptídico del receptor Y_1, BIBP3226, también es el más estudiado. Tiene una corta semivida *in vivo*. En modelos animales, bloquea las respuestas vasoconstrictoras y presoras a NPY. Los antagonistas de Y_1 relacionados estructuralmente incluyen BIB03304 y H409/22; este último ha sido probado en humanos. SR120107A y SR120819A son antagonistas de Y_1 activos por vía oral y tienen una acción de larga duración. BIIE0246 es el primer antagonista no peptídico selectivo para el receptor Y_2; no cruza la barrera hematoencefálica. Los antagonistas de Y_4 útiles no están disponibles. Los antagonistas Y_5, MK-0557 y S-2367, se han probado en ensayos clínicos para la obesidad.

Estos medicamentos han sido útiles para analizar el papel del NPY en la regulación cardiovascular. Ahora parece que el péptido no es importante en la regulación de la hemodinámica en condiciones normales de reposo, pero puede tener una importancia creciente en los trastornos cardiovasculares, incluidas la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. Otros estudios han implicado al NPY en trastornos de la alimentación, obesidad, alcoholismo, ansiedad, depresión, epilepsia, dolor, cáncer y fisiología ósea. Los antagonistas de los receptores Y_1 y, en especial, Y_5 tienen potencial como agentes para combatir la obesidad.

UROTENSINA

La urotensina II (UII, *urotensin II*) se identificó originalmente en peces, pero ahora se sabe que las isoformas están presentes en las especies humanas y de otros mamíferos. La UII humana es un péptido de 11 aminoácidos. También se ha identificado un péptido de ocho aminoácidos, péptido relacionado con UII (URP, *UII-related peptide*), que es casi idéntico al C-terminal de UII. Los principales sitios de expresión de la UII en humanos incluyen el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, los pulmones, el hígado y las glándulas endocrinas, incluidas la hipófisis, el páncreas y las glándulas suprarrenales. La UII también está presente en el plasma, y las fuentes potenciales de este péptido circulante incluyen el corazón, los pulmones, el hígado y los riñones. El estímulo para la liberación de UII no ha sido identificado, pero el aumento de la presión arterial se ha implicado en algunos estudios.

In vitro, la UII es un potente constrictor del músculo liso vascular; su actividad depende del tipo de vaso sanguíneo y de la especie de la que se obtuvo el vaso. La vasoconstricción se produce, sobre todo, en los vasos arteriales, donde la UII puede ser más poderoso que la ET-1, por lo que es el vasoconstrictor más potente conocido. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, la UII puede causar vasodilatación. *In vivo*, la UII tiene efectos hemodinámicos complejos, los más prominentes son la vasoconstricción regional y la depresión cardiaca. De alguna manera, estos efectos se asemejan a los producidos por la ET-1. Sin embargo, el papel del péptido en la regulación normal del tono vascular y la presión arterial en humanos parece ser menor. Además de sus efectos cardiovasculares, la UII ejerce acciones de osmorregulación, induce acumulación de colágeno y fibronectina, modula la respuesta inflamatoria e inhibe la liberación de insulina inducida por la glucosa.

Las acciones de la UII están mediadas por un receptor acoplado a la proteína G_q denominado receptor UT. Los receptores UT están ampliamente distribuidos en el cerebro, la médula espinal, el corazón, el músculo liso vascular, el músculo esquelético y el páncreas. Están ubicados en la superficie de la célula, pero también se han observado sitios de unión a UII específicos en los núcleos de las células del corazón y el cerebro. Algunos efectos del péptido, entre los que se incluyen la vasoconstricción, están mediados por la vía de transducción de la señal de la fosfolipasa C, el inositol trifosfato y el diacilglicerol.

Aunque la UII parece desempeñar un papel menor en la salud, se está acumulando evidencia de que está involucrada en enfermedades cardiovasculares y de otro tipo. En particular, se ha informado que los niveles de UII en el plasma aumentan en la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, la aterosclerosis, la diabetes *mellitus* y la insuficiencia renal. Por esta razón, el desarrollo de antagonistas del receptor UII es de considerable interés. El **urantide** ("péptido antagonista de urotensina") es un derivado de la UII sustituido con penicilamina. El **palosurán** es un antagonista no peptídico activo por vía oral del receptor UII. Ha demostrado efectos beneficiosos en modelos animales de insuficiencia renal, pero no en pacientes hipertensos con nefropatía diabética tipo 2. Antagonistas de la UII más potentes están disponibles. El GSK1440115 se ha sometido a una prueba de fase 1 para el tratamiento del asma, pero se descubrió que era ineficaz. Por tanto, el papel de la UII en la enfermedad aún no se ha definido.

RESUMEN Fármacos que interactúan con los sistemas de péptidos vasoactivos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA			
• Valsartán	Antagonista competitivo selectivo de los receptores de angiotensina AT_1	Dilatación arteriolar • disminución de la secreción de aldosterona • aumento de la excreción de sodio y agua	Hipertensión
• *Eprosartán, irbesartán, candesartán, olmesartán, telmisartán: similares a valsartán*			
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA			
• Compuesto 21	Agonista del receptor AT_2	Efectos cardiovasculares beneficiosos	Potencial para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares
INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTIDORA			
• Enalapril	Inhibe la conversión de angiotensina I a angiotensina II	Dilatación arteriolar • disminución de la secreción de aldosterona • aumento de la excreción de sodio y agua	Hipertensión • insuficiencia cardiaca
• *Captopril y muchos otros: similares a enalapril*			
INHIBIDOR DE RENINA			
• Aliskiren	Inhibe la actividad catalítica de la renina	Dilatación arteriolar • disminución de la secreción de aldosterona • aumento de la excreción de sodio y agua	Hipertensión
INHIBIDORES DE QUININA			
• Icatibant	Antagonista selectivo de receptores B_2 de la quinina	Bloquea los efectos de las quininas en el dolor, la hiperalgesia y la inflamación	Angioedema hereditario
• *Cinriza, Berinert: inhibidores de C_1 esterasa plasmática, disminución de la formación de bradiquinina, utilizados en el angioedema hereditario*			
• *Ecallantida: inhibidor de la calicreína plasmática*			
AGONISTAS DE LA VASOPRESINA			
• Arginina vasopresina	Agonista de receptores de vasopresina V_1 (y V_2)	Vasoconstricción	Choque vasodilatador
• *Selepresina, terlipresina: más selectivas para el receptor V_{1a}*			
ANTAGONISTAS DE LA VASOPRESINA			
• Conivaptán	Antagonista de los receptores de vasopresina V_1 y V_2	Vasodilatación	Posible uso en hipertensión e insuficiencia cardiaca • hiponatremia
• *Relcovaptán, SRX251: aumento de la selectividad para el receptor V_1*			
• *Tolvaptán: aumento de la selectividad para el receptor V_2*			
PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS			
• Nesiritida, carperitida	Agonistas de receptores de péptidos natriuréticos	Aumento de la excreción de sodio y agua • vasodilatación	Insuficiencia cardiaca
• *Ularitida: forma sintética de urodilatina*			
ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA COMBINADA CON INHIBIDORES DE NEPRILISINA (INHIBIDORES DE LA VASOPEPTIDASA)			
• Omapatrilat	Disminuye el metabolismo de péptidos natriuréticos y la formación de angiotensina II	Vasodilatación • aumento de la excreción de sodio y agua	Hipertensión • insuficiencia cardiaca[1]
• *Sampatrilat, fasidotrilat: similares a omapatrilat*			

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos que interactúan con los sistemas de péptidos vasoactivos (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA COMBINADO CON INHIBIDORES DE NEPRILISINA (ARNI)			
• LCX696 (sacubitril/valsartán)	Disminuye la degradación de péptidos natriuréticos y bloquea los receptores de angiotensina II	Vasodilatación • aumento de la excreción de sodio y agua	Insuficiencia cardiaca • hipertensión[1]
ANTAGONISTAS DE ENDOTELINA			
• Bosentán, macitentán	Antagonistas no selectivos de los receptores de endotelina ET_A y ET_B	Vasodilatación	Hipertensión arterial pulmonar
• *Sitaxsentán, ambrisentán: antagonistas selectivos para receptores de ET_A*			
ENZIMA CONVERTIDORA DE ENDOTELINA COMBINADA CON INHIBIDORES DE NEPRILISINA			
• SLV306, daglutril	Bloquea la formación de endotelinas y la descomposición de péptidos natriuréticos	Vasodilatación • aumento de la excreción de sodio y agua	Insuficiencia cardiaca • hipertensión[1]
AGONISTAS DEL PÉPTIDO VASOACTIVO INTESTINAL			
• PB1046, vasomera	Agonista selectivo de receptores VPAC2	Vasodilatación • múltiples efectos metabólicos, endocrinos y de otro tipo	Hipertensión[1]
ANTAGONISTAS DE SUSTANCIA P			
• Aprepitant	Antagonista selectivo de receptores de taquiquinina NK_1	Bloquea varios efectos del sistema nervioso central de la sustancia P	Prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia
• *Fosaprepitant: profármaco que se convierte en aprepitant*			
AGONISTAS DE NEUROTENSINA			
• PD149163, NT69L, NT79	Agonistas de receptores centrales de neurotensina	Interactúa con los sistemas centrales de dopamina	Potencial para el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson
ANTAGONISTAS DE NEUROTENSINA			
• Meclinertant	Antagonista de receptores de neurotensina central y periférica	Bloquea algunas acciones centrales y periféricas (vasodilatadores) de neurotensina	Ninguna identificada
ANTAGONISTAS DE PÉPTIDOS RELACIONADOS CON GENES DE CALCITONINA			
• Telcagepant, olcegepant	Antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP)	Bloquea algunas acciones centrales y periféricas (vasodilatadores) de CGRP	Migraña[1]
ANTAGONISTAS DE NEUROPÉPTIDOS Y			
• BIBP3226	Antagonista selectivo de los receptores del neuropéptido Y_1	Bloquea la respuesta vasoconstrictora a la neurotensina	Potencial agente antiobesidad
• *BIIE0246: selectivo para el receptor Y_2*			
• *MK-0557: selectivo para el receptor Y_5*			
ANTAGONISTAS DE UROTENSINA			
• Palosurán • GSK1440115: más potente que palosurán	Antagonista de receptores de urotensina	Bloquea la acción vasoconstrictora de la urotensina	Potencial para el tratamiento de la insuficiencia renal diabética y el asma[1]

[1] Evaluación preclínica o clínica en proceso.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA	
	(VÉASE CAPÍTULO 11)
BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA	
	(VÉASE CAPÍTULO 11)
INHIBIDOR DE RENINA	
Aliskiren	Tekturna
INHIBIDOR DE QUININA	
Icatibant	Firazyr
INHIBIDORES DE CALICREÍNA	
Inhibidor de C_1 esterasa, humano	Cinriza, Berinert
Ecallantida	Calbitor
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR AVP	
Conivaptán	Vaprisol
Tolvaptán	Samsca
ANTAGONISTA DE SUSTANCIA P	
Aprepitant	Emend
AGONISTA DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	
Nesiritida	Natrecor
FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR	
Ambrisentán	Letairis
Bosentán	Tracleer
Epoprostenol	Flolan, Veletri
Iloprost	Ventavis
Macitentán	Opsumit
Riociguat	Adempas
Selexipag	Uptravi
Treprostinil	Tyvaso, Remodulin

REFERENCIAS

Angiotensina

Balakumar P, Jagadeesh G. Cardiovascular and renal pathologic implications of prorenin, renin, and the (pro)renin receptor: Promising young players from the old renin-angiotensin-aldosterone system. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56:570.

Castrop H, *et al*. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 2010;90:607.

Chow BS, Allen TJ. Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) in renal and cardiovascular disease. *Clin Sci* (Lond) 2016;130:1307.

Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res* 2012;318:1049.

Damkjaer M, *et al*. Renal renin secretion as regulator of body fluid homeostasis. *Pflugers Archiv Eur J Physiol* 2013;465:153.

Danser AH. The role of the (pro)renin receptor in hypertensive disease. *Am J Hypertens* 2015;28:1187.

Friis UG, *et al*. Regulation of renin secretion by renal juxtaglomerular cells. *Eur J Physiol* 2013;465:25.

Harel Z, *et al*. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e42.

Karnik SS, *et al*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin receptors: Interpreters of pathophysiological angiotensinergic stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev* 2015;67:754.

Kim SM, Briggs JP, Schnermann J. Convergence of major physiological stimuli for renin release on the Gs-alpha/cyclic adenosine monophosphate signaling pathway. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:17.

Kurtz A. Renin release: Sites, mechanisms, and control. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:377.

McMurray JJ, *et al*. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477.

Nguyen G. Renin, (pro)renin and receptor: An update. *Clin Sci* (Lond) 2011; 120:169.

Zheng Z, *et al*. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12:102.

Quininas

Bork K. A decade of change: Recent developments in pharmacotherapy of hereditary angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:183.

Cicardi M, *et al*. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:523.

Cicardi M, *et al*. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532.

Pathak M, *et al*. Structure of plasma and tissue kallikreins. *Thromb Haemost* 2013;109:423.

Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:309.

Vasopresina

Asfar P, *et al*. Selepressin in septic shock: A step toward decatecholaminization? *Crit Care Med* 2016;44:234.

Boucheix OB, *et al*. Selepressin, a new V1A receptor agonist: Hemodynamic comparison to vasopressin in dogs. *Shock* 2013;39:533.

Fujiwara Y, *et al*. The roles of V1a vasopressin receptors in blood pressure homeostasis: A review of studies on V1a receptor knockout mice. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:30.

Koshimizu TA, *et al*. Vasopressin V1a and V1b receptors: From molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 2012;92:1813.

Palmer BF. Vasopressin receptor antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:510.

Péptidos natriuréticos

Anker SD, *et al*. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: From preclinical to clinical studies. *Eur Heart J* 2015;36:715.

Boerrigter G, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides renal protective after all? *J Am Coll Cardiol* 2011;58:904.

Federico C. Natriuretic peptide system and cardiovascular disease. *Heart Views* 2010;11:1.

Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: A review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart* 2016;102:1342.

Prenner SB, *et al*. Role of angiotensin receptor-neprilysin inhibition in heart failure. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:48.

Rubattu S, *et al*. Atrial natriuretic peptide and regulation of vascular function in hypertension and heart failure: Implications for novel therapeutic strategies. *J Hypertens* 2013;31:1061.

Ruilope LM, *et al*. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: A randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255.

Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *J Cardiol* 2010;56:262.

Vilela-Martin JF. Spotlight on valsartan-sacubitril fixed-dose combination for heart failure: The evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1627.

Vogel MW, Chen HH. Novel natriuretic peptides: New compounds and new approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:22.

Volpe M, *et al*. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci* (Lond) 2016; 130:57.

Endotelinas

Davenport AP, *et al*. Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016;68:357.

Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:195.

Pulido T, *et al*. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809.

Sidharta PN, Van Giersbergen PL, Dingemanse J. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2013;53:1131.

Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: The future is here. *Eur Respir Rev* 2012;21:321.

Péptido intestinal vasoactivo

Paulis L, *et al*. New developments in the pharmacological treatment of hypertension: Dead-end or a glimmer at the horizon? *Curr Hypertens Rep* 2015;17:557.

White CM, et al. Therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide and its receptors in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9:661.

Sustancia P

Garcia-Recio S, Gascon P. Biological and pharmacological aspects of the NK1-receptor. *Biomed Res Int* 2015;2015:495704.

Mistrova E, *et al*. Role of substance P in the cardiovascular system. *Neuropeptides* 2016;58:41.

Munoz M, Covenas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in cancer progression. *Peptides* 2013;48C:1.

Neurotensina

Boules M, *et al*. Diverse roles of neurotensin agonists in the central nervous system. *Front Endocrinol* 2013;4:36.

Hwang JI, *et al*. Phylogenetic history, pharmacological features, and signal transduction of neurotensin receptors in vertebrates. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1163:169.

Osadchii OE. Emerging role of neurotensin in regulation of the cardiovascular system. *Eur J Pharmacol* 2015;762:184.

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Tajti J, *et al*. Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides* 2015;2:19.

Walker CS, *et al*. Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:476.

Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: A new era for migraine treatment. *CNS Drugs* 2015;29:443.

Adrenomedulina

Kato J, Kitamura K. Bench-to-bedside pharmacology of adrenomedullin. *Eur J Pharmacol* 2015;764:140.

Koyama T, *et al*. Adrenomedullin-RAMP2 system in vascular endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:647.

Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin@25: new agonists, antagonists, inhibitors and emerging research frontiers: IUPHAR Review 12. *Br J Pharmacol* 2014;171:5555.

Nishikimi T, *et al*. Adrenomedullin in cardiovascular disease: A useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. *Curr Protein Pept Sci* 2013;14:256.

Woolley MJ, Conner AC. Comparing the molecular pharmacology of CGRP and adrenomedullin. *Curr Protein Pept Sci* 2013;14:358.

Neuropéptido Y

Brothers SP, Wahlestedt C. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Mol Med* 2010;2:429.

Pedragosa-Badia X, Stichel J, Beck-Sickinger AG. Neuropeptide Y receptors: How to get subtype selectivity. *Front Endocrinol* 2013;4:5.

Saraf R, *et al*. Neuropeptide Y is an angiogenic factor in cardiovascular regeneration. *Eur J Pharmacol* 2016;776:64.

Zhu P, *et al*. The role of neuropeptide Y in the pathophysiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2016;220:235.

Urotensina

Chatenet D, *et al*. Update on the urotensinergic system: New trends in receptor localization, activation, and drug design. *Front Endocrinol* 2013;3:1.

Cheriyan J, *et al*. The effects of urotensin II and urantide on forearm blood flow and systemic haemodynamics in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:518.

Portnoy A, *et al*. Effects of urotensin II receptor antagonist, GSK1440115, in asthma. *Front Pharmacol* 2013;4:54.

Vaudry H, *et al*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCII. Urotensin II, urotensin II-related peptide, and their receptor: From structure to function. *Pharmacol Rev* 2015;67:214.

General

Hoyer D, Bartfai T. Neuropeptides and neuropeptide receptors: Drug targets, and peptide and non-peptide ligands: A tribute to Prof. Dieter Seebach. *Chem Biodivers* 2012;9:2367.

Oparil S Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res* 2015;116:1074.

Perrin S, *et al*. New pharmacotherapy options for pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:2113.

Takahashi K, *et al*. The renin-angiotensin system, adrenomedullins and urotensin II in the kidney: Possible renoprotection via the kidney peptide systems. *Peptides* 2009;30:1575.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El enalapril reduce la presión arterial al bloquear la conversión de angiotensina I a angiotensina II (ANG II). Dado que la enzima convertidora también inactiva la bradiquinina, el enalapril aumenta los niveles de bradiquinina, y por esto es responsable de los efectos secundarios adversos, como la tos y el angioedema. Este problema se puede evitar mediante el uso de un inhibidor de renina, por ejemplo, aliskiren, o de un antagonista del receptor de la ANG II, por ejemplo, valsartán, en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, para bloquear el sistema renina-angiotensina. También se puede probar un fármaco bloqueador de los receptores adrenérgicos β ya que, además de su acción cardiaca, estos medicamentos pueden inhibir la secreción de la renina.

CAPÍTULO

18

Los eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados

John Hwa, MD, PhD y Kathleen Martin, PhD*

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 40 años se presentó a su médico con un historial de 6 meses en los que ha padecido una dificultad para respirar en aumento. Esto se asoció con poco apetito e inflamación del tobillo. En el examen físico, tenía una distensión venosa yugular elevada, un soplo de regurgitación tricúspide suave, pulmones despejados y edema periférico leve. Un ecocardiograma reveló regurgitación tricúspide, presiones pulmonares severamente elevadas y agrandamiento del ventrículo derecho. El cateterismo cardiaco confirmó las presiones pulmonares severamente elevadas. Ella comenzó con terapias apropiadas. ¿Cuál de los agonistas de eicosanoides se ha demostrado que reduce tanto la morbilidad como la mortalidad en pacientes con dicho diagnóstico? ¿Cuáles son los modos de acción?

Los eicosanoides son productos de oxigenación (oxidación) de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de 20 carbonos (*eicosa* en griego significa "veinte"). Son ubicuos en el reino animal y también se encuentran —junto con sus precursores— en una variedad de plantas. Ellos constituyen una gran familia de compuestos que son muy potentes y muestran un espectro extraordinariamente amplio de actividades biológicas importantes. Por tanto, sus receptores específicos, ligandos de receptores e inhibidores de enzimas, y sus precursores de plantas y aceite de pescado, son objetivos terapéuticos para una lista creciente de afecciones.

ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y OTROS PRECURSORES POLIINSATURADOS

El ácido araquidónico (AA, *arachidonic acid*) o ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, el precursor de eicosanoides más abundante, es un ácido graso de 20 carbonos (C20) que contiene cuatro dobles enlaces (designado C20: 4-6). El primer doble enlace en AA ocurre a seis carbonos del extremo metilo, definiendo AA como un ácido graso omega-6. Primero debe liberarse o movilizarse AA desde la posición sn-2 de los fosfolípidos de membrana por una o más lipasas de la fosfolipasa tipo A_2 (PLA_2, *phospholipase* A_2) (figura 18-1) para que se produzca la síntesis de eicosanoides. La superfamilia de fosfolipasa A_2 consta de 16 grupos (más de 30 isoformas), con al menos tres clases de fosfolipasas que contribuyen a la liberación de araquidonato a partir de los lípidos de la membrana: 1) citosólica (c) PLA_2, 2) secretor (s) PLA_2, que son dependientes de calcio, y 3) PLA_2 independiente de calcio (i). Los estímulos químicos y físicos activan la translocación de $cPLA_2$ dependiente de Ca^{2+} a la membrana plasmática, donde libera araquidonato para el metabolismo a eicosanoides. Por el contrario, en condiciones no estimuladas, el AA liberado por $iPLA_2$ se reincorpora a las membranas celulares, por lo que existe una biosíntesis de eicosanoides insignificante. Mientras que $cPLA_2$ domina en la liberación aguda de AA, la $sPLA_2$ inducible contribuye en condiciones de estimulación sostenida o intensa de la producción de AA. También se puede liberar AA a partir de ésteres de diacilglicerol generados por fosfolipasa C mediante la acción de diacilglicerol y lipasas de monoacilglicerol.

Después de la movilización, el AA se oxigena por cuatro rutas separadas: por las enzimas, a través de las rutas de ciclooxigenasa

* Los autores agradecen a Emer M. Smyth, PhD, y Garret A. FitzGerald, MD, por sus contribuciones a las ediciones previas de este capítulo.

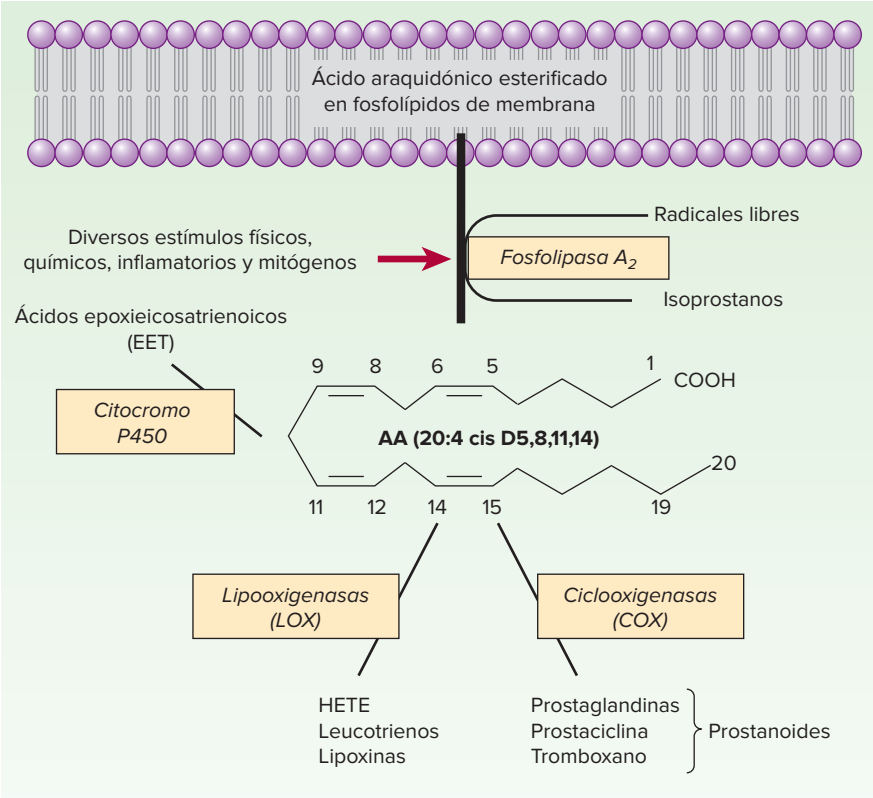


FIGURA 18-1 Vías de liberación y metabolismo del ácido araquidónico (AA).

(COX), lipooxigenasa y P450 epoxigenasa; y no enzimáticamente por medio de la ruta isoeicosanoide (figura 18-1). Entre los factores que determinan el tipo de eicosanoide sintetizado están 1) las especies de lípidos del sustrato, 2) el tipo de célula y 3) el estímulo celular. Se pueden formar productos distintos pero relacionados a partir de precursores diferentes de AA. Por ejemplo, un ácido graso omega-6 como el ácido homo-γ-linoleico (C20:3-6), en comparación con el ácido eicosapentaenoico un ácido graso omega-3 (C20:5-3), crea productos que difieren en lo cuantitativo y cualitativo de los derivados de AA. Esto sirve como base para la manipulación dietética de la generación de eicosanoides usando ácidos grasos obtenidos a partir de peces de agua fría o de plantas como suplementos nutricionales. Por ejemplo, el tromboxano (TXA_2), un potente vasoconstrictor y agonista plaquetario, se sintetiza a partir de AA a través de la vía COX. El metabolismo COX del ácido eicosapentaenoico (un ácido graso omega-3) produce TXA_3, que es relativamente inactivo. Las prostaglandinas de la serie 3, como la prostaglandina E_3 (PGE_3), también pueden actuar como agonistas o antagonistas parciales, teniendo de este modo actividad reducida en comparación con sus contrapartes de la serie 2 derivadas de AA. La hipótesis de que la sustitución de ácido eicosapentaenoico (ácido graso omega-3) por araquidonato podría reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares se está estudiando de manera profunda.

SIGLAS

AA	Ácido araquidónico
COX	Ciclooxigenasa
DHET	Ácido dihidroxieicosatrienoico
EET	Ácido epoxieicosatrienoico
HETE	Ácido hidroxieicosatetraenoico
HEPTE	Ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico
LTB, LTC	Leucotrieno B, C, etcétera
LOX	Lipooxigenasa
LXA, LXB	Lipoxina A, B
NSAID	Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
PGE, PGF	Prostaglandina E, F, etcétera
PLA, PLC	Fosfolipasa A, C
TXA, TXB	Tromboxano A, B

SÍNTESIS DE EICOSANOIDES

Productos de sintasas de endoperóxido de prostaglandina (ciclooxigenasas)

Dos isozimas únicas de COX convierten a AA en endoperóxidos de prostaglandina. La PGH sintasa-1 (**COX-1**) se expresa constitutivamente en la mayoría de las células. Por el contrario, la PGH sintasa-2 (**COX-2**) es fácilmente inducible, y sus niveles de expresión dependen del estímulo. La COX-2 es un producto de genes de respuesta temprana inmediata que tiene una marcada regulación positiva a causa de estrés por cizallamiento, factores de crecimiento, estimuladores tumorales y citocinas, consistente con la presencia de múltiples motivos reguladores en el estimulador y regiones 3′ no traducidas del gen COX-2. En pocas palabras, la COX-1 gene-

ra prostanoides para funciones de "tareas domésticas", como la citoprotección epitelial gástrica, mientras que la COX-2 es la principal fuente de prostanoides en la inflamación y el cáncer. Sin embargo, existen procesos fisiológicos y fisiopatológicos adicionales en los que cada enzima está involucrada de forma única y otros en los que funcionan coordinadamente. Por ejemplo, la COX-2 endotelial es la principal fuente de prostaciclina vascular (PGI_2), mientras que los prostanoides renales derivados de COX-2 son importantes para el desarrollo renal normal y el mantenimiento de la función. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, véase capítulo 36) ejercen sus efectos terapéuticos a través de la inhibición de las COX. La mayoría de los NSAID más antiguos, como la indometacina, el sulindaco, el meclofenamato y el ibuprofeno, inhiben de forma no selectiva tanto a COX-1 como a COX-2, mientras que los inhibidores selectivos de COX-2 siguen el orden celecoxib = diclofenaco = meloxicam = etodolaco < valdecoxib << rofecoxib < lumiracoxib = etoricoxib para aumentar la selectividad de COX-2. El ácido acetilsalicílico acetila e inhibe ambas enzimas covalentemente y, por tanto, de forma irreversible. Las dosis bajas (<100 mg/d) inhiben preferente, pero no exclusivamente, la COX-1 de las plaquetas (reduciendo así la producción del tromboxano), mientras que las dosis más altas inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 sistémicas. Las variaciones genéticas en las variantes de la COX-2 humana se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, aumentos en algunos cánceres y una menor percepción del dolor.

Tanto la COX-1 como la COX-2 funcionan como homodímeros insertados en la membrana del retículo endoplasmático promoviendo la captura de dos moléculas de oxígeno por ciclación de AA para producir un C_9-C_{11} endoperóxido C_{15} hidroperóxido (figura 18-2). Este producto es PGG_2, que luego se modifica rápidamente por el fragmento peroxidasa de la COX para agregar un grupo 15-hidroxilo que es esencial para la actividad biológica. Este producto es PGH_2. Ambos endoperóxidos son altamente inestables. Las familias análogas, PGH_1 y PGH_3 y sus posteriores productos de series 1 y 3 se derivan del ácido homo-γ-linolénico y el ácido eicosapentaenoico, respectivamente. En ambos homodímeros COX-1 y COX-2, un protómero actúa como la unidad catalítica que une AA para la oxigenación, mientras que el otro actúa como un modificador alostérico de la actividad catalítica.

Las prostaglandinas, el tromboxano y la prostaciclina, denominados colectivamente prostanoides, se generan a partir de PGH_2 a través de la acción de isomerasas y sintasas corriente abajo. Estas enzimas terminales se expresan de forma hasta cierto punto célulo-específica, de manera que la mayoría de las mismas producen uno o dos prostanoides dominantes. Las prostaglandinas difieren entre sí de dos maneras: 1) en los sustitutos del anillo de pentano (indicado por la última letra, por ejemplo, E y F en PGE y PGF) y 2) en el número de dobles enlaces en las cadenas laterales (indicadas por el subíndice, p. ej., las PGE_1, PGE_2). La PGH_2 es metabolizada por la prostaciclina, el tromboxano y las sintasas PGF (PGIS, TXAS y PGFS) a PGI_2, TXA_2 y $PGF_{2\alpha}$, de manera respectiva. Dos enzimas adicionales, 9,11-endoperóxido reductasa y 9-cetorreductasa, aseguran la síntesis de $PGF_{2\alpha}$ a partir de PGH_2 y PGE_2, correspondientemente. Se han identificado al menos tres sintasas PGE_2: microsomal (m) PGES-1, la mPGES-2 inducible con facilidad y la PGES citosólica. Hay dos isoformas diferentes de PGDS, la PGDS tipo lipocalina y la PGDS hematopoyética.

Varios productos de la serie araquidonato son de importancia clínica actual. El **alprostadil** (PGE_1) se puede utilizar por sus efectos relajantes del músculo liso para mantener el conducto arterioso permeable en algunos neonatos que esperan cirugía cardiaca y en el tratamiento de la impotencia. El **misoprostol**, un derivado de PGE_1, es una prostaglandina citoprotectora utilizada para prevenir la úlcera péptica y en combinación con la mifepristona (RU-486) para interrumpir embarazos tempranos. La **dinoprostona** (PGE_2) y $PGF_{2\alpha}$ se usan en obstetricia para provocar el trabajo de parto. El **latanoprost** y varios compuestos similares son derivados tópicamente activos de $PGF_{2\alpha}$ los cuales se utilizan en oftalmología para reducir la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. La **prostaciclina** (PGI_2) se sintetiza en lo fundamental por el endotelio vascular y es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. El PGI_2 sintético (el **epoprostenol**) y los análogos de PGI_2 (el **iloprost**, el **treprostinil**) se usan para tratar la hipertensión pulmonar y la hipertensión portopulmonar. Por el contrario, el **tromboxano** (TXA_2) tiene propiedades no deseadas (agregación plaquetaria, vasoconstricción). Por tanto, se han desarrollado antagonistas e inhibidores de la síntesis del receptor TXA_2 para indicaciones cardiovasculares, aunque éstos (excepto el ácido acetilsalicílico) aún no tienen un lugar establecido en el uso médico y, en un reciente ensayo clínico amplio, el antagonismo del receptor TXA_2 no demostró superioridad frente al ácido acetilsalicílico a bajas dosis para la protección secundaria contra el accidente cerebrovascular.

Todos los productos COX naturales se metabolizan con rapidez a productos inactivos por hidratación (para PGI_2 y TXA_2) o por oxidación (del grupo 15-hidroxilo a la cetona correspondiente) por la prostaglandina 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (15-PGDH) después de la captura celular a través de un polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP 2A1). El metabolismo adicional es por reducción Δ^{13}, β-oxidación y ω-oxidación. Los metabolitos inactivos son químicamente estables y se pueden cuantificar en sangre y orina mediante inmunoensayo o espectrometría de masas como una medida de la síntesis *in vivo* de sus compuestos originales.

Productos de la lipooxigenasa

El metabolismo de AA por las **5-, 12- y 15-lipooxigenasas** (**LOX**) da como resultado la producción de ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE), que se convierten con rapidez en derivados hidroxi (HETE). La **5-LOX**, vía más activamente investigada, da lugar a los leucotrienos (figura 18-3) y está presente en los leucocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos y monocitos-macrófagos) y otras células inflamatorias como los mastocitos y las células dendríticas. Esta vía es de gran interés porque está asociada al asma, al choque anafiláctico y a la enfermedad cardiovascular. La estimulación de estas células eleva el Ca^{2+} intracelular y libera araquidonato; la incorporación de oxígeno molecular por 5-LOX, en asociación con la **proteína activadora de 5-LOX** (**FLAP**), produce 5(*S*)-HPETE, que luego se convierte mediante 5-LOX en el epóxido inestable leucotrieno A_4 (LTA_4). Este intermediario se convierte o bien en el dihidroxi leucotrieno B_4 (LTB_4), mediante la acción de LTA_4 hidrolasa, o bien se conjuga con glutatión para producir leucotrieno C_4 (LTC_4), mediante LTC_4 sintasa. La degradación secuencial del resto de glutatión por peptidasas produce LTD_4 y LTE_4. Estos tres productos, LTC_4, D_4 y E_4, se llaman cisteinil leucotrienos. Aunque los leucotrienos se generan predominantemente en los leucocitos, las células no leucocitarias (p. ej., células endoteliales) que expresan enzimas corriente abajo de 5-LOX/FLAP pueden tomar y convertir LTA_4 derivado de leucocitos en un proceso denominado biosíntesis transcelular. También se ha demostrado la formación transcelular de prostaglandinas; por ejemplo, las células endoteliales pueden usar PGH_2 plaquetario para formar PGI_2.

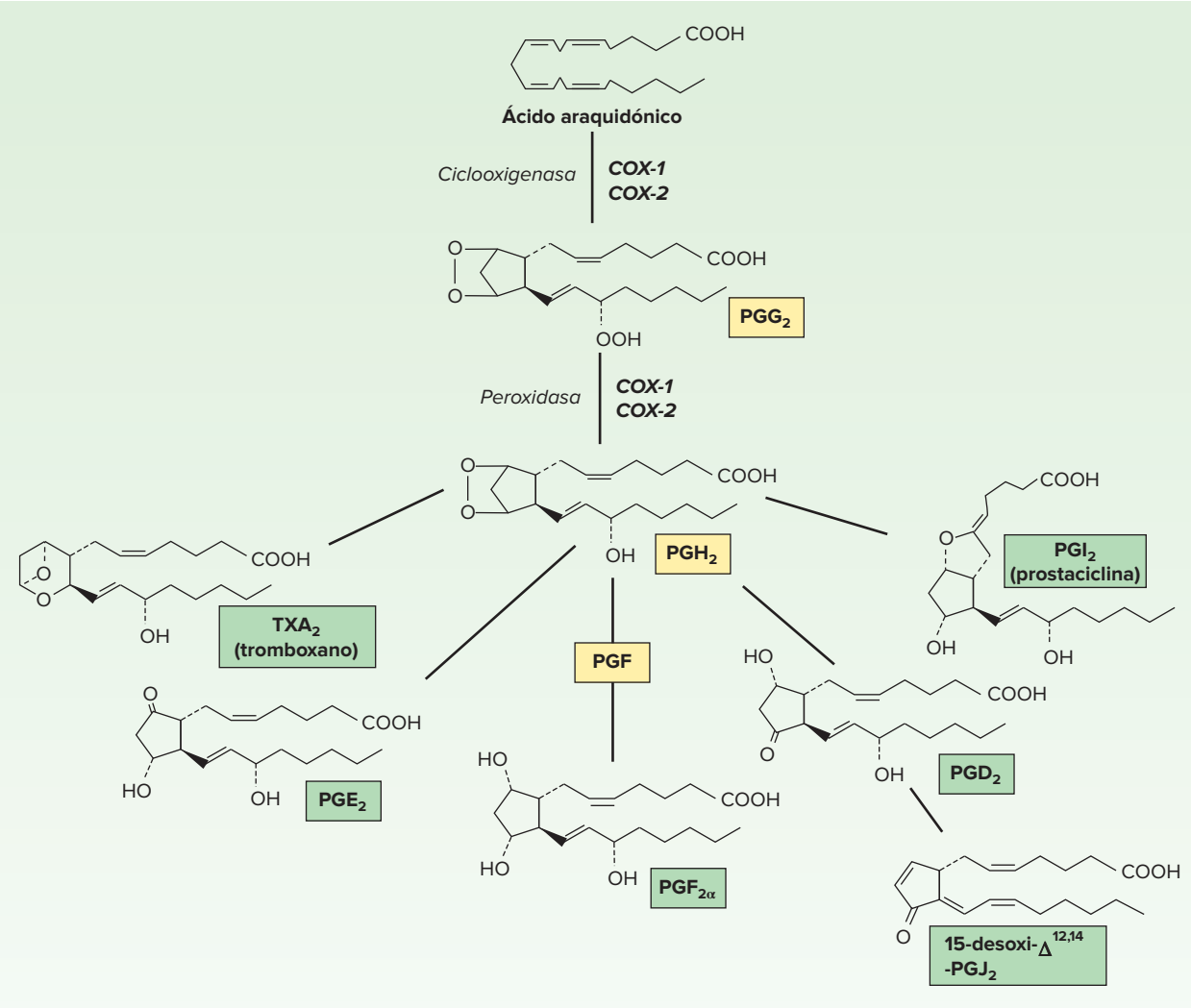


FIGURA 18-2 Biosíntesis prostanoide. Los nombres compuestos aparecen dentro de cuadros.

El **LTC_4** y el **LTD_4** son potentes broncoconstrictores y se secretan en el asma y la anafilaxis. Hay cuatro enfoques actuales para el desarrollo de fármacos antileucotrienos: inhibidores de la enzima 5-LOX, antagonistas del receptor de cisteinil leucotrieno, inhibidores de FLAP y de la fosfolipasa A_2. Las variantes en el gen 5-LOX humano (*ALOX5*) o los receptores cisteinilo (CYSLTR1 o CYSLTR2) se han relacionado con el asma y con la respuesta alterada a los fármacos antileucotrienos.

El LTA_4, el producto primario de 5-LOX, también se puede convertir con estimulación apropiada a través de 12-LOX en plaquetas *in vitro* a las **lipoxinas** LXA_4 y LXB_4. Estos mediadores también pueden generarse a través del metabolismo de 5-LOX de 15(*S*)-HETE, el producto del metabolismo 15-LOX-2 del ácido araquidónico. El isómero estereoquímico, 15(*R*)-HETE, puede derivarse de la acción de la COX-2 acetilada con ácido acetilsalicílico y transformarse más adelante en leucocitos mediante 5-LOX a 15-epi-LXA_4 o 15-epi-LXB_4, las llamadas lipoxinas desencadenadas por ácido acetilsalicílico. La isoforma 15-LOX-1 prefiere el ácido linoleico como sustrato, formando ácido 13(*S*)-hidroxioctadecadienoico, mientras que la acción secuencial de 15-LOX-1 y 5-LOX puede convertir el ácido graso omega-3 ácido docosahexaenoico (DHA) a resolvinas, lípidos en potencia antiinflamatorios y prorresolvina. Las resolvinas sintéticas, las lipoxinas y las epilipoxinas ejercen acciones antiinflamatorias cuando se aplican *in vivo*. Aunque estos compuestos se pueden formar a partir de sustratos endógenos *in vitro* y cuando se sintetizan pueden tener potentes efectos biológicos, la importancia de los compuestos endógenos *in vivo* en la biología humana permanece mal definida. El 12-HETE, un producto de 12-LOX, también puede experimentar una reorganización molecular catalizada a ácidos epoxihidroxieicosatrienoicos llamados **hepoxilinas**. Se han informado los efectos proinflamatorios de las hepoxilinas sintéticas, aunque no está clara su relevancia biológica.

Los LOX epidérmicos, 12(*R*)-LOX y LOX-3, son distintos de las enzimas "convencionales" tanto en sus sustratos naturales, que parecen no ser ácido araquidónico y ácido linoleico, como en los productos formados. Las mutaciones en los genes 12(*R*)-LOX (*ALOX12B*) o LOX-3 (*ALOXE3*) se asocian comúnmente con ictiosis congénita autosómica recesiva, y la acumulación epidérmica de 12(*R*)-HETE es una característica de la psoriasis y la ictiosis. Los inhibidores de 12(*R*)-LOX están bajo investigación para el tratamiento de estos trastornos proliferativos de la piel.

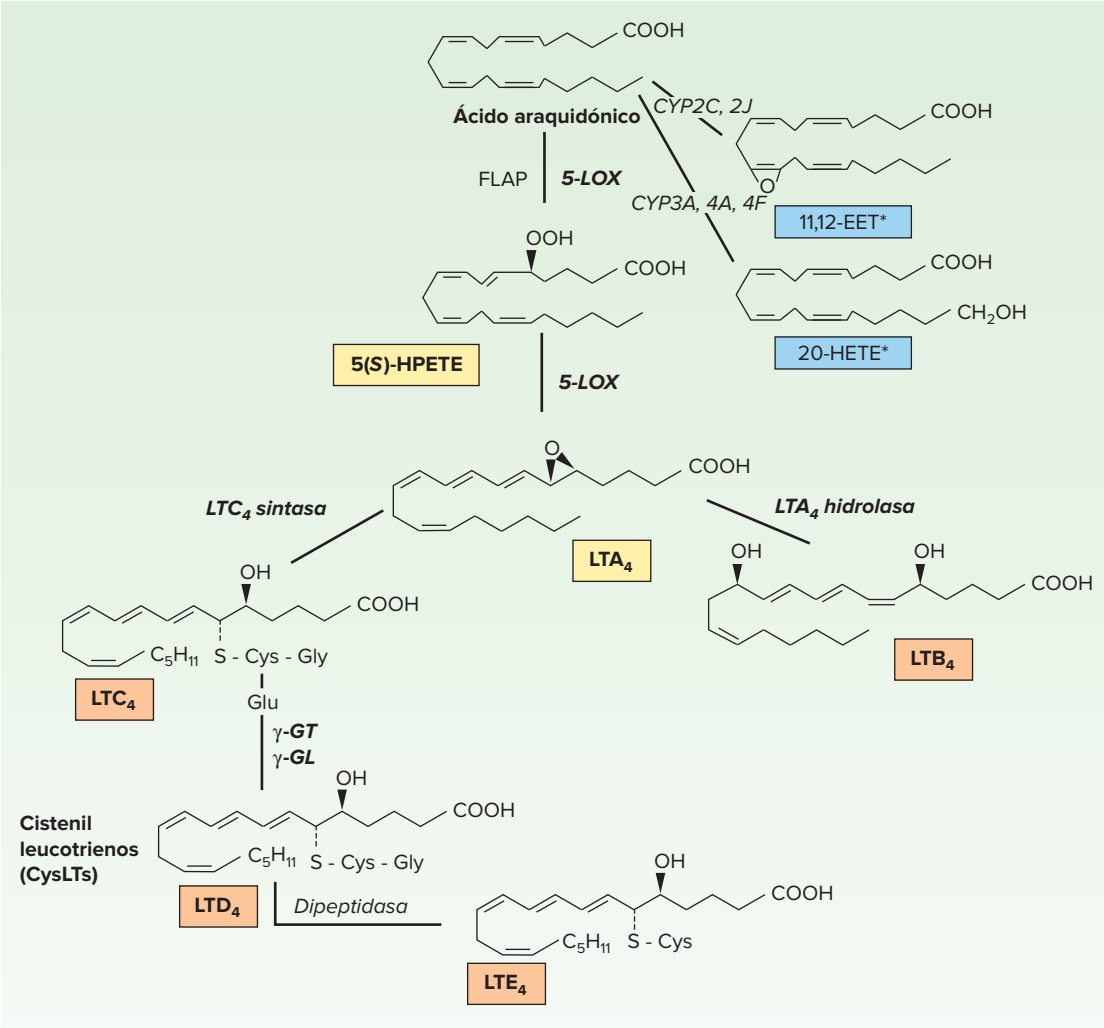


FIGURA 18-3 Biosíntesis de leucotrienos (LT). Los LTC_4, LTD_4 y LTE_4 son conocidos colectivamente como LT cisteinil (Cys). La FLAP, proteína activadora de 5 LOX; GT, glutamil transpeptidasa (*glutamyl transpeptidase*); GL, glutamil leucotrienasa (*glutamyl leukotrienase*). * Los productos adicionales incluyen 5,6-; 8,9-; y 14,15-EET; y 19-, 18-, 17-, y 16-HETE.

Productos de la epoxigenasa

Las isozimas específicas de las monooxigenasas microsómicas del citocromo P450 convierten AA en ácidos hidroxi- o epoxieicosatrienoicos (figuras 18-1 y 18-3). Los productos son 20-HETE, generados por las hidroxilasas CYP (CYP3A, 4A, 4F) y los ácidos 5,6-, 8,9-, 11,12- y 14,15-epoxieicosatrienoicos (EET), que surgen de la epoxigenasa CYP (2J, 2C). Su biosíntesis puede alterarse por factores farmacológicos, nutricionales y genéticos que afectan la expresión de P450. Las acciones biológicas de los EET se reducen por su conversión a los correspondientes, y biológicamente menos activos, ácidos dihidroxieicosatrienoicos (DHET) a través de la acción de la epóxido hidrolasa soluble (sEH, *soluble epoxide hydrolase*). A diferencia de las prostaglandinas, los EET pueden esterificarse en fosfolípidos, que luego actúan como sitios de almacenamiento. Las proteínas de unión a ácidos grasos intracelulares promueven la captura de EET en las células, su incorporación a los fosfolípidos y la disponibilidad de sEH. Los EET se sintetizan en células endoteliales y causan vasodilatación en varios lechos vasculares mediante la activación de canales de K^+ activados por Ca^{2+} de gran conductividad muscular lisa. Esto da como resultado la hiperpolarización y vasodilatación de las células musculares lisas, lo que conduce a una reducción de la presión arterial. La evidencia sustancial indica que los EET pueden funcionar como **factores hiperpolarizantes derivados del endotelio**, particularmente en la circulación coronaria. El 15(*S*)-Hidroxi-11,12-EET, que surge de la ruta 15-LOX, es también un factor hiperpolarizante derivado del endotelio y un sustrato para sEH. En consecuencia, existe un interés en los inhibidores de sEH soluble como fármacos antitrombóticos y antihipertensivos potenciales. Una excepción a la respuesta general a los EET como vasodilatadores es la vasculatura pulmonar donde causan vasoconstricción. Aún no está claro si esta actividad de los EET puede limitar el uso clínico potencial de los inhibidores de sEH. La baja regulación negativa de seH pulmonar puede contribuir a la hipertensión pulmonar. También se han reportado acciones antiinflamatorias, antiapoptóticas y proangiogénicas de los EET.

Isoeicosanoides

Los isoeicosanoides, una familia de isómeros de eicosanoides, se forman de modo no enzimático mediante una acción directa basada en radicales libres sobre AA y sustratos lipídicos relacionados.

Los **isoprostanos** así formados son estereoisómeros de prostaglandina. Debido a que las prostaglandinas tienen muchos centros asimétricos, poseen una gran cantidad de estereoisómeros potenciales. La COX no es necesaria para la formación de los isoprostanos, y su inhibición con ácido acetilsalicílico u otros NSAID no debe afectar la ruta del isoprostano. El mecanismo primario de epimerización es la peroxidación de araquidonato por radicales libres. La peroxidación ocurre mientras el ácido araquidónico aún está esterificado a los fosfolípidos de la membrana. Por tanto, a diferencia de las prostaglandinas, estos estereoisómeros se "almacenan" como parte de la membrana. Luego se escinden mediante fosfolipasas, circulan y se excretan en la orina. Los isoprostanos están presentes en cantidades relativamente grandes (10 veces mayor en sangre y en orina que las prostaglandinas derivadas de COX). Tienen potentes efectos vasoconstrictores cuando se infunden en lechos renales y otros vasculares, y pueden activar receptores de prostanoides. También pueden modular otros aspectos de la función vascular, incluyendo las interacciones adhesivas de los leucocitos y las plaquetas y la angiogénesis. Se ha especulado que pueden contribuir a la fisiopatología de las respuestas inflamatorias de forma no sensible a los inhibidores de la COX. Una dificultad particular para evaluar las probables funciones biológicas de los isoprostanos —muchos de los cuales se ha demostrado que sirven como ligandos incidentales en los receptores de prostaglandinas— es que mientras altas concentraciones de isoprostanos particulares pueden ser necesarias para provocar una respuesta, casualmente se forman múltiples compuestos *in vivo* bajo condiciones de estrés oxidante. Se han descrito leucotrienos análogos e isómeros de EET.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS EICOSANOIDES

MECANISMOS Y EFECTOS DE LOS EICOSANOIDES

Mecanismos de receptor

Como resultado de sus cortas semividas, los eicosanoides actúan principalmente de forma autocrina y paracrina, es decir, cerca del sitio de su síntesis, y no como hormonas circulantes. Estos ligandos se unen a los receptores en la superficie celular, con la especificidad farmacológica determinada por la densidad y el tipo de receptor en diferentes células (figura 18-4). Se ha identificado un solo producto génico para cada uno de los receptores PGI_2 (IP), $PGF_{2\alpha}$ (FP) y TXA_2 (TP), mientras que cuatro receptores PGE_2 distintos (EP 1-4) y dos receptores PGD_2 (DP_1 y DP_2) han sido clonados. Las isoformas adicionales de los receptores humanos TP (α y β), FP (A y B) y EP_3 (Ia, Ib, Ic, II, III, IV y e) pueden surgir a través de la unión de mRNA diferencial. Existen dos receptores para LTB_4 (BLT_1 y BLT_2) y para LTC_4/LTD_4 ($cysLT_1$ y $cysLT_2$). Parece que LTE_4 funciona a través de uno o más receptores distintos de $cysLT_1$/$cysLT_2$, con alguna evidencia de que el receptor huérfano GPR99 y el receptor $P2Y_{12}$ de ADP pueden funcionar como receptores LTE_4. El receptor de formil péptido (fMLP, *formyl peptide*)-1 puede activarse por lipoxina A4 y, en consecuencia, se ha denominado receptor ALX. Se ha informado sobre la heterodimerización del receptor para varios receptores de eicosanoides, que proporcionan subtipos de receptores adicionales a partir de los productos génicos identificados en la actualidad. Todos estos receptores están acoplados a la proteína G; las propiedades de los receptores mejor estudiados se enumeran en el cuadro 18-1.

Los receptores EP_2, EP_4, IP y DP_1 activan la adenilil ciclasa a través de G_s. Esto conduce a niveles incrementados de cAMP intracelulares, que a su vez activan proteínas cinasas específicas (véase capítulo 2). Los EP_1, FP y TP activan el metabolismo del fosfatidilinositol, lo que conduce a la formación de trifosfato de inositol, con la posterior movilización de reservas de Ca^{2+} y un aumento de Ca^{2+} intracelular libre. El TP también se acopla a múltiples proteínas G, incluyendo $G_{12/13}$ y G_{16}, para estimular las vías de señalización de la proteína G pequeña, y puede activar o inhibir la adenilil ciclasa a través de G_s (TPα) o G_i (TPβ), respectivamente. Las isoformas EP_3 pueden acoplarse tanto al calcio intracelular incrementado como a un cAMP aumentado o disminuido. El receptor DP_2 (también conocido como la molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2, o CRTH2), el cual no está relacionado con los otros receptores prostanoides, es un miembro de la superfamilia del receptor fMLP. Este receptor se acopla a través de una proteína G de tipo G_i y conduce a la inhibición de la síntesis de cAMP y aumenta el Ca^{2+} intracelular en una variedad de tipos de células.

El LTB_4 también causa la liberación de inositol trisfosfato a través del receptor BLT_1, provocando la activación, la desgranulación y la generación de un anión superóxido en los leucocitos. El receptor BLT_2, un receptor de baja afinidad para LTB_4, también se une con una afinidad razonable mediante 12(*S*)- y 12(*R*)-HETE, aunque la relevancia biológica de esta observación no está clara. Los $CysLT_1$ y $cysLT_2$ se unen a G_q, dando lugar a Ca^{2+} intracelular incrementado. Los estudios también han colocado G_i corriente abajo de $cysLT_2$. Un receptor huérfano, el GPR17, se une a cysLT y puede regular de manera negativa la función de $cysLT_1$, pero su función fisiológica sigue estando mal definida. Como se indicó con anterioridad, los EET estimulan la vasodilatación a través de la activación paracrina de los canales de potasio activados por calcio en las células del músculo liso conduciendo a la hiperpolarización y la relajación. Esto ocurre de una manera consistente con la activación de un receptor acoplado a G_s, aunque aún no se ha identificado un receptor de EET específico. Los EET también pueden actuar de manera autocrina, activando directamente los canales potenciales del receptor endotelial transitorio para causar la hiperpolarización endotelial, que luego se transfiere a las células del músculo liso mediante uniones gap o iones de potasio. No se han identificado receptores específicos para los isoprostanos, y aún no se ha establecido la importancia biológica de su capacidad para actuar como ligandos secundarios en los receptores de prostaglandinas.

Aunque los prostanoides pueden movilizar los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs, *peroxisome proliferator-activated receptors*) si se agregan en una concentración suficiente *in vitro*, sigue siendo cuestionable si estos compuestos alcanzan alguna vez concentraciones suficientes para funcionar como ligandos de receptores nucleares endógenos *in vivo*.

Efectos de las prostaglandinas y los tromboxanos

Las prostaglandinas y los tromboxanos tienen efectos importantes sobre el músculo liso en la vasculatura, las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal y reproductivo. La contracción del músculo liso está mediada por la liberación de calcio, mientras que los efectos relajantes están mediados por la generación de cAMP. Muchos de los efectos contráctiles de los eicosanoides en el músculo liso se pueden inhibir al disminuir el calcio extracelular o al usar medica-

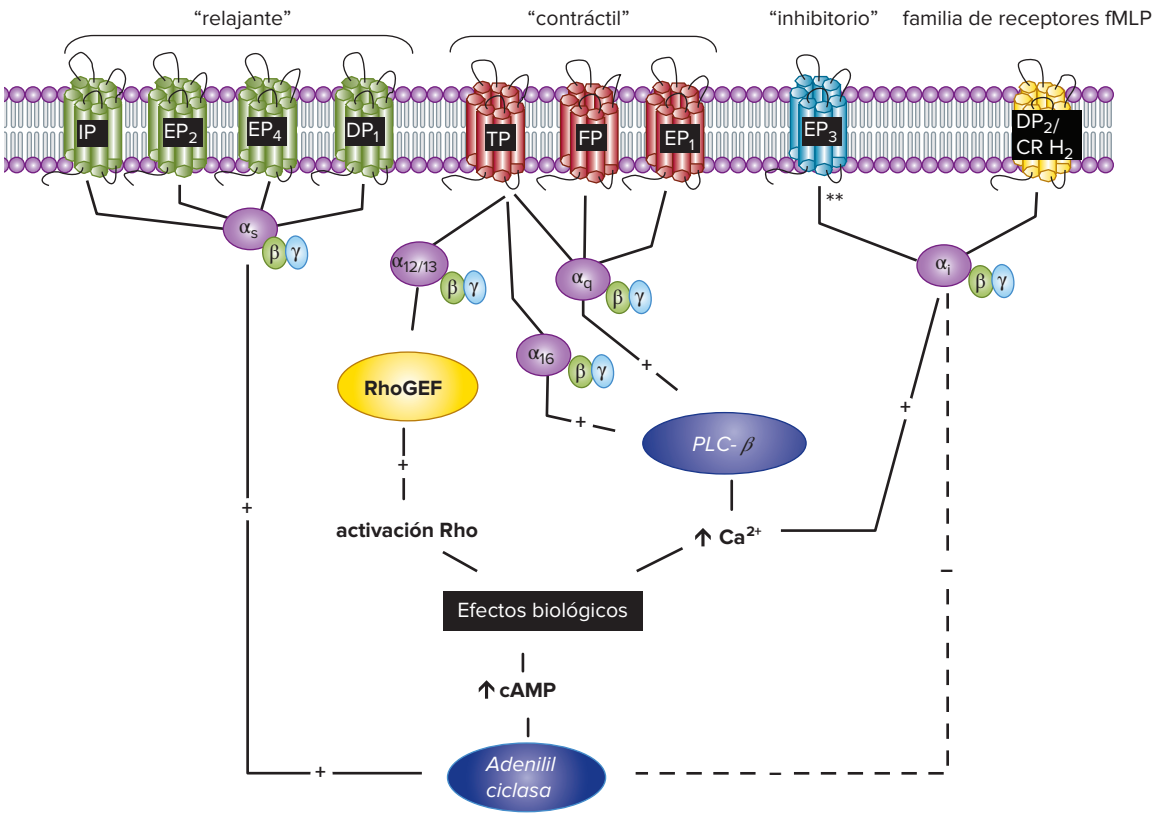


FIGURA 18-4 Receptores prostanoides y sus vías de señalización. El **f**MLP, MetLeuPhe formilado (*formylated MetLeuPhe*), un pequeño receptor peptídico; PLC-β, fosfolipasa C-β (*phospholipase C*-β). Todos los receptores que se muestran son del tipo de siete transmembrana acoplado a proteína G. Los términos "relajante", "contráctil" e "inhibitorio" se refieren a la caracterización filogenética de sus efectos primarios,** todas las isoformas EP_3 se acoplan a G_i pero algunas también pueden activar rutas G_s o $G_{12/13}$. El RhoGEF, factor de intercambio de nucleótidos rho guanina (*rho guanine nucleotide exchange factor*). Véase texto para detalles adicionales.

mentos bloqueadores del canal de calcio. Otros blancos importantes incluyen plaquetas y monocitos, riñones, el sistema nervioso central, terminales nerviosas presinápticas autónomas, terminaciones nerviosas sensoriales, órganos endocrinos, tejido adiposo y ojos (los efectos sobre los ojos pueden involucrar al músculo liso).

A. Músculo suave

1. *Vascular:* El TXA2 es un vasoconstrictor potente. También es un mitógeno de células musculares lisas y es el único eicosanoide del cual se ha demostrado convincentemente que tiene este efecto. El efecto mitogénico se potencia por la exposición de las células del músculo liso a la testosterona, que regula la expresión de TP de las células del músculo liso. La $PGF_{2\alpha}$ también es un vasoconstrictor, pero no es un mitógeno del músculo liso. Otro vasoconstrictor es el isoprostano 8-iso-$PGF_{2\alpha}$, también conocido como $iPF_{2\alpha}$III, que puede actuar a través del receptor TP.

Las prostaglandinas vasodilatadoras, en especial las PGI_2 y PGE_2, favorecen la vasodilatación aumentando cAMP y disminuyendo el calcio intracelular del músculo liso, principalmente a través de los receptores IP y EP_4. La PGI_2 vascular es sintetizada tanto por el músculo liso como por las células endoteliales, siendo la isoforma COX-2 en este último tipo de célula la fundamental contribuyente. En la microcirculación, la PGE_2 es un vasodilatador producido por células endoteliales. La PGI_2 inhibe la proliferación de células del músculo liso, una acción que puede ser en esencia relevante en la hipertensión pulmonar. La PGD_2 también puede funcionar como un vasodilatador, en específico como un mediador dominante del enrojecimiento inducido por el fármaco reductor de lípidos niacina.

2. *Tracto gastrointestinal:* La mayoría de las prostaglandinas y los tromboxanos activan el músculo liso gastrointestinal. El músculo longitudinal es contraído por PGE_2 (a través de EP_3) y $PGF_{2\alpha}$ (a través de FP), mientras que el músculo circular se contrae con fuerza por $PGF_{2\alpha}$ y más débil por PGI_2, y se relaja por PGE_2 (a través de EP_4). La administración de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ produce retortijones con cólicos (véase "Farmacología clínica de los eicosanoides", más abajo). Los leucotrienos también tienen poderosos efectos contráctiles.

3. *Vías respiratorias:* El músculo liso respiratorio se relaja con PGE_2 y PGI_2 y se contrae con PGD_2, TXA_2 y $PGF_{2\alpha}$. Los estudios en ratones *knockout* de los receptores DP_1 y DP_2 sugieren un papel importante de este prostanoide en el asma, aunque el receptor DP_2 parece ser más relevante para las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias. Los cisteinil leucotrienos también son broncoconstrictores. Actúan especialmente sobre el músculo liso en las vías respiratorias periféricas y son mil veces más potentes que la histamina, tanto *in vitro* como *in vivo*. También estimulan la secreción de moco bronquial y causan edema de la mucosa. El broncoespasmo se produce en cerca de 10% de las personas que toman NSAID, tal vez debido a un cambio en

CUADRO 18-1 Receptores de eicosanoides[1]

Receptor (humano)	Ligando endógeno	Ligandos secundarios	Proteína G; segundo mensajero	Fenotipo(s) principal(es) en ratones *knockout*
DP_1	PGD_2		G_s; ↑cAMP	↓ Asma alérgico
				↑ Enfermedad cardiovascular inflamatoria, hipertensión, trombosis
DP_2	PGD_2	$15d\text{-}PGJ_2$	G_i; ↑$Ca^{2+}{}_i$, ↓cAMP	↑ Inflamación alérgica de las vías respiratorias
				↓ Inflamación cutánea
EP_1	PGE_2	PGI_2	G_q; ↑$Ca^{2+}{}_i$	↓ Carcinogénesis del colon
EP_2	PGE_2		G_s; ↑cAMP	Fertilización deteriorada
				Hipertensión sensible a la sal
				↓ Tumorgénesis
$EP_{3I, II, III, IV, V, VI, e, f}$	PGE_2		G_i; ↓cAMP, ↑$Ca^{2+}{}_i$	Resistencia a pirógenos
			G_s; ↑cAMP	↓ Inflamación cutánea aguda
			G_q; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$	↑ Inflamación alérgica de las vías respiratorias
			$G_{12/13}$; activación Rho	Obesidad
EP_4	PGE_2		G_s; ↑cAMP	↑ Severidad del infarto de miocardio
				↑ Respuesta inflamatoria/inmune intestinal
				↓ Carcinogénesis del colon
				Conducto arterioso permeable
$FP_{A, B}$	$PGF_{2\alpha}$	isoPs	G_q; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$	Fracaso del parto
			$G_{12/13}$; activación Rho	↓ Presión arterial basal; ↑ Respuesta de vasopresores
				↓ Aterosclerosis
IP	PGI_2	PGE_2	G_s; ↑cAMP	↑ Respuesta trombótica
				↑ Respuesta a la lesión vascular
				↑ Aterosclerosis
				↑ Fibrosis cardiaca
				Hipertensión sensible a la sal
$TP_{\alpha, \beta}$	TXA_2	isoPs	G_q,$G_{12/13}$,G_{16}; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$, activación Rho	↑ Tiempo de sangrado
				↓ Respuesta a la lesión vascular
				↓ Aterosclerosis
				↑ Supervivencia después del aloinjerto cardiaco
BLT_1	LTB_4		G_{16},G_i; ↑$Ca^{2+}{}_i$, ↓cAMP	Respuestas inflamatorias
				↓ Resistencia a la insulina en la obesidad
BLT_2	LTB_4	12(*S*)-HETE	Similar a G_q, similar a G_i, similar a G_{12}, ↑$Ca^{2+}{}_i$	↓ Artritis inflamatoria
		12(*R*)-HETE		↑ Colitis experimental
$CysLT_1$	LTD_4	LTC_4/LTE_4	G_q; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$	↓ Respuesta innata y adaptativa a la permeabilidad inmune vascular
				↑ Respuesta pulmonar inflamatoria y fibrótica
$CysLT_2$	LTC_4/LTD_4	LTE_4	G_q; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$	↓ Respuesta pulmonar inflamatoria y fibrótica

[1] Las variantes de unión para los receptores eicosanoides están indicadas cuando corresponde.

$Ca^{2+}{}_i$: calcio intracelular; cAMP: 3′, 5′-monofosfato de adenosina cíclico; PLC: fosfolipasa C; isoPs: isoprostanos; $15d\text{-}PGJ_2$: 15-desoxi-$\Delta^{12,14}$-PGJ_2.

el metabolismo del araquidonato a partir del metabolismo de COX a la formación de leucotrienos.

4. *Reproductivo:* Las acciones de las prostaglandinas en el músculo liso reproductivo se discuten a continuación en la sección D, "Órganos reproductores".

B. Plaquetas

La incorporación de plaquetas se ve marcadamente afectada por los eicosanoides. La PGI_2, un producto principal de la COX-2 derivada del endotelio, es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Esta inhibición se produce a través de una elevación dependiente del receptor de IP en la actividad de G_s y cAMP. Las variantes genéticas disfuncionales en el receptor de prostaciclina humano, así como la inhibición de COX-2 (reducción de la señalización y producción de prostaciclina, respectivamente) conducen a un aumento de la activación y agregación de plaquetas. En la actualidad se ha demostrado que esto tiene implicaciones importantes con respecto a los eventos cardiovasculares adversos, como se describe a continuación (véase "Inhibición de la síntesis de eicosanoides"). El TXA_2 es el producto principal de la COX-1 plaquetaria, la única isoforma de COX expresada en plaquetas maduras, con PGD_2 derivada de COX-1 encontrada en cantidades menores. El TXA_2 es un potente inductor de la agregación plaquetaria. El TXA_2 amplifica adicionalmente los efectos de otros agonistas plaquetarios más potentes, como la trombina. La ruta de señalización TP-G_q eleva el Ca^{2+} intracelular y activa la proteína cinasa C, facilitando la agregación plaquetaria y la biosíntesis de TXA_2. La activación de $G_{12/G13}$ induce la regulación dependiente de Rho/Rho-cinasa de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina, la cual conduce a un cambio en la forma de las plaquetas. Las mutaciones en el TP humano se han asociado con trastornos leves de la coagulación. Las acciones plaquetarias de TXA_2 están restringidas *in vivo* por PGI_2, que inhibe la agregación plaquetaria por todos los agonistas reconocidos, y PGD_2. La biosíntesis de TXA_2 derivada de COX-1 plaquetaria aumenta durante la activación y agregación plaquetaria y se inhibe irreversiblemente por la administración crónica de ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Los metabolitos urinarios de TXA_2 aumentan en los síndromes clínicos de activación plaquetaria, como la diabetes mellitus, y de manera particular en pacientes con infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La COX-2 macrofágica parece contribuir alrededor de 10% del incremento en la biosíntesis de TXA_2 observada en los fumadores, mientras que el resto se deriva de la COX-1 plaquetaria. Una contribución variable, presumiblemente la COX-2 macrofágica, puede ser insensible a los efectos del ácido acetilsalicílico a dosis bajas. En un solo ensayo que comparó dosis bajas y altas de ácido acetilsalicílico, ningún aumento en el beneficio se asoció con un aumento de la dosis; de hecho, este estudio, así como las comparaciones indirectas entre los ensayos controlados con placebo, sugieren una relación dosis-respuesta inversa, reflejando tal vez el aumento de la inhibición de la síntesis de PGI_2 a dosis más altas de ácido acetilsalicílico. Las concentraciones bajas de PGE_2 aumentan (a través de los receptores EP_3), mientras que las concentraciones más altas inhiben (a través de los receptores de IP), la agregación plaquetaria. La PGD_2 inhibe la agregación a través de DP_1, lo que conduce a una mayor generación de cAMP.

C. Riñón

Tanto la médula como la corteza del riñón sintetizan prostaglandinas, la médula sustancialmente más que la corteza. La COX-1 se expresa sobre todo en los conductos colectores corticales y medulares y las células mesangiales, el endotelio arteriolar y las células epiteliales de la cápsula de Bowman. La COX-2 está restringida a las células intersticiales medulares renales, la mácula densa y la rama ascendente gruesa cortical.

Los principales productos de eicosanoides renales son PGE_2 y PGI_2, seguidos de $PGF_{2\alpha}$ y TXA_2. El riñón también sintetiza varios ácidos hidroxieicosatetraenoicos, leucotrienos, productos del citocromo P450 y epóxidos. Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial y en la regulación de la función renal, en particular en los riñones que funcionan mínimamente y en los estados de volumen contraído. En estas circunstancias, las PGE_2 y PGI_2 renales corticales derivadas de COX-2 mantienen el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular a través de sus efectos vasodilatadores locales. Estas prostaglandinas también modulan la presión arterial sistémica a través de la regulación del agua y la excreción de sodio. La expresión de COX-2 medular y mPGES-1 aumenta en condiciones de alto consumo de sal. Los prostanoides derivados de COX-2 aumentan el flujo sanguíneo medular e inhiben la reabsorción tubular de sodio, mientras que los productos derivados de COX-1 estimulan la excreción de sal en los conductos colectores. El aumento del aclaramiento de agua quizá se deba a una atenuación de la acción de la hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*) sobre la adenilil ciclasa. La pérdida de estos efectos puede ser la base de la hipertensión sistémica o sensible a la sal asociada a menudo con la inhibición de la COX. Una percepción errónea común —a menudo articulada en la discusión de la toxicidad cardiovascular de fármacos como el rofecoxib— es que la hipertensión derivada de la administración de NSAID de alguna manera resulta independiente de la inhibición de las prostaglandinas. Los diuréticos de asa, por ejemplo, la furosemida, producen algunos de sus efectos al estimular la actividad de COX. En el riñón normal, esto aumenta la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras. Por tanto, la respuesta del paciente a un diurético de asa disminuye si se administra un inhibidor de COX al mismo tiempo (véase capítulo 15).

Existe un nivel adicional de complejidad asociado con los efectos de las prostaglandinas renales. A diferencia de la enzima medular, la expresión de la COX-2 cortical se ve incrementada por la baja ingesta de sal, lo que conduce a una mayor liberación de renina. Esto eleva la velocidad de filtración glomerular y contribuye a una mayor reabsorción de sodio y un aumento en la presión arterial. Se cree que el PGE_2 estimula la liberación de renina mediante la activación de EP_4 o EP_2. La PGI_2 también puede estimular la liberación de renina y esto puede ser relevante para el mantenimiento de la presión arterial en condiciones de volumen contraído y para la patogénesis de la hipertensión renovascular. La inhibición de COX-2 puede reducir la presión arterial en estos entornos.

El TXA_2 causa vasoconstricción intrarrenal (y tal vez un efecto similar al de ADH), lo que provoca una disminución de la función renal. El riñón normal sintetiza sólo pequeñas cantidades de TXA_2. Sin embargo, en afecciones renales que implican infiltración de células inflamatorias (como la glomerulonefritis y rechazo de trasplante renal), las células inflamatorias (monocitos-macrófagos) liberan cantidades sustanciales de TXA_2. En teoría, los inhibidores de TXA_2 sintasa o los antagonistas de los receptores deberían mejorar la función renal en estos pacientes, pero tales medicamentos no están clínicamente disponibles. La hipertensión se asocia con un aumento de TXA_2 y una disminución de la síntesis de PGE_2 y PGI_2 en algunos modelos animales, por ejemplo, el modelo de riñón Goldblatt. No se sabe si estos cambios son factores primarios

contribuyentes o respuestas secundarias. La $PGF_{2\alpha}$ puede elevar la presión arterial al regular la liberación de renina en el riñón. Aunque se necesita investigar mucho más, los antagonistas de FP tienen potencial como nuevos fármacos antihipertensivos.

D. Órganos reproductivos

1. *Órganos reproductivos femeninos:* Los estudios en animales demuestran que PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ desempeñan un papel en los procesos reproductivos tempranos, como la ovulación, la luteólisis y la fecundación. El músculo uterino se contrae por $PGF_{2\alpha}$, TXA_2 y bajas concentraciones de PGE_2; la PGI_2 y altas concentraciones de PGE_2 causan relajación. La $PGF_{2\alpha}$, junto con la oxitocina, es esencial para el inicio del parto. La PGI_2 también ayuda a estimular la maduración de las células del músculo liso uterino. Los efectos de las prostaglandinas en la función uterina se discuten más abajo (véase "Farmacología clínica de los eicosanoides").

2. *Órganos reproductivos masculinos:* A pesar del descubrimiento de las prostaglandinas en el líquido seminal, el papel de éstas en el semen sigue siendo conjetural. La principal fuente de estas prostaglandinas es la vesícula seminal; la próstata, a pesar del nombre "prostaglandina", y los testículos, sólo sintetizan pequeñas cantidades. Los factores que regulan la concentración de prostaglandinas en el plasma seminal humano no se conocen en detalle, pero la testosterona estimula la producción de prostaglandinas. El tromboxano y los leucotrienos no se han encontrado en el líquido seminal. Los hombres con una baja concentración de prostaglandinas en el líquido seminal son relativamente infértiles.

Las prostaglandinas relajantes del músculo liso, como la PGE_1, mejoran la erección del pene al relajar el músculo liso de los cuerpos cavernosos (véase "Farmacología clínica de los eicosanoides").

E. Sistemas nerviosos central y periférico

1. *Fiebre:* La PGE_2 aumenta la temperatura corporal, predominantemente a través de EP_3, aunque EP_1 también realiza su papel, en especial cuando se administra de forma directa en los ventrículos cerebrales. Las $PGF_{2\alpha}$ y PGI_2 exógenas provocan fiebre, mientras que PGD_2 y TXA_2 no lo hacen. Los pirógenos endógenos liberan interleucina-1, que a su vez promueve la síntesis y liberación de PGE_2. Esta síntesis está bloqueada por el ácido acetilsalicílico, otros NSAID antipiréticos y el acetaminofeno.

2. *Sueño:* Cuando se infunde en los ventrículos cerebrales, la PGD_2 induce el sueño natural (según lo determinado por el análisis electroencefalográfico) a través de la activación de los receptores DP_1 y la liberación secundaria de adenosina. La infusión de PGE_2 en el hipotálamo posterior causa vigilia.

3. *Neurotransmisión:* Los compuestos PGE inhiben la liberación de norepinefrina a partir de terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares. Además, los NSAID aumentan la liberación de norepinefrina *in vivo*, lo que sugiere que las prostaglandinas desempeñan un papel fisiológico en este proceso. Por tanto, la vasoconstricción observada durante el tratamiento con inhibidores de COX puede deberse, en parte, a una mayor liberación de norepinefrina, así como a la inhibición de la síntesis endotelial de los vasodilatadores PGE_2 y PGI_2. Las PGE_2 y PGI_2 sensibilizan las terminaciones nerviosas periféricas a estímulos dolorosos. La PGE_2 actúa a través de los receptores EP_1 y EP_4 para potenciar la actividad del canal de cationes excitadores e inhibir la hiperpolarización de la actividad del canal de K^+, incrementando así la excitabilidad de la membrana. Las prostaglandinas también modulan el dolor de manera central. Tanto COX-1 como COX-2 se expresan en la médula espinal y liberan prostaglandinas en respuesta a estímulos de dolor periféricos. La PGE_2, y quizá también PGD_2, PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$, contribuyen a la llamada sensibilización central, un aumento en la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal espinal, que aumenta la intensidad del dolor, el área de su percepción y resultado a partir de estímulos normalmente inocuos. La PGE_2 actúa sobre el receptor EP_2 para facilitar la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios y bloquear tanto la neurotransmisión glicinérgica inhibidora como postsináptica para potenciar la actividad del receptor del neurotrasmisor excitatorio.

F. Inflamación e inmunidad

Las PGE_2 y PGI_2 son los prostanoides predominantes asociados con la inflamación. Ambos mejoran notablemente la formación de edema y la infiltración de leucocitos al estimular el flujo sanguíneo en la región inflamada. Las PGE_2 y PGI_2, a través de la activación de EP_2 e IP, respectivamente, aumentan la permeabilidad vascular y la infiltración de leucocitos. A través de su acción como un agonista de plaquetas, el TXA_2 puede aumentar también las interacciones plaquetas-leucocitos. Aunque quizá no lo hagan los linfocitos, las prostaglandinas pueden regular potentemente la función de los linfocitos. La PGE_2 y el TXA_2 pueden desempeñar un papel en el desarrollo de linfocitos T regulando la apoptosis de timocitos inmaduros. La PGI_2 contribuye a la supresión inmune al interferir con la maduración de células dendríticas y la captura de antígenos para su presentación en las células inmunes. La PGE_2 suprime la respuesta inmunológica al inhibir la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, deprimiendo así la respuesta de anticuerpos humorales. También inhibe la función citotóxica de las células T, la proliferación de linfocitos T estimulada por mitógenos y la maduración y función de los linfocitos Th1. La PGE_2 puede modificar la diferenciación de células mieloides, promoviendo fenotipos de células supresoras mieloides y macrófagos inmunosupresores tipo 2. Es probable que estos efectos contribuyan al escape inmune en tumores donde las células infiltradas derivadas de mieloide exhiben predominantemente fenotipos tipo 2. La PGD_2, un producto principal de los mastocitos, es un potente quimioatrayente para los eosinófilos en los que induce también la desgranulación y la biosíntesis de leucotrienos. La PGD_2 provoca además la quimiotaxis y la migración de linfocitos Th2, sobre todo a través de la activación de DP_2, aunque también se ha establecido un papel para DP_1. No está claro cómo estos dos receptores coordinan las acciones de PGD_2 en la inflamación y la inmunidad. Un producto de degradación de PGD_2, el 15d-PGJ_2, en concentraciones realmente formadas *in vivo*, también puede activar eosinófilos a través del receptor DP_2 (CRTh2).

G. Metabolismo óseo

Las prostaglandinas son abundantes en el tejido esquelético y son producidas por los osteoblastos y las células hematopoyéticas adyacentes. El principal efecto de las prostaglandinas (en especial la PGE_2, que actúa sobre EP_4) *in vivo* es el aumento de la renovación ósea, es decir, la estimulación de la resorción y formación óseas. La eliminación del receptor EP_4 en ratones produce un desequilibrio entre la permeabilidad y formación óseas, lo que conduce a un equilibrio negativo de la masa y la densidad de los huesos en los

animales más viejos. Las prostaglandinas pueden mediar los efectos de las fuerzas mecánicas sobre los huesos y los cambios en éstos durante la inflamación. La eliminación del receptor EP_4 y la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas se han asociado con la curación deficiente de las fracturas en modelos animales. Los inhibidores de la COX también pueden ralentizar la curación del músculo esquelético al interferir con los efectos de las prostaglandinas sobre la proliferación, diferenciación y fibrosis de los miocitos en respuesta a una lesión. Las prostaglandinas pueden contribuir a la pérdida ósea que ocurre en la menopausia; se ha especulado que los NSAID pueden tener valor terapéutico para la osteoporosis y la prevención de la pérdida ósea en mujeres mayores. Sin embargo, la evaluación controlada de tales intervenciones terapéuticas no se ha llevado a cabo. Los NSAID, en especial los específicos para la inhibición de COX-2, retrasan la curación ósea en modelos experimentales de fractura.

H. Ojos

Los derivados de las PGE, PGF y PGD disminuyen la presión intraocular. No ha sido aclarado el mecanismo de esta acción, pero quizás implica una mayor salida de humor acuoso de la cámara anterior a través de la vía uveoescleral (véase "Farmacología clínica de los eicosanoides").

I. Cáncer

Se le ha prestado gran interés al papel de las prostaglandinas, y en particular la vía COX-2, en el desarrollo de malignidades. La inhibición farmacológica o la eliminación genética de la COX-2 restringe la formación de tumores en modelos de colon, mama, pulmón y otros cánceres. En amplios ensayos epidemiológicos humanos se ha descubierto que el uso incidental de NSAID está asociado con reducciones significativas en el riesgo relativo de desarrollar estos y otros cánceres. La baja dosis habitual de **ácido acetilsalicílico** no parece que tenga un impacto sustancial en la incidencia de cáncer; sin embargo, se asocia con la reducción de la muerte por esta afección en una serie de estudios. La eficacia anticancerosa del ácido acetilsalicílico en humanos puede estar relacionada con la hiperactividad de la vía PI3 quinasa/Akt en las células tumorales. En pacientes con poliposis colónica familiar, los inhibidores de COX disminuyen de manera significativa la formación de pólipos. Los polimorfismos en COX-2 se han asociado con un mayor riesgo en algunos cánceres. Varios estudios han sugerido que la expresión de COX-2 se asocia con marcadores de progresión tumoral en el cáncer de mama. En el tejido mamario de los ratones, la COX-2 es oncogénica, mientras que el uso de NSAID se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de mama en las mujeres, en especial para los tumores con receptores hormonales positivos. A pesar del apoyo a la COX-2 como fuente predominante de prostaglandinas oncogénicas, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para determinar si se producen efectos antioncogénicos superiores con la inhibición selectiva de la COX-2, en comparación con los NSAID no selectivos. De hecho, los datos de modelos animales y estudios epidemiológicos en humanos son consistentes con el papel de COX-1 y COX-2 en la producción de prostanoides oncogénicos.

La PGE_2, que se considera el prostanoide oncogénico principal, facilita el inicio, la progresión y la metástasis del tumor a través de múltiples efectos biológicos, aumentando la proliferación y la angiogénesis, inhibiendo la apoptosis, aumentando la invasividad celular y modulando la inmunosupresión. La expresión aumentada de mPGES-1 es evidente en tumores, y los estudios preclínicos respaldan el uso potencial de inhibidores de mPGES-1 en la quimioprevención o el tratamiento. En tumores, los niveles reducidos de OATP2A1 y 15-PGDH, que median la captura celular y la inactivación metabólica de PGE_2, respectivamente, es problable que contribuyan a la actividad sostenida de PGE_2. Los papeles pro- y antioncogénicos de otros prostanoides continúan bajo investigación, con la emergencia de TXA_2 como otro mediador procarcinogénico probable, derivándose de COX-2 macrofágica y COX-1 plaquetaria. Los estudios en ratones que carecen de receptores EP_1, EP_2 o EP_4 confirman la reducción de la enfermedad en modelos de carcinogénesis múltiple. El EP_3, por el contrario, no realiza ningún papel o incluso puede desempeñar una función protectora en algunos cánceres. La transactivación del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) se ha relacionado con la actividad oncogénica de PGE_2. La PGD_2, que actúa sobre el receptor DP_1, puede reducir la angiogénesis, lo que reduce la progresión del tumor.

Efectos de los metabolitos derivados de lipooxigenasa y citocromo P450

Las lipooxigenasas generan compuestos que pueden regular respuestas celulares específicas que son importantes en la inflamación y la inmunidad. Los metabolitos derivados del citocromo P450 afectan las funciones de transporte de neuronas ya directamente o por metabolismo a compuestos activos (véase más abajo). Las funciones biológicas de las diversas formas de ácidos hidroxi e hidroperoxieicosenoico son en gran parte desconocidas, pero su potencia farmacológica es impresionante.

A. Células sanguíneas e inflamación

El LTB_4, que actúa en el receptor BLT_1, es un potente quimioatrayente para linfocitos T, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y tal vez mastocitos. El LTB_4 contribuye también a la activación de neutrófilos y eosinófilos, y a la adhesión monocito-endotelial. Los cisteinil leucotrienos son potentes quimioatrayentes para eosinófilos y linfocitos T. También pueden generar conjuntos distintos de citocinas mediante la activación de los mastocitos $cysLT_1$ y $cysLT_2$. A concentraciones más altas, estos leucotrienos también estimulan la adherencia de los eosinófilos, la desgranulación, la liberación de citocinas o quimiocinas y la formación de radicales de oxígeno. Los cisteinil leucotrienos contribuyen también a la inflamación al aumentar la permeabilidad endotelial, promoviendo así la migración de células inflamatorias al sitio de inflamación. Los leucotrienos han estado fuertemente implicados en la patogenia de la inflamación, sobre todo en enfermedades crónicas como el asma y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las lipoxinas tienen diversos efectos sobre los leucocitos, incluyendo la activación de monocitos y macrófagos y la inhibición de la activación de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos. Tanto la lipoxina A como la lipoxina B inhiben la citotoxicidad de las células asesinas naturales.

B. Corazón y músculo liso

1. *Cardiovascular:* El 12(*S*)-HETE estimula la proliferación y migración de células del músculo liso vascular a bajas concentraciones; puede desempeñar un papel en la proliferación miointimal que ocurre después de una lesión vascular como la causada por la angioplastia. Su estereoisómero, el 12(*R*)-HETE, no es un quimioatrayente, pero es un potente inhibidor de la Na^+/K^+-ATPasa en la córnea. En el músculo liso vascular, LTB_4 puede causar vasoconstricción así como la migración y prolife-

ración de las células musculares lisas, lo que quizá contribuya a la aterosclerosis y a la proliferación neointimal provocada por lesiones. Los LTC_4 y LTD_4 reducen la contractilidad del miocardio y el flujo sanguíneo coronario, lo que lleva a la depresión del gasto cardiaco. La lipoxina A y B ejercen efectos vasoconstrictores coronarios *in vitro*. Además de su acción vasodilatadora, los EET pueden reducir la hipertrofia cardiaca, así como la migración y proliferación del músculo liso vascular sistémico y pulmonar.

2. *Gastrointestinal:* Las células humanas epiteliales del colon sintetizan LTB_4, un quimioatrayente para los neutrófilos. La mucosa del colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal contiene cantidades sustancialmente mayores de LTB_4. Parece que la activación del receptor BLT_2, tal vez por agonistas distintos de LTB_4, es protectora en el epitelio del colon y contribuye al mantenimiento de la función de barrera.

3. *Vías respiratorias:* Los cisteinil leucotrienos, en particular los LTC_4 y LTD_4, son potentes broncoconstrictores y causan una mayor permeabilidad microvascular, exudación plasmática y secreción de moco en las vías respiratorias. Existen polémicas sobre si el patrón y la especificidad de los receptores de leucotrienos difieren en modelos animales y humanos. Los receptores específicos de LTC_4 no se han encontrado en el tejido pulmonar humano, mientras que los receptores LTD_4 de alta y baja afinidad están presentes.

C. Sistema renal

Existe una evidencia sustancial del papel de los productos de la epoxigenasa en la regulación de la función renal, aunque su empleo exacto en el riñón humano sigue siendo incierta. Tanto el 20-HETE como los EET se generan en el tejido renal. El 20-HETE, que bloquea potentemente el canal K^+ activado por Ca^{2+} de la célula muscular lisa y conduce a la vasoconstricción de las arterias renales, ha estado implicado en la patogénesis de la hipertensión. Por el contrario, los estudios apoyan un efecto antihipertensivo de los EET debido a sus acciones vasodilatadoras y natriuréticas. Los EET aumentan el flujo sanguíneo renal y pueden proteger contra el daño renal inflamatorio al limitar la infiltración de macrófagos glomerulares. Los inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble, que prolongan las actividades biológicas de los EET, se están desarrollando como posibles nuevos fármacos antihipertensivos. Los estudios *in vitro* y el trabajo en modelos animales apoyan la epóxido hidrolasa soluble para el control de la presión arterial, aunque el potencial de vasoconstricción pulmonar y la estimulación de tumores a través de acciones antiapoptóticas requieren una investigación cuidadosa.

D. Varios

Los efectos de estos productos en los órganos reproductores no se han esclarecido.

Del mismo modo, las acciones en el sistema nervioso han sido sugeridas pero no confirmadas. El 12-HETE estimula la liberación de aldosterona desde la corteza suprarrenal y posibilita una parte de la liberación de aldosterona estimulada por la angiotensina II, pero no la de la hormona adrenocorticotrópica. Concentraciones muy bajas de LTC_4 y concentraciones elevadas de epóxidos derivados de araquidonato aumentan la liberación de la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y de la hormona liberadora de LH de las células hipofisiarias anteriores aisladas de una rata.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE EICOSANOIDES

Los corticosteroides bloquean todas las vías conocidas de síntesis de eicosanoides, tal vez en parte al estimular la síntesis de varias proteínas inhibidoras llamadas conjuntamente anexinas o lipocortinas. Ellas inhiben la actividad de la fosfolipasa A_2, quizás al interferir con la unión de los fosfolípidos, evitando así la liberación de ácido araquidónico.

Los NSAID (p. ej., la **indometacina**, el **ibuprofeno**; véase capítulo 36) bloquean la formación de prostaglandinas y tromboxanos al inhibir reversiblemente la actividad de COX. Los NSAID tradicionales no son selectivos para COX-1 o COX-2. Los inhibidores más recientes de COX-2 selectivo, diseñados con determinación, varían, al igual que los medicamentos más antiguos, en su grado de especificidad. De hecho, existe una considerable variabilidad entre (y dentro) de los individuos en la selectividad alcanzada por la misma dosis del mismo NSAID. El **ácido acetilsalicílico** es un inhibidor irreversible de la COX. En las plaquetas, que carecen de núcleos, la COX-1 (la única isoforma expresada en las plaquetas maduras) no se puede restablecer mediante la biosíntesis de proteínas, lo que provoca la inhibición prolongada de la biosíntesis de TXA_2.

Los agonistas y antagonistas de los receptores EP están bajo evaluación en el tratamiento de la fractura ósea y la osteoporosis, mientras que los antagonistas de los receptores TP están siendo investigados por su utilidad en el tratamiento de los síndromes cardiovasculares. La inhibición directa de la biosíntesis de PGE_2 a través de la inhibición selectiva de la isoforma inducible de mPGES-1 también se está examinando para determinar la eficacia terapéutica potencial en el dolor y la inflamación, la enfermedad cardiovascular y la quimioprevención del cáncer.

Aunque siguen siendo menos efectivos que los corticosteroides inhalados, un inhibidor de la 5-LOX (el **zileutón**) y antagonistas selectivos del receptor $CysLT_1$ para los leucotrienos (el **zafirlukast**, el **montelukast** y el **pranlukast**, véase capítulo 20), son usados clínicamente en el asma de leve a moderada. La creciente evidencia del papel de los leucotrienos en la enfermedad cardiovascular ha ampliado las posibles aplicaciones médicas de los modificadores de leucotrienos. Se han informado datos contradictorios en estudios de animales según el modelo de enfermedad utilizado y el blanco molecular (5-LOX *versus* FLAP). Los estudios genéticos en humanos demuestran un vínculo entre las enfermedades cardiovasculares y los polimorfismos en las enzimas biosintéticas de los leucotrienos, e indican una interacción entre las vías 5-LOX y COX-2, en algunas poblaciones.

Los NSAID no inhiben por lo general la actividad de la lipooxigenasa en concentraciones alcanzadas clínicamente que impiden la actividad de COX. De hecho, al prevenir la conversión del ácido araquidónico a través de la vía COX, los NSAID pueden provocar que se metabolice más sustrato a través de las vías de la lipooxigenasa, lo que conduce a una mayor formación de los leucotrienos inflamatorios y proliferativos. Incluso entre las rutas dependientes de COX, la inhibición de la síntesis de un derivado puede aumentar la misma en un producto enzimáticamente relacionado. Por tanto, se están desarrollando fármacos que inhiben tanto la COX como la lipooxigenasa. Uno de estos medicamentos, el inhibidor de COX-2/5-LOX, la **darbufelona**, se ha mostrado prometedor en estudios de células cancerosas y en modelos tumorales de ratón. Estos estudios mecanicistas, junto con la regulación positiva observada de COX-2 y 5-LOX en tumores humanos múltiples, incluyendo el cáncer de páncreas, sugieren que ésta puede ser una vía importante para futuras investigaciones.

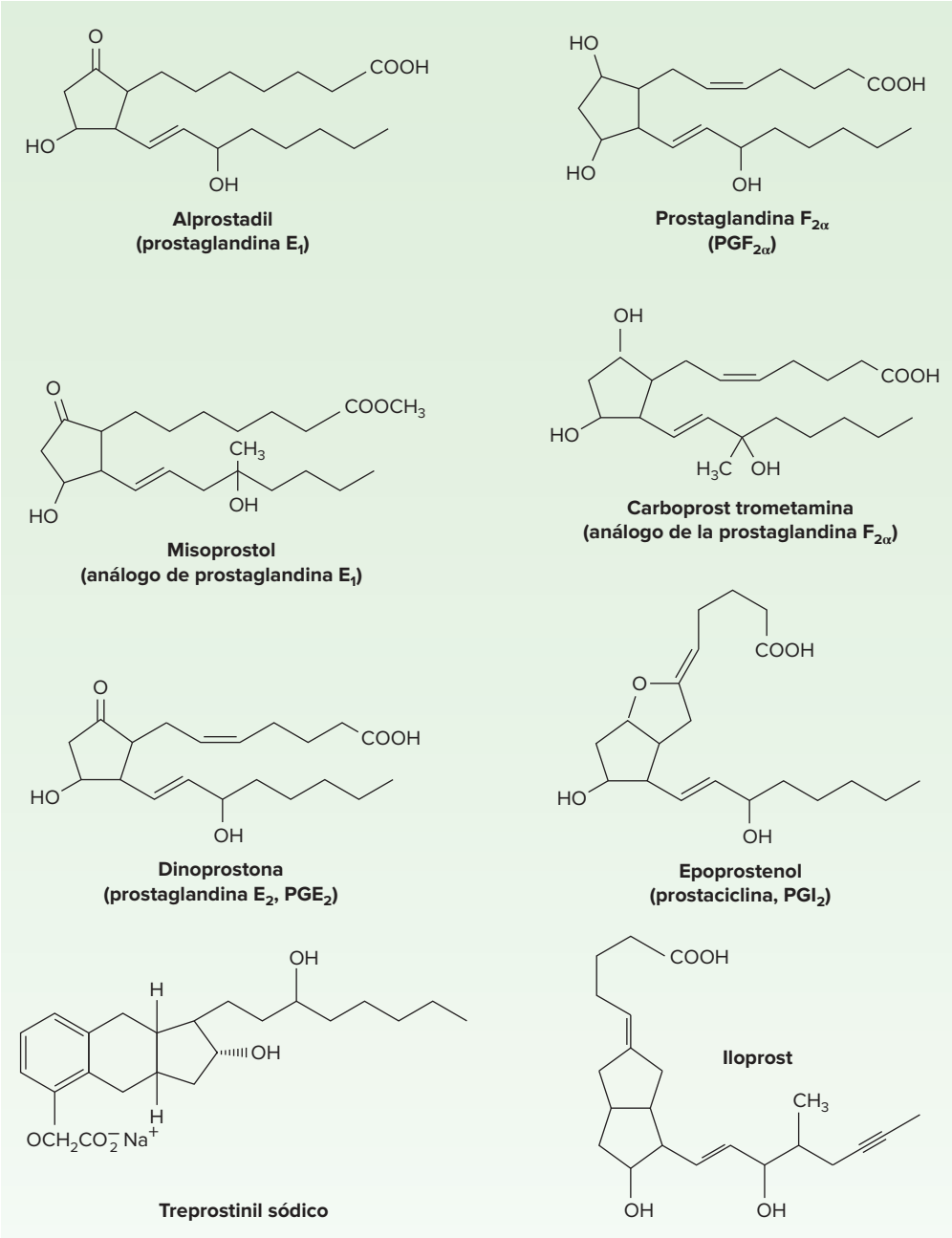


FIGURA 18-5 Estructuras químicas de algunas prostaglandinas y análogos de prostaglandinas actualmente en uso clínico.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS EICOSANOIDES

Varios enfoques se han utilizado en la aplicación clínica de los eicosanoides. En primer lugar, se han desarrollado análogos estables de acción prolongada orales o parenterales de las prostaglandinas naturales (figura 18-5). En segundo lugar, los inhibidores enzimáticos y los antagonistas de receptores se han desarrollado para interferir con la síntesis o los efectos de los eicosanoides. El descubrimiento de la COX-2 como fuente principal de prostanoides inflamatorios condujo al desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 en un esfuerzo por preservar las funciones gastrointestinales y renales dirigidas a través de la COX-1, lo que reduce la toxicidad. Sin embargo, es evidente que la marcada disminución en la biosíntesis de PGI_2 siguiente a la inhibición de COX-2, la cual ocurre sin una inhibición concurrente del TXA_2 derivado de la COX-1 plaquetaria, elimina una restricción protectora en los mediadores endógenos de la disfunción cardiovascular y conduce a un aumento en eventos cardiovasculares en pacientes que toman inhibidores selectivos de COX-2. En tercer lugar, los esfuerzos en la manipulación de la dieta —para cambiar los precursores de ácidos grasos poliinsaturados en los fosfolípidos de la membrana celular y así cambiar la síntesis de eicosanoides— se usan ampliamente en productos de venta libre y en dietas que enfatizan el aumento del consumo de pescado de agua fría.

Sistema reproductor femenino

Los estudios con ratones *knockout* han confirmado el papel de las prostaglandinas en la reproducción y el parto. La $PGF_{2\alpha}$ derivada de COX-1 parece ser importante para la luteólisis, consecuente con el parto retrasado en ratones que tienen deficiencia de COX-1. Una interacción compleja entre $PGF_{2\alpha}$ y la oxitocina resulta crucial para el inicio del parto. Los ratones con deficiencia del receptor EP_2 demuestran un defecto de preimplantación, que subyace a algunas de las dificultades de reproducción observadas en los *knockouts* de COX-2. La producción de PGI_2 conduce a la maduración de la célula del músculo liso uterino antes del parto.

A. Aborto

Las PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ tienen potentes acciones oxitócicas. La capacidad de las prostaglandinas E y F y sus análogos para interrumpir el embarazo en cualquier etapa mediante la estimulación de contracciones uterinas se ha adaptado al uso clínico común. Muchos estudios en todo el mundo han establecido que la administración de prostaglandinas termina de manera eficiente el embarazo. Los medicamentos se usan para el aborto en el primer y segundo trimestres y para preparar o madurar el cuello uterino antes del aborto. Estas prostaglandinas parecen suavizar el cuello uterino aumentando el contenido de proteoglicanos y cambiando las propiedades biofísicas del colágeno.

La **dinoprostona**, una preparación sintética de PGE_2, se administra por vía vaginal para uso oxitócico. Está aprobada en Estados Unidos para provocar el aborto en el segundo trimestre del embarazo, para el aborto evitado, la mola hidatidiforme benigna y la maduración del cuello uterino con el objetivo de provocar el parto en pacientes a término o cerca del término (véase más abajo). La dinoprostona estimula la contracción del útero durante todo el embarazo. A medida que avanza el embarazo, el útero aumenta su respuesta contráctil, y este efecto de la oxitocina se potencia también. La dinoprostona también afecta de manera directa la colagenasa del cuello uterino, lo que produce un ablandamiento. La dinoprostona se metaboliza en los tejidos locales y en el primer paso a través de los pulmones (alrededor de 95%). Los metabolitos se excretan principalmente en la orina. La semivida plasmática es de 2.5-5 minutos.

Para lograr el aborto, la dosis recomendada es un supositorio vaginal de dinoprostona de 20 mg que se repite a intervalos de 3 a 5 horas dependiendo de la respuesta del útero. El tiempo promedio para el aborto es de 17 horas, pero en más de 25% de los casos, el aborto es incompleto y requiere una intervención adicional.

Las antiprogestinas (p. ej., la **mifepristona**) se han combinado con un análogo sintético oxitócico oral de PGE_1 (el **misoprostol**) para producir un aborto temprano. Este régimen está disponible en Estados Unidos y Europa (véase capítulo 40). La facilidad de uso y la efectividad de la combinación han despertado una considerable oposición en algunos sectores. Las principales toxicidades son calambres, dolor y diarrea. Las vías de administración oral y vaginal son igualmente efectivas, pero la vía vaginal se ha asociado con una mayor incidencia de sepsis, por lo que en la actualidad se recomienda la vía oral.

Un análogo de $PGF_{2\alpha}$ se usa también en obstetricia. Este medicamento, el **carboprost trometamina** (15-metil-$PGF_{2\alpha}$; el grupo 15-metilo prolonga la duración de la acción) se emplea para provocar abortos en el segundo trimestre y para controlar la hemorragia posparto que no responde a los métodos convencionales de tratamiento. La tasa de éxito es de alrededor de 80%. Se administra como una sola inyección intramuscular de 250 mcg, repetida si es necesario. Los vómitos y la diarrea ocurren comúnmente, tal vez debido a la estimulación gastrointestinal del músculo liso. En algunos pacientes puede ocurrir broncoconstricción transitoria. Las elevaciones temporales de la temperatura se observan en alrededor de una octava parte de los pacientes.

B. Facilitación del parto

Numerosos estudios han demostrado que las PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos inician efectivamente y estimulan el trabajo de parto, pero $PGF_{2\alpha}$ es un décimo más potente que PGE_2. No parece haber diferencia en la eficacia de las PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ cuando se administran por vía intravenosa; sin embargo, el uso más frecuente es la aplicación local de análogos de PGE_2 (la dinoprostona) para estimular el trabajo de parto a través de la maduración del cuello uterino. Estos agentes y la oxitocina tienen tasas de éxito similares e intervalos de inducción a alumbramiento comparables. Los efectos adversos de las prostaglandinas son moderados, con una incidencia ligeramente más alta de náuseas, vómitos y diarrea que la producida por la oxitocina. La $PGF_{2\alpha}$ tiene más toxicidad gastrointestinal que PGE_2. Ninguno de los medicamentos tiene efecto nocivo cardiovascular materno significativo en las dosis recomendadas. De hecho, la PGE_2 se debe infundir a una velocidad cerca de 20 veces más rápida que la usada para la inducción del trabajo de parto con el objetivo de disminuir la presión arterial y aumentar la frecuencia cardiaca. La $PGF_{2\alpha}$ es un broncoconstrictor y debe aplicarse con precaución en mujeres con asma; sin embargo, ni los ataques de asma ni la broncoconstricción se han observado durante la inducción del parto. Aunque tanto la PGE_2 como la $PGF_{2\alpha}$ pasan la barrera fetoplacentaria, la toxicidad fetal es poco común.

Para la inducción del parto o ablandamiento del cuello uterino, la dinoprostona se usa como gel (0.5 mg de PGE_2 cada 6 horas, dosis máxima acumulada de 24 horas de 1.5 mg) o como un inserto vaginal de liberación controlada (10 mg de PGE_2) que libera PGE_2 durante 12 horas. El ablandamiento del cuello uterino para la inducción del parto reduce sustancialmente el tiempo de inicio del parto y el tiempo de alumbramiento. Una ventaja de la formulación de liberación controlada es una menor incidencia de efectos gastrointestinales (<1% *versus* 5.7%).

Los efectos de la administración oral de PGE_2 (0.5-1.5 mg/h) se han comparado con los de la oxitocina intravenosa y la desoxitocina oral, un derivado de la oxitocina, en la inducción del trabajo de parto. La PGE_2 oral es superior al derivado oral de oxitocina y en la mayoría de los estudios es tan eficaz como la oxitocina intravenosa. La $PGF_{2\alpha}$ oral causa demasiada toxicidad gastrointestinal para ser útil por esta vía.

En teoría, las PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ deben ser superiores a la oxitocina para inducir el parto en mujeres con preeclampsia-eclampsia o enfermedades cardiacas y renales porque, a diferencia de la oxitocina, no tienen efecto antidiurético. Además, la PGE_2 tiene efectos natriuréticos. Sin embargo, los beneficios clínicos de estos resultados no han sido documentados. En casos de muerte fetal intrauterina, las prostaglandinas solas o con oxitocina parecen causar un parto eficaz.

C. Dismenorrea

La dismenorrea primaria se atribuye al aumento de la síntesis de las PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ durante la menstruación, con contracciones del útero que conducen al dolor isquémico. Los NSAID inhiben con éxito la formación de estas prostaglandinas (véase capítulo 36) y así alivian la dismenorrea en 75-85% de los casos. Algunos de estos

medicamentos son de venta libre. El ácido acetilsalicílico también es seguro en la dismenorrea, pero debido a que tiene baja potencia y se hidroliza con rapidez, se necesitan grandes dosis y administración frecuente. Además, la acetilación de la COX plaquetaria, que causa una inhibición irreversible de la síntesis de TXA_2 en las plaquetas, puede aumentar la cantidad de sangrado menstrual.

Sistema reproductor masculino

La inyección intracavernosa o la terapia de supositorio transuretral con el **alprostadil** (PGE_1) es un tratamiento de segunda línea para la disfunción eréctil. Las dosis inyectadas son de 2.5-25 mcg; se recomiendan los supositorios para comenzar a 125 mcg o 250 mcg, hasta 1 000 mcg. El dolor en el pene es un efecto secundario frecuente, que puede estar relacionado con los efectos algésicos de los derivados de PGE; sin embargo, sólo unos pocos pacientes interrumpen el uso debido al dolor. La erección prolongada y el priapismo son consecuencias colaterales que ocurren en menos de 4% de los pacientes y se minimizan mediante una concentración cuidadosa hasta la dosis efectiva mínima. Cuando se inyecta, el alprostadil se puede emplear como monoterapia o en combinación con la papaverina o la fentolamina.

Sistema renal

El aumento de la biosíntesis de prostaglandinas se ha asociado con una forma del síndrome de Bartter. Ésta es una enfermedad rara caracterizada por una presión arterial baja a normal, disminución de la sensibilidad a la angiotensina, hiperreninemia, hiperaldosteronismo y pérdida excesiva de K^+. También hay una mayor excreción de prostaglandinas, en especial metabolitos de PGE, en la orina. Después de la administración a largo plazo de los inhibidores de la COX, la sensibilidad a la angiotensina, los valores de renina en plasma y la concentración de aldosterona en plasma vuelven a la normalidad. Aunque el K^+ en plasma aumenta, ésta permanece bajo y su desgaste urinario persiste. Aún no se sabe si un aumento en la biosíntesis de prostaglandinas es la causa del síndrome de Bartter o un reflejo de un defecto fisiológico más básico.

Sistema cardiovascular

A. Hipertensión pulmonar

La PGI_2 reduce la resistencia vascular periférica, pulmonar y coronaria. La hipertensión pulmonar se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular en los vasos sanguíneos pulmonares. La PGI_2 se ha utilizado para tratar la hipertensión pulmonar que surge de la enfermedad pulmonar primaria y la derivada de enfermedades cardiacas o sistémicas. Además, la prostaciclina se ha utilizado con éxito para tratar la hipertensión portopulmonar, que es secundaria a la enfermedad hepática. La primera preparación comercial de PGI_2 aprobada para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (el **epoprostenol**) mejora los síntomas, prolonga la supervivencia y retrasa o evita la necesidad de un trasplante de pulmón o de pulmón-corazón. Los efectos secundarios incluyen sofocos, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas y diarrea. La semivida plasmática extremadamente corta (3-5 minutos) del epoprostenol requiere una infusión intravenosa continua a través de una línea central para el tratamiento a largo plazo. La dosis de infusión intravenosa del epoprostenol aumenta de forma graduada y depende de la misma, en función de la recurrencia, la persistencia o el empeoramiento de los síntomas. Varios análogos de la prostaciclina, con semividas más largas, se han desarrollado y utilizado clínicamente. El **iloprost** (semivida de alrededor de 30 minutos) se inhala por lo general de seis a nueve veces por día (2.5-5 mcg/dosis), aunque se ha administrado por vía intravenosa fuera de Estados Unidos. El **treprostinil** (semivida de alrededor de 4 horas) puede administrarse por infusión subcutánea o intravenosa o por inhalación. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) aprobó dos agonistas orales del receptor de la prostaciclina: el **selexipag** (un profármaco convertido con rapidez en agonista de prostaciclina activo) y una preparación oral del **treprostinil**. Otros medicamentos utilizados en la hipertensión pulmonar se tratan en capítulo 17.

B. Enfermedad vascular periférica

Varios estudios han investigado el uso de compuestos de las PGE_1 y PGI_2 en el fenómeno de Raynaud y la enfermedad arterial periférica. Sin embargo, estos estudios son en su mayoría pequeños e incontrolados. En la actualidad, estas terapias no tienen un lugar establecido en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica.

C. Conducto arterioso permeable

La permeabilidad del conducto arterioso fetal depende de la PGE_2 derivada de COX-2 que actúa en el receptor EP_4. Al nacer, los niveles reducidos de PGE_2, una consecuencia del aumento de su metabolismo, permiten el cierre del conducto arterioso. En ciertos tipos de cardiopatías congénitas (p. ej., transposición de las grandes arterias, atresia pulmonar, estenosis de la arteria pulmonar) es importante mantener la permeabilidad del conducto arterioso del neonato hasta que se pueda llevar a cabo la cirugía correctiva. Esto se puede lograr con el alprostadil (PGE_1). Al igual que PGE_2, la PGE_1 es un vasodilatador y un inhibidor de la agregación plaquetaria, y contrae el músculo liso uterino e intestinal. Los efectos adversos incluyen apnea, bradicardia, hipotensión e hiperpirexia. Debido al rápido aclaramiento pulmonar (la semivida es de alrededor de 5-10 minutos en adultos sanos y recién nacidos), el medicamento debe infundirse de manera continua a una velocidad inicial de 0.05-0.1 mcg/kg/min, que puede aumentarse a 0.4 mcg/kg/min. El tratamiento prolongado se ha asociado con fragilidad y ruptura ductal.

En el cierre retardado del conducto arterioso, los inhibidores de la COX se usan con frecuencia para inhibir la síntesis de PGE_2 y así cerrar el conducto. Los bebés prematuros en los que se desarrolla dificultad respiratoria debido a la falla del cierre del ducto pueden tratarse con un alto grado de éxito con la indometacina. Este tratamiento a menudo excluye la necesidad de cierre quirúrgico del conducto.

Sangre

Como se indicó con anterioridad, el TXA_2 estimula la agregación de plaquetas mientras que la PGI_2 la inhibe, y quizá también las PGE_2 y PGD_2. La administración crónica de dosis bajas de **ácido acetilsalicílico** (81 mg/d) inhibe selectiva e irreversiblemente la COX-1 plaquetaria y su producto dominante TXA_2, sin modificar la actividad de la COX-1 o COX-2 no plaquetaria (véase capítulo 34). El TXA_2, además de activar plaquetas, amplifica la respuesta a otros agonistas de plaquetas; por tanto, la inhibición de su síntesis inhibe la agregación secundaria de plaquetas inducida por el difosfato de adenosina, por bajas concentraciones de trombina y colágeno, y por epinefrina. Debido a que sus efectos son reversibles dentro del intervalo de dosificación típico, los NSAID no selectivos (p. ej., el ibuprofeno) no reproducen este efecto, aunque el naproxeno, debido a su semivida prolongada variable, puede proporcionar

un beneficio antiplaquetario en algunos individuos. No es de sorprender que, dada la ausencia de COX-2 en las plaquetas, los inhibidores selectivos de la COX-2 no alteren la biosíntesis de TXA_2 de las plaquetas y no sean inhibidores de éstas. Sin embargo, la generación de PGI_2 derivada de COX-2 se suprime sustancialmente durante la inhibición selectiva de COX-2, eliminando una restricción sobre la acción cardiovascular de TXA_2 y otros agonistas de plaquetas. Es muy probable que la depresión selectiva de la generación de PGI_2 explique el aumento de los eventos vasculares, en particular los eventos coronarios mayores, en humanos tratados con un coxib o un NSAID no selectivo. La dosis alta del ibuprofeno puede conferir un riesgo similar, mientras que la dosis alta del naproxeno parece ser neutral con respecto al riesgo trombótico. Todos los NSAID parecen aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca.

En la actualidad, los grandes estudios han demostrado claramente la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares adversos (es decir, la prevención de un segundo episodio después de un evento inicial) con una dosis baja de ácido acetilsalicílico. También hay alguna evidencia de que las dosis bajas de ácido acetilsalicílico pueden conferir protección cardiovascular primaria (protección contra un evento cardiovascular inicial), sobre todo en poblaciones de alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, la dosis baja de ácido acetilsalicílico también eleva el riesgo bajo de hemorragia gastrointestinal grave cerca de dos veces más que el placebo. Los efectos del ácido acetilsalicílico en la función plaquetaria se discuten con mayor detalle en capítulo 34.

Sistema respiratorio

La PGE_2 es un broncodilatador potente cuando se administra en forma de aerosol. Desafortunadamente, también estimula la tos, y ha sido difícil de obtener un análogo que posea sólo las propiedades de broncodilatador.

La $PGF_{2\alpha}$ y el TXA_2 son broncoconstrictores fuertes y alguna vez se pensó que eran mediadores primarios en el asma. Los polimorfismos en los genes de la PGD_2 sintasa, los receptores DP y el receptor TP se han relacionado con el asma en humanos. Los antagonistas de DP, en particular los dirigidos contra DP_2, están siendo investigados como tratamientos potenciales para enfermedades alérgicas que incluyen asma. Sin embargo, los cisteinil leucotrienos LTC_4, LTD_4 y LTE_4 probablemente predominen durante la constricción asmática de las vías respiratorias. Como se describió en capítulo 20, los inhibidores del receptor de leucotrienos (p. ej., el **zafirlukast,** el **montelukast**) son efectivos en el asma. También se ha usado un inhibidor de la lipooxigenasa (el **zileuton**) en el asma, pero no es tan popular como los inhibidores de los receptores. No está claro si los leucotrienos son de manera parcial responsables del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Los corticosteroides y la cromolina también son útiles en el asma. Los corticosteroides inhiben la síntesis de eicosanoides y, por tanto, limitan las cantidades de mediadores eicosanoides disponibles para su liberación. La cromolina parece inhibir la liberación de eicosanoides y otros mediadores como la histamina y el factor activador de plaquetas de los mastocitos.

Sistema gastrointestinal

La palabra "citoprotección" se acuñó para indicar el notable efecto protector de las prostaglandinas E contra las úlceras pépticas en animales a dosis que no reducen la secreción de ácido. Desde entonces, numerosas investigaciones experimentales y clínicas han demostrado que los compuestos de PGE y sus análogos protegen contra las úlceras pépticas producidas por esteroides o NSAID. El **misoprostol** es un análogo sintético activo por vía oral de PGE_1. La indicación aprobada por la FDA es para la prevención de úlceras pépticas inducidas por NSAID. Éste y otros análogos de PGE (p. ej., el enprostil) son citoprotectores a dosis bajas e inhiben la secreción de ácido gástrico a dosis más altas. Debido a que también es abortivo, el misoprostol es un medicamento de categoría X del embarazo. El misoprostol se usa poco, probablemente debido a sus efectos adversos, incluyendo molestias abdominales y diarrea ocasional. Se han descrito dolor óseo e hiperostosis dependiente de la dosis en pacientes con enfermedad hepática a los que se administró un tratamiento de PGE a largo plazo.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 se desarrollaron en un esfuerzo por ahorrar COX-1 gástrica de modo que la citoprotección natural mediante PGE_2 y PGI_2 sintetizados de forma local no se altere (véase capítulo 36). Sin embargo, este beneficio se observa sólo con inhibidores altamente selectivos y se contrarresta, al menos a nivel poblacional, por el aumento de la toxicidad cardiovascular.

Sistema inmune

Las células del sistema inmune contribuyen sustancialmente a la biosíntesis de eicosanoides durante una reacción inmune. Los linfocitos T y B no son fuentes sintéticas primarias; sin embargo, pueden suministrar ácido araquidónico a monocitos-macrófagos para la síntesis de eicosanoides. Además, existe evidencia de interacción entre células mediadas por eicosanoides por plaquetas, eritrocitos, leucocitos y células endoteliales.

Las PGE_2 y PGI_2 limitan la proliferación de linfocitos T *in vitro*, al igual que los corticosteroides. La PGE_2 también inhibe la diferenciación de linfocitos B y la función de presentación de antígenos de células derivadas de mieloides, suprimiendo la respuesta inmune. La expansión clonal de las células T se atenúa mediante la inhibición de interleucina-1 e interleucina-2 y la expresión del antígeno clase II por macrófagos u otras células presentadoras de antígenos. Los leucotrienos, el TXA_2 y el factor activador de plaquetas estimulan la expansión clonal de las células T. Estos compuestos estimulan la formación de interleucina-1 e interleucina-2, así como la expresión de receptores de interleucina-2. Los leucotrienos también provocan la liberación de interferón-γ y pueden reemplazar a la interleucina-2 como un estimulador del interferón-γ. La PGD_2 induce la quimiotaxis y la migración de los linfocitos Th2. Estos efectos *in vitro* de los eicosanoides concuerdan con los hallazgos *in vivo* en animales con rechazo agudo de trasplante de órganos.

A. Inflamación

El ácido acetilsalicílico se ha usado para tratar todo tipo de artritis durante aproximadamente 100 años, pero su mecanismo de acción —inhibición de la actividad de la COX— no se descubrió hasta 1971. La COX-2 parece ser la forma de la enzima más asociada con las células involucradas en el proceso inflamatorio, aunque, como se indicó con anterioridad, la COX-1 también contribuye de manera significativa a la biosíntesis de prostaglandinas durante la inflamación. El **ácido acetilsalicílico** y otros agentes antiinflamatorios que inhiben la COX se analizan en capítulo 36.

B. Artritis reumatoide

En la artritis reumatoide, los complejos inmunes se depositan en las articulaciones afectadas, lo que provoca una respuesta inflamatoria que se amplifica con los eicosanoides. Los linfocitos y macrófagos se acumulan en la membrana sinovial, mientras que los leucocitos se localizan principalmente en el líquido sinovial. Los principa-

les eicosanoides producidos por leucocitos son los leucotrienos, los cuales facilitan la proliferación de las células T y actúan como quimioatrayentes. Los macrófagos humanos sintetizan los productos COX, PGE_2 y TXA_2 y grandes cantidades de leucotrienos.

Glaucoma

El **latanoprost**, un derivado de $PGF_{2\alpha}$ de acción prolongada estable, fue el primer prostanoide utilizado para el glaucoma. El éxito del latanoprost ha estimulado el desarrollo de prostanoides similares con efectos hipotensivos oculares, y el **bimatoprost** y el **travoprost** se encuentran en la actualidad disponibles. Estos medicamentos actúan en el receptor FP y se administran como gotas en el saco conjuntival una o dos veces al día. Los efectos adversos incluyen la pigmentación marrón irreversible del iris y las pestañas, el secado de los ojos y la conjuntivitis.

Hipotricosis

El **bimatoprost** está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipotipsis de pestañas y ha demostrado su eficacia para mejorar el crecimiento de las pestañas después de la quimioterapia. El medicamento se aplica en forma de solución al 0.03% en la piel de la base de las pestañas superiores. Un efecto adverso común pero menor es el oscurecimiento de la piel del párpado debido al aumento de la producción de melanina lo cual puede revertirse con la interrupción. Ensayos recientes también han demostrado la eficacia en la hipotricosis de las cejas, y estudios actuales han sugerido que este fármaco puede ser útil para tratar la alopecia.

LA MANIPULACIÓN DIETÉTICA DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Los efectos de la manipulación dietética sobre el metabolismo del ácido araquidónico se han estudiado ampliamente. La ingesta dietética de ácidos linoleico y α-linolénico, que son, respectivamente, los ácidos grasos esenciales omega-6 y omega-3, puede modificar el metabolismo del ácido araquidónico y la naturaleza de los eicosanoides producidos. Se han usado dos métodos. El primero consiste en agregar aceites de maíz, cártamo y girasol, que contienen ácido linoleico (C18:2) a la dieta, permitiendo la generación de prostaglandinas de la serie 1 a través del ácido dihomo-γ-linoleico. El segundo consiste en agregar aceites de peces de agua fría que contienen ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoicos (C20:5) y ácidos docosahexaenoicos (C22:6). Se ha demostrado que las dietas ricas en aceites de pescado tienen un impacto en los índices de la función de las plaquetas y los leucocitos, la presión arterial y los triglicéridos con diferentes relaciones dosis-respuesta. Existe una plétora de datos epidemiológicos que relacionan las dietas ricas en pescado graso con una reducción en la incidencia de infarto de miocardio y muerte súbita cardiaca, aunque existe mayor ambigüedad respecto al accidente cerebrovascular. Sin embargo, tales datos epidemiológicos pueden confundirse con la reducción concurrente de grasas saturadas y la inclusión de otros elementos de un estilo de vida "saludable", lo que genera dudas sobre el beneficio cardiovascular de los ácidos grasos omega-3 dietéticos. Sin embargo, los datos de ensayos prospectivos aleatorizados sugieren que tales intervenciones dietéticas pueden reducir la incidencia de muerte súbita, mientras que los experimentos *in vitro* sugieren que los aceites de pescado protegen contra la arritmogénesis inducida experimentalmente, la agregación plaquetaria, el espasmo vasomotor y las dislipidemias.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
LOS MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS SE ENUMERAN EN CAPÍTULO 36	
Alprostadil	
Inyección peneana, minisupositorio	Carvejet, Edex, Muse
Parenteral	Genérico, Prostin VR pediátrico
Bimatoprost	Lumigan, Latisse
Carboprost trometamina	Hemabate
Dinoprostona [prostaglandina E_2]	Prostin E2, Prepidil, Cervidil
Epoprostenol [protaciclina]	Genérico, Flolan, Veletri
Iloprost	Ventavis
Latanoprost	Genérico, Xalatan
Misoprostol	Genérico, Cytotec
Montelukast	Genérico, Singulair
Selexipag	Uptravi
Tavoprost	Genérico, Travatan, Travatan-Z
Treprostinil	Remodulin, Tyvaso, Orenitram
Zafirlukast	Genérico, Accolate
Zileuton	Zyflo, Zyflo CR

REFERENCIAS

Bäck M, *et al*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology Review. Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7. *Br J Pharmacol* 2014;171:3551.

Bhala N, *et al*. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769.

Che XH, *et al*. Dual inhibition of COX-2/5 blocks colon cancer proliferation, migration, and invasion *in vitro*. *Oncol Rep* 2016;35:1680.

Choi YM, Diehl J, Levins PC, *et al*. Promising alternative clinical uses of prostaglandin F2α analogs: beyond the eyelashes. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:712.

Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM, *et al*. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000;342:946.

Grosser T, Yu Y, Fitzgerald GA, *et al*. Emotion recollected in tranquility: Lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med* 2010;61:17.

Hao CM, Breyer MD. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 2008;70:357.

Norel X, *et al*. Prostanoid receptors. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology. Disponible en: http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=58. Consultado en junio 7, 2016.

Perrin S, *et al*. New pharmacotherapy options for pulmonary arterial hypertension. *Exp Opin Pharmacother* 2015;16:2113.

Rao CV, *et al*. Simultaneous targeting of 5-LOX-COX and EGFR blocks progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2015;6:33290.

Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ, *et al*. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev* 2011;111:5821.

Smyth EM, *et al*. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res* 2009;50:S423.

Stitham J, Hwa J. Prostacyclin, atherothrombosis and diabetes mellitus: Physiologic and clinical considerations. *Curr Mol Med* 2016:16:328.

Varnavas DM, Dennis EA. Membrane and inhibitor interactions of intracellular phospholipase A2. *Adv Biol Regul* 2016;61:17.

Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:181.

Woodward DF, Jones RL Narumiya S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol Rev* 2011;63:471.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Los análogos de la prostaciclina han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Múltiples formulaciones están disponibles en la actualidad, incluyendo las intravenosas, las inhalatorias y, más reciente, las orales. Estos agentes activan el receptor de IP acoplado a la proteína G, lo que conduce a un cAMP elevado. El resultado es una proliferación reducida de células musculares lisas vasculares y vasodilatación, estrategias clave en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

CAPÍTULO

19

Óxido nítrico

Samie R. Jaffrey, MD, PhD

El óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) es una molécula gaseosa de señalización que se difunde con facilidad a través de las membranas celulares y regula un amplio rango de procesos fisiológicos y fisiopatológicos, que incluyen las funciones cardiovasculares, inflamatorias y neuronales. El óxido nítrico no debe confundirse con el óxido nitroso (N_2O), un gas anestésico, o con dióxido de nitrógeno (NO_2), un gas tóxico que irrita los pulmones.

DESCUBRIMIENTO DEL ÓXIDO NÍTRICO GENERADO DE FORMA ENDÓGENA

El entendimiento de que el NO es una molécula de señalización sintetizada de forma endógena provino de una serie de hallazgos, que comenzaron con el químico italiano Ascanio Sobrero, quien sintetizó la nitroglicerina en 1846 y descubrió que era inestable y explosiva. Sin embargo, al probar el químico, que no era una práctica inusual en ese momento, notó una fuerte cefalea, que pronto se comprendió que fue causada por la vasodilatación cerebral. Sobre la base de esta observación temprana, la nitroglicerina se utilizó para tratar la angina de pecho y la hipertensión durante 20 años.

Estos y otros primeros estudios demostraron que las células humanas tienen la capacidad de detectar y responder a la nitroglicerina, así como a su metabolito, el NO. Sin embargo, la primera indicación de que podría haber una fuente endógena del NO provino de estudios de cultivos de macrófagos, que liberan subproductos de la descomposición del NO, incluidos los nitratos y los nitritos, después del tratamiento con mediadores inflamatorios como la endotoxina bacteriana. De manera similar, la inyección de endotoxina en animales elevó el nitrito y el nitrato urinario.

La segunda indicación provino de los estudios del tejido vascular, un blanco bien conocido de la nitroglicerina. Varias moléculas, como la acetilcolina, fueron conocidas como causantes de la relajación de los vasos sanguíneos. Este efecto se producía sólo cuando los vasos se prepararon, de modo que las células endoteliales luminales que cubren el músculo liso de la pared del vaso se retuvieron (véase figura 7-5). Estudios posteriores demostraron que estas células endoteliales responden a los vasorrelajantes al liberar un **factor relajador soluble derivado del endotelio** (**EDRF**, *endothelial-derived relaxing factor*). El EDRF actúa sobre el músculo vascular para provocar la relajación. Estos hallazgos impulsaron una intensa búsqueda de la identidad del EDRF.

Se sospechó que el NO era el EDRF porque tienen efectos de vasorrelajación similares. La comparación sistemática de las propiedades bioquímicas y farmacológicas del EDRF y del NO proporcionó evidencia inicial de que el NO es el principal componente bioactivo del EDRF. Estos hallazgos también dejaron en claro que los compuestos liberadores de NO (los nitratos, los nitritos, el nitroprusiato, véanse capítulos 11 y 12) y los NO aplicados exógenamente provocan sus efectos mediante el reclutamiento de las vías de señalización fisiológicas, que por lo normal median las acciones del NO generado de forma endógena.

SÍNTESIS DEL ÓXIDO NÍTRICO, MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN E INACTIVACIÓN

Síntesis

El NO, escrito como $NO^{\bullet}$ para indicar un electrón no apareado en su estructura química, o simplemente NO, es una molécula de señalización altamente reactiva que se sintetiza en las células por cualquiera de las tres isoenzimas de la NO sintasa de manera estrecha relacionadas (NOS, *NO synthase*, EC 1.14.13.49), cada una de las cuales está codificada por un gen separado y nombrada por el tipo de célula inicial de la cual se aisló (cuadro 19-1). Estas enzimas, la NOS neuronal (nNOS o NOS-1, *neuronal NOS*), la NOS inducible o macrófago (iNOS o NOS-2, *inducible* NOS) y la NOS endotelial (eNOS o NOS-3, *endotelial NOS*), a pesar de sus nombres, cada una se expresa en una amplia variedad de tipos de células, a menudo con una distribución solapada.

Estas isoformas de NOS generan el NO a partir del aminoácido L-arginina en una reacción dependiente de O_2 y NADPH (figura 19-1). Esta reacción enzimática implica cofactores ligados a enzimas, que incluyen el hemo, la tetrahidrobiopterina y el dinucleótido de flavina adenina (FAD, *flavin adenine dinucleotide*). En el caso de la nNOS y la eNOS, la síntesis del NO se desencadena por agentes y eventos de señalización que aumentan las concentraciones de calcio citosólico. El calcio citosólico forma complejos con la calmodulina, una proteína de unión al calcio abundante, que luego se une y activa a la eNOS y a la nNOS. Por otro lado, la iNOS no está regulada por el calcio, pero después de la síntesis es constitutivamente activa. En los macrófagos y en muchos otros tipos de células, la iNOS por lo normal no es fácilmente detectable hasta que los mediadores inflamatorios inducen la transcripción del gen *iNOS*,

CUADRO 19-1 Propiedades de las tres isoformas del óxido nítrico sintasa (NOS)

	Nombres de las isoformas		
Propiedad	**NOS-1**	**NOS-2**	**NOS-3**
Otros nombres	nNOS (NOS neuronal)	iNOS (NOS inducible)	eNOS (NOS endotelial)
Tejido	Neuronas, músculo esquelético	Macrófagos, células del músculo liso	Células endoteliales, neuronas
Expresión	Constitutiva	Inducción transcripcional	Constitutiva
Regulación del calcio	Sí	No	Sí

lo que da como resultado la acumulación de la iNOS y la síntesis de grandes cantidades de NO.

Mecanismos de señalización

El NO media sus efectos por modificación covalente de las proteínas. Existen tres blancos principales del NO (figura 19-1):

1. *Metaloproteínas:* El NO interactúa con metales, en especial hierro en el grupo hemo, un grupo prostético que forma parte de ciertas proteínas. El principal blanco del NO que contiene el hemo es la guanilil ciclasa soluble (sGC, *soluble guanylyl cyclase*), una enzima que genera monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) a partir del trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*). Cuando el NO se une al hemo en la sGC, la enzima se activa, dando como resultado una elevación de los niveles intracelulares del cGMP. El cGMP activa la proteína cinasa G (PKG, *protein kinase G*), que fosforila a proteínas específicas. En los vasos sanguíneos, el NO se libera de las células endoteliales para aumentar la actividad del cGMP y de la PKG en las células del músculo liso vascular. La actividad elevada de la PKG da como resultado la fosforilación de proteínas que conducen a niveles reducidos de calcio citosólico. Dado que el calcio desencadena la contracción del músculo liso, la reducción en el calcio citosólico mediada por el NO, conduce a la relajación vascular.

El NO también tiene efectos citotóxicos, en especial cuando se produce a niveles elevados, por ejemplo, en macrófagos activados. La producción excesiva del NO resulta en un complejo del NO con los metales en las metaloproteínas involucradas en la respiración celular, incluida la enzima del ciclo del ácido cítrico aconitasa y la proteína de la cadena de transporte de electrones citocromo oxidasa. Además, la inhibición por el NO de las enzimas del citocromo P450 que contienen hemo es un mecanismo patogénico principal en la enfermedad hepática inflamatoria.

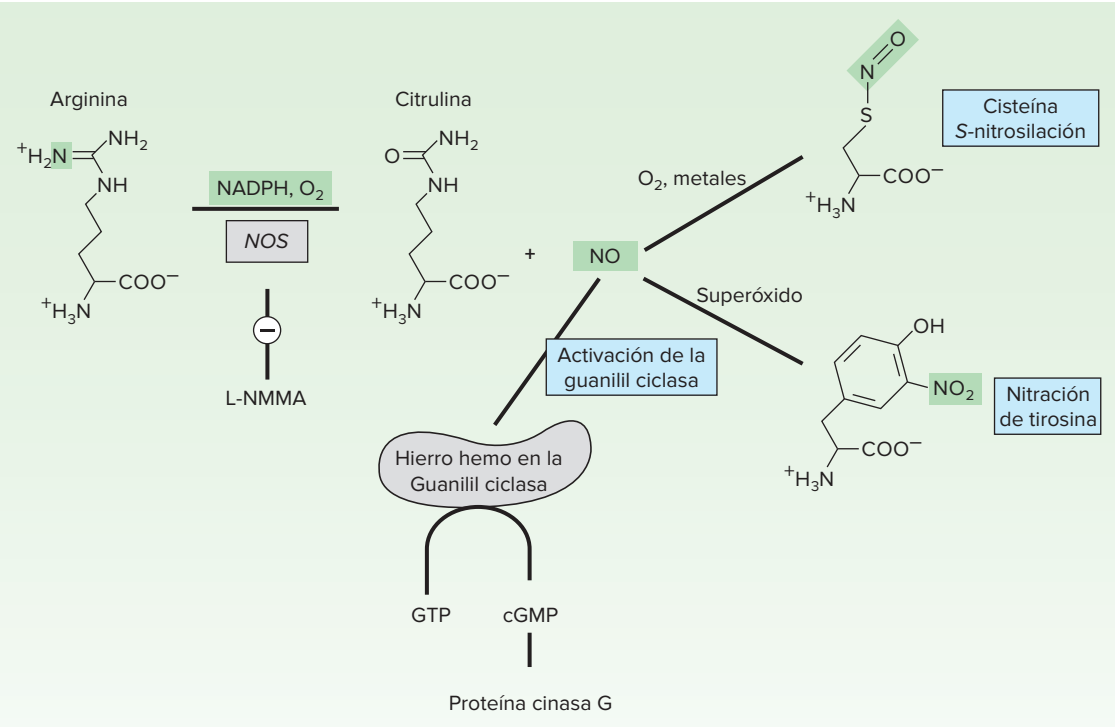


FIGURA 19-1 Síntesis y reacciones del óxido nítrico (NO). L-NMMA (véase cuadro 19-3) inhibe el óxido nítrico sintasa (NOS). El NO se une al hierro en las hemoproteínas (p. ej., la guanilil ciclasa), lo que provoca la activación de la síntesis del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y las proteínas blanco del cGMP como la proteína cinasa G. En condiciones de estrés oxidativo, el NO puede reaccionar con superóxido para la nitración de la tirosina. El GTP, trifosfato de guanosina.

2. *Tioles:* Aunque el blanco principal del NO, en especial en el contexto de la vasorrelajación, es la sGC, algunos de los efectos del NO pueden implicar interacciones independientes del metal con otras proteínas celulares. El NO reacciona con los tioles (compuestos que contienen el grupo SH) para formar los nitrosotioles. En las proteínas, la parte tiol se encuentra en el aminoácido cisteína. Esta modificación postraduccional, denominada *S*-nitrosilación o *S*-nitrosación, requiere metales u O_2 para catalizar la formación del aducto de nitrosotiol. La *S*-nitrosilación es altamente específica, con sólo ciertos residuos de cisteína en proteínas que se vuelven *S*-nitrosiladas. La *S*-nitrosilación puede alterar la función, la estabilidad o la localización de las proteínas blanco. Los principales blancos de la *S*-nitrosilación incluyen el H-ras, un regulador de la proliferación celular que se activa mediante la *S*-nitrosilación y la enzima metabólica gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, que se inhibe cuando es *S*-nitrosilada. La denitrosilación de las proteínas es poco conocida, pero puede involucrar enzimas, como la tioredoxina, o reducción química mediante agentes reductores intracelulares como el glutatión, un compuesto intracelular que contiene sulfhidrilo abundante. El glutatión también puede ser *S*-nitrosilado bajo condiciones fisiológicas para generar la *S*-nitrosoglutatión. La *S*-nitrosoglutatión puede servir como una forma endógena estabilizada del NO o como un transportador del NO. El glutatión vascular disminuye en la diabetes mellitus y en la aterosclerosis, y la deficiencia resultante de la *S*-nitrosoglutatión puede explicar la mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares en estas afecciones.

3. *Nitración de la tirosina:* Se observan reacciones adicionales del NO, específico en las células del sistema inmune que producen grandes cantidades de NO. El NO se somete a reacciones tanto oxidativas como reductoras, lo que le permite nitrosilar tioles y agregar nitrato a las tirosinas (descrito más adelante) o conducir a productos de oxidación estables (cuadro 19-2). El NO reacciona de manera muy eficiente con el superóxido para formar el peroxinitrito ($ONOO^-$, *peroxynitrite*), un oxidante altamente reactivo que causa daños en el DNA (DNA, *deoxyribonucleic acid*), la nitración de la tirosina y la oxidación de la cisteína a disulfuros o en diversos óxidos de azufre (SO_x, *sulfur oxides*). Varias enzimas celulares sintetizan superóxido, y estas enzimas se elevan de manera conjunta con la NO sintasa en numerosas enfermedades inflamatorias y degenerativas, dando como resultado un aumento en los niveles de peroxinitrito. Numerosas proteínas son susceptibles a la nitración de la tirosina catalizada por el peroxinitrito, y esta modificación irreversible puede estar asociada con la activación o la inhibición de la función proteica. La detección de la nitración de tirosina en el tejido se usa a menudo como un marcador de producción excesiva del NO, aunque no se ha establecido de modo concluyente una función causal directa de la nitración de tirosina en la patogénesis de cualquier enfermedad. La modificación de la proteína mediada por el peroxinitrito se mitiga por los niveles intracelulares de glutatión, que pueden proteger contra el daño tisular mediante el barrido del peroxinitrito. Los factores que regulan la biosíntesis y la descomposición del glutatión pueden ser moduladores importantes de la toxicidad del NO.

Inactivación

El NO es altamente lábil debido a su rápida reacción con metales, el O_2 y especies reactivas de oxígeno. El NO puede reaccionar con el hemo y las hemoproteínas, incluyendo la oxihemoglobina, que oxida el NO a nitrato. La reacción del NO con la hemoglobina también puede conducir a la *S*-nitrosilación de la hemoglobina, lo que resulta en el transporte del NO a través de la vasculatura. El NO también se inactiva por reacción con el O_2 para formar dióxido de nitrógeno. Como se señaló, el NO reacciona con el superóxido, lo que da como resultado la formación de especies oxidantes altamente reactivas, el peroxinitrito. Los limpiadores del anión superóxido como la superóxido dismutasa pueden proteger al NO, aumentar su potencia y prolongar la duración de su acción.

MANIPULACIÓN FARMACOLÓGICA DEL ÓXIDO NÍTRICO

Síntesis de los inhibidores del óxido nítrico

En la actualidad, los inhibidores de la enzima NOS son evaluados para determinar su eficacia en enfermedades asociadas con la producción elevada de NO, como las afecciones inflamatorias, sepsis y enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de estos inhibidores son análogos de la arginina que se unen al sitio de unión de la arginina a NOS. Como cada una de las isoformas de NOS tiene

CUADRO 19-2 Óxidos de nitrógeno

Nombre	Estructura	Función conocida
Óxido nítrico (NO)	$N{=}O^{\bullet}$	Vasodilatador, inhibidor plaquetario, regulador inmune, neurotransmisor
Peroxinitrito (NO_3^-)	$O{=}N{-}O{-}O^-$	Agente oxidante y nitrante
Anión nitroxil (NO^-)	$N^-{=}O$	Puede formarse a partir de la donación inespecífica de un electrón de metales al NO Presenta efectos similares al NO, posiblemente al oxidarse primero a NO
Óxido nitroso (N_2O)	$N^-{=}N^+{=}O$	Anestésico
Dinitrógeno trióxido (N_2O_3)	$O{=}N{-}N^+{=}O$ $\quad\quad\quad

una alta similitud estructural, la mayoría de estos inhibidores no exhiben selectividad para las isoformas de NOS individuales. En los trastornos inflamatorios y en la sepsis (véase debajo), la inhibición de la isoforma de la iNOS es de manera potencial beneficiosa, mientras que en las afecciones neurodegenerativas, los inhibidores específicos de la nNOS pueden ser útiles. Sin embargo, la administración de inhibidores no selectivos de la NOS conduce a la inhibición concurrente de la eNOS, lo que perjudica su señalización homeostática y también da como resultado la vasoconstricción y el daño isquémico potencial. Por tanto, se están diseñando inhibidores selectivos de la isoforma NOS que explotan las diferencias sutiles en los sitios de unión del sustrato entre las isoformas, así como inhibidores selectivos de la isoforma más nuevos que previenen la dimerización de la NOS, la conformación requerida para la actividad enzimática. La eficacia de los inhibidores selectivos de la isoforma de la NOS en afecciones médicas está bajo investigación.

Donantes del óxido nítrico

Los donantes del NO, que liberan NO o especies relacionadas del NO, se utilizan clínicamente para provocar la relajación del músculo liso. Diferentes clases de donantes del NO tienen distintas propiedades biológicas, dependiendo de la naturaleza de las especies de NO liberadas y el mecanismo que es responsable de su liberación.

1. *Nitratos orgánicos:* La nitroglicerina, la cual dilata las venas y las arterias coronarias, se metaboliza a NO por la aldehído mitocondrial reductasa, una enzima enriquecida en el músculo liso venoso, que explica la potente actividad vasodilatadora de esta molécula. La dilatación venosa disminuye la precarga cardiaca, que junto con la dilatación de la arteria coronaria explica los efectos antianginosos de la nitroglicerina. Otros nitratos orgánicos, como el dinitrato de isosorbida, se metabolizan a una especie liberadora de NO a través de una vía enzimática poco conocida. A diferencia del NO, los nitratos orgánicos tienen menos efectos significativos sobre la agregación de las plaquetas, los que, parece, carecen de las vías enzimáticas necesarias para la rápida activación metabólica. Los pacientes que toman nitratos orgánicos muestran una tolerancia rápida durante la administración continua. Esta tolerancia a los nitratos puede derivarse de la generación de especies reactivas de oxígeno que inhiben la aldehído mitocondrial reductasa, la síntesis endógena del NO y otras vías (véase capítulo 12).

2. *Nitritos orgánicos:* Los nitritos orgánicos, como el inhalante antianginoso nitrito de amilo, también requieren activación metabólica para provocar la relajación vascular, aunque la enzima responsable no ha sido identificada. Los nitritos son vasodilatadores arteriales y no muestran la rápida tolerancia que se observa con los nitratos. Se abusa del nitrito de amilo por sus efectos eufóricos, y combinándolo con los inhibidores de la fosfodiesterasa, como el sildenafilo, puede causar hipotensión letal. En la medicina clínica, el nitrito de amilo ha sido reemplazado en gran medida por los nitratos, como la nitroglicerina, que se administra más fácil.

3. *Nitroprusiato de sodio:* El nitroprusiato de sodio, que dilata las arteriolas y las vénulas, se usa para reducir de modo rápido la presión en la hipertensión arterial. En respuesta a la luz, así como a los mecanismos químicos o enzimáticos en las membranas celulares, el nitroprusiato de sodio se descompone para generar cinco moléculas de cianuro y una sola de NO. Véase capítulo 11 para detalles adicionales.

4. *Inhalación del gas NO:* El NO en sí mismo puede usarse terapéuticamente. La inhalación del NO produce una reducción de la presión arterial pulmonar y una mejor perfusión de las áreas ventiladas del pulmón. El NO inhalado se usa para la hipertensión pulmonar, la hipoxemia aguda y la resucitación cardiopulmonar, y hay evidencia de mejoras a corto plazo en la función pulmonar. El NO para la inhalación se almacena como gas comprimido mezclado con nitrógeno, el cual no reacciona con facilidad con el NO, y posteriormente se diluye hasta alcanzar la concentración deseada en la administración. El NO puede reaccionar con el O_2 para formar el dióxido de nitrógeno, un irritante pulmonar que puede causar el deterioro de la función pulmonar (véase capítulo 56). Además, el NO puede inducir la formación de la metahemoglobina, una forma de hemoglobina que contiene Fe^{3+} en lugar de $Fe^{2+,}$ que no se une al O_2 (véase también capítulo 12). Por tanto, se monitorean los niveles de dióxido de nitrógeno y de metahemoglobina durante el tratamiento con el NO inhalado.

5. *Estrategias alternativas:* Otro mecanismo para potenciar las acciones del NO es inhibir las enzimas fosfodiesterasas que degradan el cGMP. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como el sildenafilo, permiten elevaciones del cGMP inducidas por el NO para alcanzar niveles citosólicos más altos, lo que resulta en la prolongación de la duración de las elevaciones del cGMP en una variedad de tejidos (véase capítulo 12). Esto puede permitir, por otro lado, la producción insuficiente de NO para tener efectos fisiológicos más pronunciados.

■ ÓXIDO NÍTRICO EN LA ENFERMEDAD

EFECTOS VASCULARES

El NO tiene un efecto significativo sobre el tono del músculo liso vascular y la presión arterial. Numerosos vasodilatadores dependientes del endotelio, como la acetilcolina y la bradicinina, actúan aumentando los niveles de calcio intracelular en las células endoteliales, lo que conduce a la síntesis del NO. El NO se difunde al músculo liso vascular, lo que lleva a la relajación vascular (figura 19-2). Los ratones con una mutación *knockout* en el gen *eNOS* muestran un incremento del tono vascular y una elevada presión arterial media, lo que indica que el eNOS es un regulador fundamental de la presión arterial.

Además de ser un vasodilatador y regulador de la presión arterial, el NO también tiene efectos antitrombóticos. Tanto las células endoteliales como las plaquetas contienen eNOS, que actúa a través de una vía NO-cGMP para inhibir la activación plaquetaria, un iniciador de la formación de trombos. En enfermedades como la diabetes, las células endoteliales son disfuncionales y producen niveles reducidos de NO, lo que resulta en una mayor propensión a la función anormal de las plaquetas y la trombosis. El NO puede tener un efecto inhibitorio adicional sobre la coagulación de la sangre potenciando la fibrinólisis a través de un efecto sobre el plasminógeno.

El NO también protege contra la aterogénesis. Un gran mecanismo antiaterogénico del NO implica la inhibición de la proliferación y la migración de las células del músculo liso vascular. En modelos

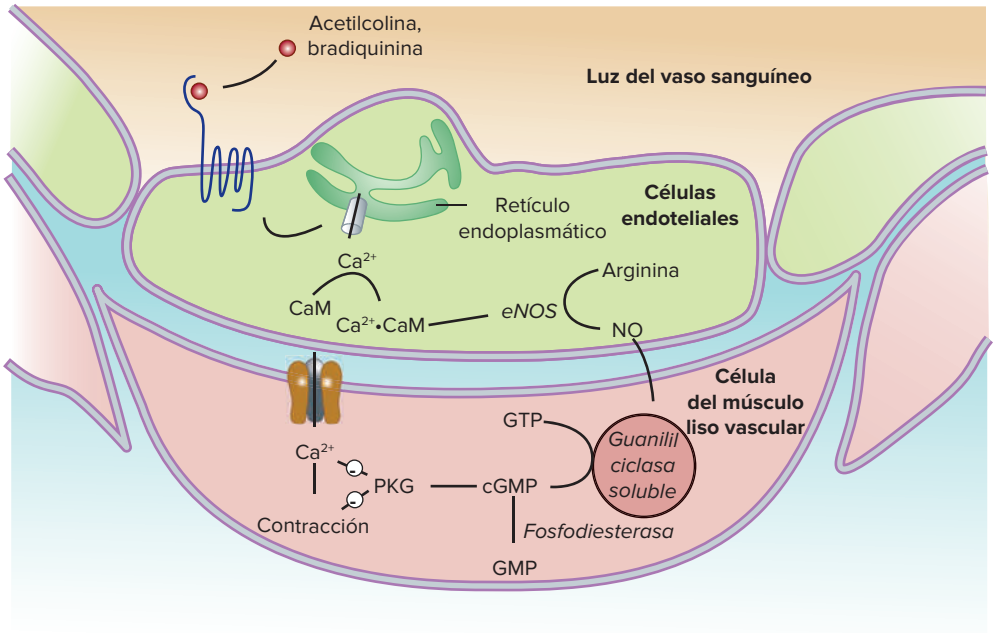


FIGURA 19-2 Regulación de la vasorrelajación por óxido nítrico derivado del endotelio (NO). Los vasodilatadores endógenos, por ejemplo, la acetilcolina y la bradicinina, provocan la salida de calcio (Ca^{2+}) del retículo endoplasmático en las células endoteliales luminales hacia el citoplasma. El calcio se une a la calmodulina (CaM, *calmodulin*), que activa la NO sintetasa endotelial (eNOS), lo que da como resultado la síntesis de NO a partir de la L-arginina. El NO se difunde en las células del músculo liso, donde activa la guanilil ciclasa soluble y la síntesis del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) a partir del trifosfato de guanosina (GTP). El cGMP se une y activa la proteína cinasa G (PKG), lo que resulta en una reducción general del influjo de calcio y la inhibición de la contracción muscular dependiente de calcio. La PKG también puede bloquear otras vías que conducen a la contracción muscular. La señalización del cGMP termina con las fosfodiesterasas, que convierten el cGMP en GMP.

animales, la proliferación miointimal posterior a la angioplastia puede ser bloqueada por donantes del NO, por transferencia génica de NOS y por inhalación del NO. El NO reduce la capacidad de los monocitos y los leucocitos para adherirse a las células endoteliales, que es un primer paso en el desarrollo de las placas ateromatosas. Este efecto se debe al efecto inhibitorio del NO en la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de la célula endotelial. El efecto antiaterogénico del NO también puede implicar un efecto antioxidante, bloqueando la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y, por tanto, evitando o reduciendo la formación de células espumosas en la pared vascular. La formación de placa también se reduce por la reducción dependiente de NO de la permeabilidad de las células endoteliales a las lipoproteínas. La importancia de la eNOS en la enfermedad cardiovascular está respaldada por experimentos que muestran un aumento de la aterosclerosis en animales tratados con inhibidores de eNOS. Los factores de riesgo de la aterosclerosis, como el tabaquismo, la hiperlipidemia, la diabetes y la hipertensión, se asocian con una disminución de la producción de NO endotelial y, por tanto, con la pérdida de los diversos efectos antiaterogénicos del NO.

CHOQUE SÉPTICO

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección. Los componentes de la endotoxina de la pared bacteriana junto con el factor α de necrosis tumoral generada endógenamente y otras citocinas inducen la síntesis de la iNOS en los macrófagos, los neutrófilos y las células T, así como en los hepatocitos, las células del músculo liso, células endoteliales y los fibroblastos. Esta amplia generación del NO resulta en hipotensión exagerada, choque y, en algunos casos, la muerte. Esta hipotensión se reduce o se revierte mediante inhibidores de la NOS en humanos y en modelos animales (cuadro 19-3). Una reversión similar de la hipotensión se produce por compuestos que previenen la acción del NO, como el inhibidor de la sGC, el azul de metileno. Además, los ratones con bloqueo génico que carecen de un gen *iNOS* funcional son

CUADRO 19-3 Algunos inhibidores de la síntesis o acción del óxido nítrico

Inhibidor	Mecanismo	Comentario
N^{ω}-Monometil-L-arginina (L-NMMA)	Inhibidor competitivo, se une al sitio de unión a la arginina en NOS	Inhibidor no selectivo de NOS
N^{ω}-Nitro éster metílico de L-arginina (L-NAME)	Inhibidor competitivo, se une al sitio de unión de la arginina en la NOS	Inhibidor no selectivo de la NOS
7-Nitroindazol	Inhibidor competitivo, se une a la tetrahidrobiopterina y sitios de unión a la arginina en la NOS	Parcialmente selectivo para NOS-1 *in vivo*
BBS-2	Inhibe la dimerización del iNOS	También inhibe de modo débil al nNOS y al eNOS
Hemoglobina	Limpiadora de NO	

BBS-2: un imidazol pirimida; NOS: óxido nítrico sintasa.

más resistentes a la endotoxina que los ratones de tipo salvaje. Sin embargo, a pesar de la capacidad de los inhibidores de NOS para mejorar la hipotensión en la sepsis, no hay una mejora general en la supervivencia en pacientes con sepsis por gramnegativos tratados con inhibidores de la NOS. La ausencia de beneficio puede reflejar la incapacidad de los inhibidores de NOS utilizados en estos ensayos para diferenciar entre las isoformas de NOS, o puede reflejar la inhibición concurrente de los aspectos beneficiosos de la señalización de la iNOS.

INFECCIÓN E INFLAMACIÓN

La generación de NO tiene funciones beneficiosas y perjudiciales en la respuesta inmune del huésped y en la inflamación. La respuesta del huésped a la infección o lesión implica el reclutamiento de leucocitos y la liberación de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina-1. Esto conduce a un marcado incremento en los niveles de la iNOS y la actividad en leucocitos, fibroblastos y otros tipos de células. El NO que se produce, junto con el peroxinitrito que se forma a partir de su interacción con el superóxido, es un microbicida importante. El NO también parece desempeñar una importante función protectora en el cuerpo a través de la función de la célula inmune. Cuando se desafían con antígenos extraños, las células Th1 (véase capítulo 55) responden sintetizando el NO, que tiene funciones en las células Th1. La importancia del NO en la función de las células Th1 se demuestra por la respuesta protectora alterada a los parásitos inyectados en modelos animales después de la inhibición de la iNOS. El NO también estimula la síntesis de prostaglandinas inflamatorias mediante la activación de la isoenzima ciclooxigenasa 2 (COX-2, *cyclooxygenase isoenzyme*). A través de sus efectos sobre la COX-2, sus efectos vasodilatadores directos y otros mecanismos, el NO generado durante la inflamación contribuye al eritema, la permeabilidad vascular y el edema subsecuente asociado con la inflamación aguda.

Sin embargo, tanto en afecciones inflamatorias agudas como crónicas, la producción prolongada o excesiva del NO puede agravar la lesión tisular. De hecho, las lesiones de la psoriasis, el epitelio de las vías respiratorias en el asma y las lesiones intestinales inflamatorias en humanos demuestran niveles elevados del NO y de la iNOS, lo que sugiere que la inducción persistente de la iNOS puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Además, estos tejidos también muestran niveles aumentados de nitrotirosina, lo que indica una formación excesiva de peroxinitrito. En varios modelos animales de artritis, el incremento de la producción del NO por suplementos dietéticos de L-arginina exacerba la artritis, mientras que se observa la protección con inhibidores de la iNOS. Por tanto, la inhibición de la ruta del NO puede tener un efecto beneficioso sobre una variedad de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El NO tiene una importante función en el sistema nervioso central como un neurotransmisor (véase capítulo 21). A diferencia de los transmisores clásicos como el glutamato o la dopamina, que se almacenan en vesículas sinápticas y se liberan en la hendidura sináptica tras la fusión de vesículas, el NO no se almacena, sino que se sintetiza a demanda y de inmediato se difunde a las células vecinas. La síntesis del NO se induce en los sitios postsinápticos en las neuronas, más comúnmente tras la activación del subtipo NMDA del receptor de glutamato, que da como resultado la afluencia de calcio y la activación de la nNOS. En varios subtipos neuronales, la eNOS también está presente y se activa por vías neurotransmisoras que conducen a la entrada de calcio. El NO sintetizado postsinápticamente puede funcionar como un mensajero retrógrado y difundirse a la terminal presináptica para mejorar la eficacia de la liberación de neurotransmisores, regulando así la plasticidad sináptica, el proceso de fortalecimiento de la sinapsis que subyace en el aprendizaje y la memoria. Debido a que la activación aberrante del receptor NMDA y la síntesis excesiva del NO están relacionadas con la muerte neuronal excitotóxica en varias enfermedades neurológicas, que incluyen la enfermedad cerebrovascular, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Parkinson, la terapia con inhibidores de la NOS puede reducir el daño neuronal en estas afecciones. Sin embargo, los ensayos clínicos no han respaldado de forma clara ningún beneficio de la inhibición de la NOS, que puede reflejar la no selectividad de los inhibidores, lo que resulta en la inhibición de los efectos beneficiosos de la eNOS.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las neuronas no adrenérgicas, no colinérgicas (NANC, *nonadrenergic, noncholinergic neurons*) están ampliamente distribuidas en los tejidos periféricos, en especial en el tracto gastrointestinal y el reproductivo (véase capítulo 6). Una evidencia considerable implica al NO como un mediador de ciertas acciones de las NANC, y algunas neuronas NANC parecen liberar NO. Se considera que la erección del pene es causada por la liberación del NO de las neuronas NANC; el NO promueve la relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos —el factor iniciador en la erección del pene— y se ha demostrado que los inhibidores de la NOS previenen la erección causada por la estimulación del nervio pélvico en la rata. Un enfoque establecido en el tratamiento de la disfunción eréctil es mejorar el efecto de la señalización del NO con la inhibición de la degradación del cGMP por la fosfodiesterasa (PDE isoforma 5, *phosphodiesterase isoform 5*) presente en el músculo liso de los cuerpos cavernosos con fármacos como el sildenafilo, el taladafilo y el vardenafilo (véase capítulo 12).

TRASTORNOS RESPIRATORIOS

El NO se administra por inhalación a los recién nacidos con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada con hipertensión pulmonar. El tratamiento actual para el intercambio de gases severamente defectuoso en el recién nacido es con oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*), que no afecta directamente a las presiones vasculares pulmonares. La inhalación del NO dilata los vasos pulmonares, lo que produce una disminución de la resistencia vascular pulmonar y una reducción de la presión arterial pulmonar. El NO inhalado también mejora la oxigenación al reducir el desajuste de la ventilación y la perfusión en el pulmón. La inhalación de NO da como resultado la dilatación de los vasos pulmonares en áreas del pulmón con una mejor ventilación, redistribuyendo así el flujo sanguíneo pulmonar lejos de áreas mal ventiladas. La inhalación del NO no suele ejercer efectos pronunciados sobre la circulación sistémica. También se ha demostrado que el NO inhalado mejora la función cardiopulmonar en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar.

Un enfoque adicional para tratar la hipertensión pulmonar es potenciar las acciones del NO en los lechos vasculares pulmonares. Debido al enriquecimiento de la PDE-5 en lechos vasculares pulmonares, los inhibidores de la PDE-5 como el sildenafilo y el tadalafilo inducen vasodilatación y marcadas reducciones en la hipertensión pulmonar (véanse también capítulos 12 y 17).

RESUMEN Óxido nítrico

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
ÓXIDO NÍTRICO (NO)	El NO activa a la guanilil ciclasa soluble para elevar los niveles del cGMP en el músculo liso vascular	Vasodilatador • relaja otros músculos lisos • la inhalación del NO conduce a un aumento del flujo sanguíneo a las partes del pulmón expuestas al NO y a la disminución de la resistencia vascular pulmonar	Insuficiencia respiratoria hipóxica e hipertensión pulmonar	Gas inhalado • *Toxicidad:* metahemoglobinemia

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Óxido nítrico	INOmax

REFERENCIAS

Chen Z, Stamler JS. Bioactivation of nitroglycerin by the mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16:259.

Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683.

Guix FX, *et al*. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol* 2005;76:126.

McMillan K, *et al*. Allosteric inhibitors of inducible nitric oxide synthase dimerization discovered via combinatorial chemistry. *Proc Nat Acad Sci* USA 2000;97:1506.

Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006;147:S193.

Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide-releasing drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:97.

Paige JS, Jaffrey, SR. Pharmacologic manipulation of nitric oxide signaling: Targeting NOS dimerization and protein-protein interactions. *Curr Topics Med Chem* 2007;7:97.

Wimalawansa SJ. Nitric oxide: New evidence for novel therapeutic indications. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1935.

CAPÍTULO

20 Medicamentos utilizados en el asma

Joshua M. Galanter, MD
y Homer A. Boushey, MD

CASO DE ESTUDIO

Una niña de 14 años con antecedentes de asma, que requiere terapia diaria con corticosteroides inhalados y es alérgica a los ácaros del polvo doméstico, gatos, hierbas y ambrosía se presenta al departamento de emergencia a mediados de septiembre, informando un reciente "resfriado" complicado con el empeoramiento de la falta de aire y sibilancias inspiratorias y espiratorias audibles. Ella parece asustada y se niega a acostarse, pero no está cianótica. Su pulso es de 120 bpm, y la respiración es de 32/min. La madre afirma que la niña ha usado su inhalador de albuterol varias veces al día durante los últimos 3 días y dos veces durante la noche anterior. Ella tomó dos inhalaciones adicionales en su camino al departamento de emergencias, pero su madre dice que "el inhalador no parecía estar ayudando, así que le dije que no tomara más". ¿Qué medidas de emergencia se indican? ¿Cómo debe ser modificado su tratamiento a largo plazo?

Un aumento constante de la prevalencia de asma en los últimos 60 años la ha convertido en una enfermedad extraordinariamente común. Las razones de este aumento —las más sorprendentes en personas menores de 18 años y compartidas en todas las sociedades modernas, "occidentalizadas"— son poco conocidas. El estimado global de la cantidad de personas afectadas es de 300 millones. Sólo en Estados Unidos, 17.7 millones de adultos (7.4% de la población) y 6.3 millones de niños (8.6% de la población) tienen asma. La afección representa 10.5 millones de visitas ambulatorias, 1.8 millones de visitas al departamento de emergencias y 439 000 hospitalizaciones cada año. Teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad, la mortalidad anual en Estados Unidos es baja —alrededor de 3 500 muertes— pero muchas de éstas se consideran prevenibles y el número no ha cambiado mucho a pesar de las mejoras en el tratamiento.

Las características clínicas del asma son episodios recurrentes de dificultad para respirar, opresión en el pecho y sibilancias, a menudo asociadas con tos. Sus características fisiopatológicas distintivas son el estrechamiento generalizado y reversible de las vías respiratorias bronquiales y un marcado aumento de la respuesta bronquial a los estímulos inhalados. Sus características patológicas son la inflamación linfocítica y eosinofílica de la mucosa bronquial. Estos cambios se acompañan de "remodelación" de la pared bronquial, con engrosamiento de la lámina reticular debajo del epitelio e hiperplasia de la vasculatura bronquial, músculo liso, glándulas secretoras y células caliciformes.

En el asma leve, los síntomas aparecen sólo de manera intermitente, en la exposición a los alérgenos o irritantes de las vías respiratorias, como la contaminación del aire o el humo del tabaco, durante el ejercicio o después de una infección viral de las vías respiratorias superiores. Las formas más graves de asma se asocian con síntomas más frecuentes y severos, especialmente por la noche. La constricción crónica de las vías respiratorias causa una insuficiencia respiratoria persistente, acentuada por exacerbaciones periódicas de asma evidenciadas por un empeoramiento agudo de los síntomas. Estos ataques se asocian con mayor frecuencia con infecciones respiratorias virales y se caracterizan por una obstrucción grave al flujo aéreo por contracción intensa del músculo liso de las vías respiratorias, condensación de los tapones de moco en la luz de las vías respiratorias y engrosamiento de la mucosa bronquial por edema e infiltración de células inflamatorias. El espectro de la gravedad del asma es amplio y los pacientes se clasifican según dos dominios: insuficiencia y riesgo. Las medidas de insuficiencia se basan en la frecuencia y gravedad de los síntomas, la gravedad de la obstrucción al flujo de aire en las pruebas de la función pulmonar y la intensidad de la terapia requerida para el mantenimiento del control del asma. Las medidas de riesgo se basan en la susceptibilidad a las exacerbaciones del asma. Según las medidas de insuficiencia, los pacientes pueden clasificarse como con asma "intermitente leve", "persistente leve", "persistente moderada" o "persistente grave", pero se clasificarán en una categoría más grave si su historial indica que son propensos a exacerbaciones frecuen-

tes o graves ("propensas a la exacerbación *versus* resistentes a la exacerbación").

Hasta hace poco, el rango completo de la gravedad del asma se consideraba eminentemente tratable, porque los tratamientos para el alivio rápido de los síntomas de la broncoconstricción aguda ("aliviadores a corto plazo") y los tratamientos para la reducción de los síntomas y la prevención de los ataques, especialmente el uso de corticosteroides inhalados ("controladores a largo plazo"), han demostrado su eficacia en muchos ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y amplios, ensayos clínicos pragmáticos, estudios observacionales y pruebas basadas en evidencia. La persistencia de los altos costos médicos para el asma, impulsados en gran medida por los costos en el departamento de emergencia y el tratamiento hospitalario de las exacerbaciones del asma, se consideran, por tanto, que reflejan la subutilización de los tratamientos disponibles. La reconsideración de esta visión fue impulsada por el reconocimiento de que el término "asma" se aplica a una variedad de diferentes trastornos que comparten características clínicas comunes pero fundamentalmente diferentes mecanismos fisiopatológicos. Por tanto, la atención se ha centrado en la posibilidad de que haya diferentes fenotipos de asma, algunos de los cuales responden menos a los pilares actuales de la terapia de control de esta enfermedad. La visión actual del tratamiento del asma puede resumirse de la siguiente manera: que los tratamientos comúnmente utilizados en la actualidad son en realidad efectivos para la forma más común de la enfermedad, como se presenta en niños y adultos jóvenes con asma alérgica, pero que existen otros fenotipos de asma para el cual estas terapias son menos efectivas, y que representan una necesidad médica no cubierta. En consecuencia, este capítulo, primero revisa la fisiopatología de la forma más común de asma (*asma alérgica clásica*) y la farmacología básica de los agentes utilizados en su tratamiento. Esto es seguido por una discusión de las diferentes formas o fenotipos de asma y los esfuerzos para desarrollar terapias efectivas para ellos.

PATOGENIA DEL ASMA

El asma alérgica clásica se considera que está mediada por la inmunoglobulina (IgE), que se produce en respuesta a la exposición a proteínas extrañas, como las de los ácaros del polvo doméstico, las cucarachas, las caspas de los animales, los mohos y el polen. Éstos se califican como alérgenos sobre la base de que inducen la producción de anticuerpos IgE en personas expuestas a ellos. La tendencia para producir IgE está, al menos en parte, determinada genéticamente, y el asma se agrupa con otras enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, eccema, alergia a los alimentos) en grupos familiares. Una vez producida, la IgE se une a receptores de alta afinidad (FCεR-1) en los mastocitos de la mucosa de las vías respiratorias (figura 20-1), de modo que la reexposición al alérgeno desencadena la liberación de mediadores almacenados en los gránulos de los mastocitos y la síntesis y liberación de otros mediadores. La histamina, la triptasa, los leucotrienos C_4 y D_4, y la prostaglandina D_2 liberados causan la contracción del músculo liso y la permeabilidad vascular responsables de la broncoconstricción aguda de la "respuesta asmática temprana". Esta respuesta a menudo es seguida en 3 a 6 horas por una segunda fase más sostenida de broncoconstricción, la "respuesta asmática tardía", asociada con un influjo de células inflamatorias en la mucosa bronquial y con un aumento en la reactividad bronquial. Se considera que esta respuesta tardía se debe a las citocinas típicamente producidas por los linfocitos T2, especialmente las interleucinas (IL) 5, 9 y 13. Se considera que estas citocinas atraen y activan los eosinófilos, estimulan la producción de la IgE por los linfocitos B, y estimulan la producción de moco por las células epiteliales bronquiales. No está claro si los linfocitos o los mastocitos en la mucosa de las vías respiratorias son la fuente primaria de los mediadores responsables de la respuesta inflamatoria tardía, pero los beneficios del tratamiento con corticosteroides se atribuyen a la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias en las vías respiratorias y a la respuesta a ellos de las células epiteliales de las vías respiratorias.

Una limitación importante a esta concepción clásica del asma como una enfermedad alérgica es que se aplica sólo a un subgrupo de pacientes con asma, aquellos con evidencia de alergia. El asma alérgica representa una gran proporción del asma que se desarrolla en la infancia, pero una proporción menor de asma que se inicia en la edad adulta. Esto está implícito en el uso de términos modificadores para describir el asma en diferentes pacientes, como "extrínseca" *versus* "intrínseca", "sensible a la aspirina", "inicio en la edad adulta", "posviral" y "relacionado con la obesidad". El modelo de desafío con los alérgenos no tiene en cuenta todas las características de la afección, incluso en asmáticos alérgicos. Muchas vías y mecanismos distintos de la producción de la IgE y la activación de la degranulación de los mastocitos están involucrados en la patogenia del asma (figura 20-2), y la mayoría de los ataques de asma no se desencadenan por la inhalación de alérgenos, sino por las infecciones respiratorias virales. El broncoespasmo asmático también puede ser provocado por estímulos no alergénicos como el aerosol de agua destilada, el ejercicio, el aire frío, el humo del cigarrillo y el dióxido de azufre. Esta tendencia a desarrollar broncoespasmo al encontrar estímulos no alergénicos —determinada por la medición de la caída en el flujo espiratorio máximo provocado por la inhalación de concentraciones crecientes en serie del agonista colinérgico aerosolizado, la metacolina— se describe como "hiperreactividad bronquial". Se considera fundamental para la patogénesis del asma porque es casi omnipresente en los pacientes con asma, y su grado se correlaciona aproximadamente con la gravedad clínica de la enfermedad.

Los mecanismos que subyacen a la hiperreactividad bronquial no se conocen por completo, pero parecen estar relacionados con la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias. La actividad antiinflamatoria del tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS, *inhaled corticosterid*) se acredita con la prevención del aumento de la reactividad bronquial asociada con la respuesta asmática tardía (figura 20-1).

Cualesquiera que sean los mecanismos responsables de la hiperreactividad bronquial, la broncoconstricción en sí no resulta simplemente del efecto directo de los mediadores liberados, sino también de la activación de las vías neuronales. Esto se sugiere por la efectividad de los antagonistas del receptor muscarínico, que no tienen un efecto directo en la contractilidad del músculo liso, en la inhibición de la broncoconstricción causada por la inhalación de alérgenos e irritantes de las vías respiratorias.

La hipótesis sugerida por este modelo conceptual —que el broncoespasmo asmático resulta de una combinación de liberación de mediadores y una exageración de la capacidad de respuesta a sus efectos— predice que los fármacos con diferentes modos de acción pueden tratar efectivamente el asma. El broncoespasmo provocado por la exposición a los alérgenos puede revertirse o prevenirse, por ejemplo, con fármacos que reducen la cantidad de la IgE unida a los mastocitos (anticuerpo antiIgE), reducen el número y la actividad de los eosinófilos en la mucosa de las vías respiratorias (anticuerpo antiIL-5), bloquean el receptor de IL-4 e IL-13 (anticuerpo antirrecep-

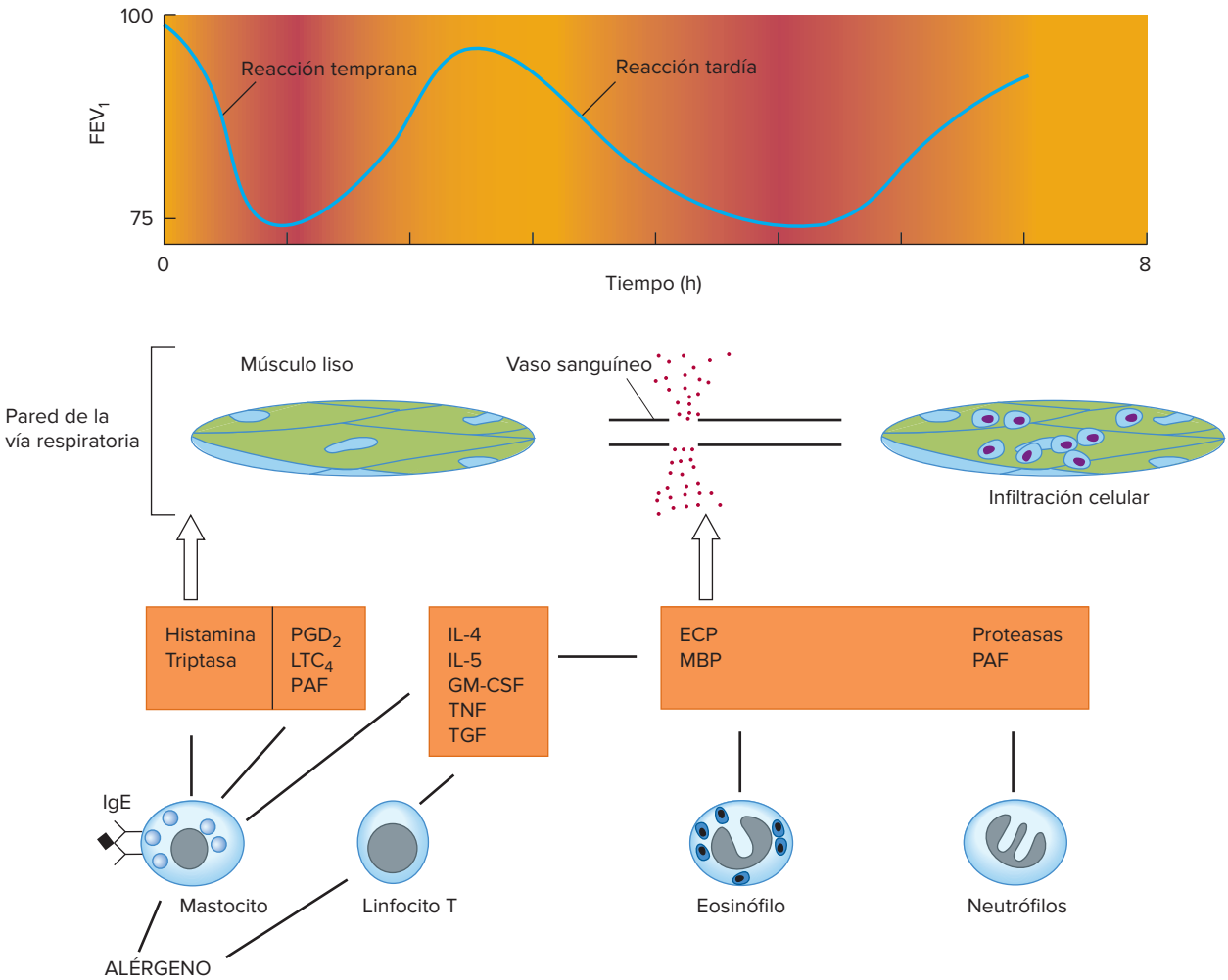


FIGURA 20-1 Modelo conceptual para la inmunopatogénesis del asma. La exposición al alérgeno causa la síntesis de la IgE, la cual se une a los mastocitos en la mucosa de las vías respiratorias. En la reexposición al alérgeno, la interacción antígeno-anticuerpo en las superficies de los mastocitos desencadena la liberación de mediadores de anafilaxis: la histamina, la triptasa, la prostaglandina D_2 (PGD_2), el leucotrieno (LT) C_4 y el factor activador de plaquetas (PAF, *platelet-activating factor*). Estos agentes provocan la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, causando la caída inmediata en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1, *forced expiratory volumen in 1 second*). La reexposición al alérgeno también causa la síntesis y liberación de una variedad de citocinas: las interleucinas (IL) 4 y 5, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y el factor de crecimiento tisular (TGF, *tissue growth factor*) de células T y mastocitos. Estas citocinas a su vez atraen y activan los eosinófilos y neutrófilos, cuyos productos incluyen proteína catiónica de eosinófilos (ECP, *eosinophil cationic protein*), proteína básica principal (MBP, *major basic protein*), proteasas y factor activador de plaquetas. Estos mediadores causan edema, hipersecreción de moco, contracción del músculo liso y aumento de la reactividad bronquial asociada con la respuesta asmática tardía, indicada por una segunda caída del FEV_1 3-6 horas después de la exposición.

tor IL-4α), previenen la degranulación de los mastocitos (cromoglicato o nedocromilo, agentes simpatomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio), bloquean la acción de los productos liberados (antihistamínicos y antagonistas del receptor de leucotrienos), o interfieren con la acción de las citocinas inflamatorias (anticuerpos monoclonales antiIL-5 y antiIL-13). Otros fármacos que se puede esperar que sean efectivos en todas las formas de asma son aquellos que relajan el músculo liso de las vías respiratorias (agentes simpatomiméticos, inhibidores de la fosfodiesterasa) o inhiben el efecto de la acetilcolina liberada por los nervios motores vagales (antagonistas muscarínicos, también descritos como agentes anticolinérgicos).

Otro enfoque para el tratamiento del asma tiene como objetivo reducir el nivel de respuesta bronquial. Debido a una mayor capacidad de respuesta parece estar relacionada con la inflamación de las vías respiratorias y debido a que la inflamación de las vías respiratorias es una característica de las respuestas tardías al asma, esta estrategia se implementa por la reducción de la exposición a los alérgenos que provocan inflamación y por la terapia prolongada con agentes antiinflamatorios, especialmente corticosteroides inhalados (ICS).

Esta terapia, que una vez se esperó que fuera efectiva para todas las formas de asma, ahora se reconoce que es más efectiva para el

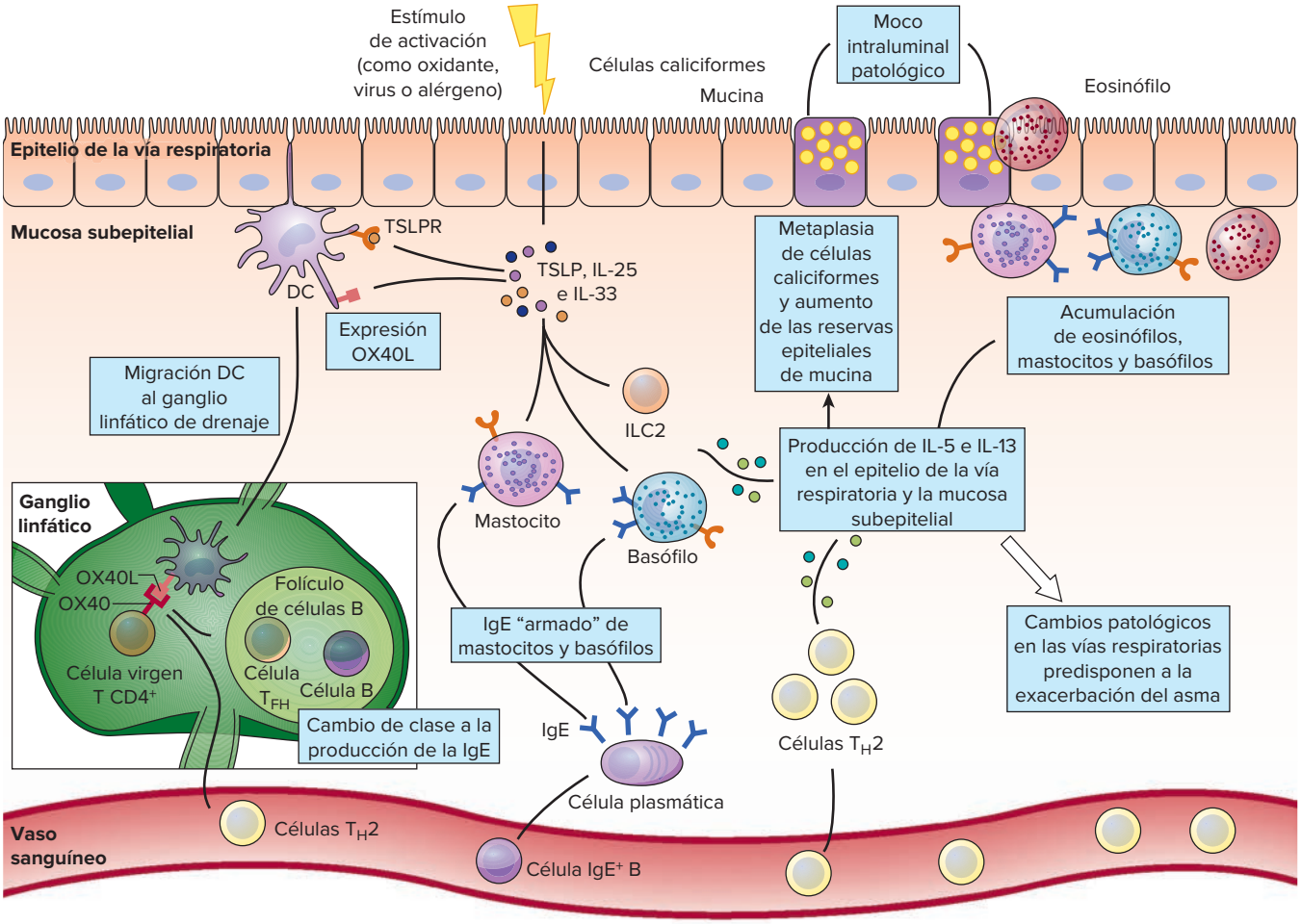


FIGURA 20-2 Mecanismo inflamatorio del asma. Las células epiteliales de las vías respiratorias expuestas a estímulos de activación, incluidos los alérgenos, los virus e irritantes, liberan citocinas que promueven la movilización de células dendríticas (DC, *dendritic cell*) para drenar a los ganglios linfáticos, donde presentan los antígenos y activan de ese modo a las células vírgenes T CD4. Estas células T luego inducen el cambio y maduración de la clase de células B en células plasmáticas, que producen IgE. Las células T_H2 también migran hacia la mucosa subepitelial de las vías respiratorias, donde liberan citocinas inflamatorias como IL-5 e IL-13, que inducen la metaplasia de las células caliciformes y la producción de moco, y actúan como una quimiocina para los eosinófilos, los mastocitos y los basófilos. La IgE no unida secretada por las células plasmáticas se une al receptor FcεRI en los mastocitos y los basófilos submucosos y, cuando se entrecruza por un antígeno, induce la liberación de mediadores preformados como la histamina y los leucotrienos, así como la liberación de citocinas inflamatorias. (Modificada y reproducida, con autorización, de Fahy JV. Inflamación tipo 2 en el asma: presente en la mayoría, ausente en muchos. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57.)

asma alérgica que para la no alérgica (véase "Direcciones futuras de la terapia del asma", a continuación).

■ FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS AGENTES UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Los medicamentos más utilizados para el control del asma son los agonistas de los receptores adrenérgicos o los agentes simpaticomiméticos (utilizados como "aliviadores" o broncodilatadores) y los corticosteroides inhalados (utilizados como "controladores" o agentes antiinflamatorios). Su farmacología básica se presenta en otra parte (véanse capítulos 9 y 39). En este capítulo, revisamos su farmacología relevante para el asma.

AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS

Los agonistas de los adrenorreceptores son pilares en el tratamiento del asma. Su unión a los receptores adrenérgicos beta —abundantes en las células del músculo liso de las vías respiratorias— estimula la adenilil ciclasa y aumenta la formación del adenosín monofosfato cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) intracelular (figura 20-3), relajando así el músculo liso de las vías respiratorias e inhibiendo la liberación de mediadores broncoconstrictores de los mastocitos. También pueden inhibir la permeabilidad microvascular y aumentar el transporte mucociliar. Los efectos adversos, especialmente de los agonistas de los receptores adrenérgicos que activan los receptores β_1 y β_2, incluyen taquicardia, temblores del músculo esquelético y disminución de los niveles séricos de potasio.

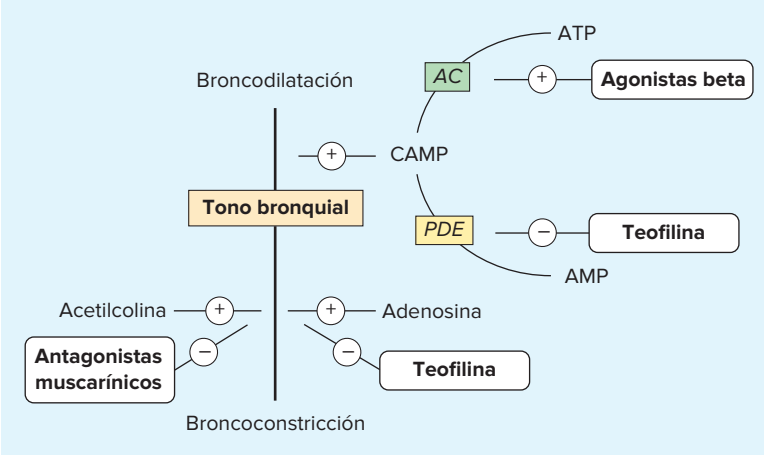


FIGURA 20-3 La broncodilatación se promueve por el cAMP. Los niveles intracelulares del cAMP pueden aumentarse por los agonistas del adrenérgico beta, los cuales incrementan la velocidad de su síntesis mediante la adenilil ciclasa (AC, *adenylyl ciclase*) o mediante inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE, *phosphodiesterase*) como la teofilina, que reducen la velocidad de su degradación. La broncoconstricción puede ser inhibida por antagonistas muscarínicos y posiblemente por antagonistas de la adenosina.

Los agentes simpaticomiméticos, ahora ampliamente utilizados en el tratamiento de asma, incluyen al albuterol y otros agentes selectivos de β_2 (figura 20-4). El lugar de la epinefrina y el isoproterenol ha disminuido notablemente debido a sus efectos en frecuencia y la fuerza de la contracción cardiaca (mediada principalmente por los receptores β_1).

En general, los agonistas de los adrenérgicos beta se administran mejor por inhalación. Esto da como resultado el mayor efecto local sobre el músculo liso de las vías respiratorias con la menor toxicidad sistémica. El depósito del aerosol depende del tamaño de la partícula, el patrón de respiración y la geometría de las vías respiratorias. Incluso con partículas en el rango de tamaño óptimo de 2-5 µm, 80-90% de la dosis total de aerosol se deposita en la boca o la faringe. Las partículas menores de 1-2 µm permanecen suspendidas y pueden exhalarse. La deposición bronquial de un aerosol aumenta con la inhalación lenta de una respiración casi completa y con 5 o más segundos de retención de la respiración al final de la inspiración.

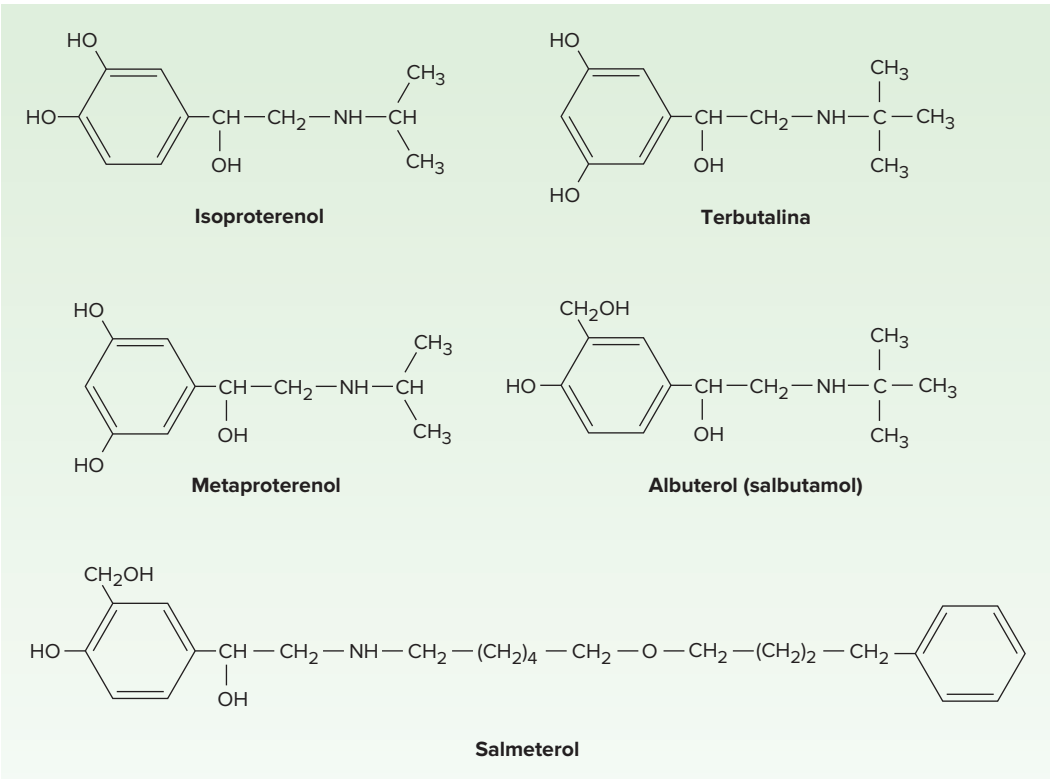


FIGURA 20-4 Estructuras del isoproterenol y varios análogos selectivos de β_2.

La **epinefrina** es un broncodilatador eficaz de acción rápida cuando se inyecta por vía subcutánea (0.4 mL de solución 1: 1 000) o se inhala como un microaerosol de un recipiente presurizado (320 mcg por inhalación). La broncodilatación máxima se logra dentro de los 15 minutos después de la inhalación y dura 60-90 minutos. Debido a que la epinefrina estimula los receptores α y β_1 así como a los receptores β_2, la taquicardia, las arritmias y el empeoramiento de la angina de pecho son efectos adversos potencialmente graves. Su uso actual es por tanto, en gran medida, para el tratamiento de la vasodilatación aguda y el broncoespasmo de la anafilaxia. La administración en aerosol de otros agentes beta más selectivos ha desplazado en gran parte su uso en el asma (véase adelante).

La **efedrina** se usó en China durante más de 2 000 años antes de su introducción en la medicina occidental en 1924. Comparado con la epinefrina, la efedrina tiene una mayor duración, actividad oral, efectos centrales más pronunciados y mucha menor potencia. Debido al desarrollo de más eficaces agonistas selectivos de β_2, la efedrina se usa ahora con poca frecuencia en el tratamiento del asma.

El **isoproterenol** es un potente broncodilatador no selectivo β_1 y β_2. Cuando se inhala como un microaerosol de un recipiente presurizado, 80-120 mcg de isoproterenol causa una broncodilatación máxima en 5 minutos y tiene una duración de acción de 60 a 90 minutos. Un aumento en la mortalidad por asma en Reino Unido a mediados de la década de 1960 se atribuyó a arritmias cardiacas resultantes del uso de altas dosis de isoproterenol inhalado. Como resultado de la disponibilidad y eficacia de los agonistas selectivos de β_2, éstos han desplazado el uso del isoproterenol para el asma.

Fármacos β_2 selectivos

Los fármacos agonistas selectivos de los adrenorreceptores β_2, en particular el albuterol, son ahora los simpaticomiméticos más utilizados para el tratamiento de la broncoconstricción aguda (figura 20-4). Estos agentes difieren estructuralmente de la epinefrina al tener una mayor sustitución en el grupo amino y en la posición de los grupos hidroxilo en el anillo aromático. Son efectivos después de la administración inhalada u oral y tiene una duración de acción más prolongada que la epinefrina o el isoproterenol.

El **albuterol**, la **terbutalina**, el **metaproterenol** y el **pirbuterol** están disponibles como inhaladores de dosis medida. Cuando son administrados por inhalación, estos agentes causan broncodilatación equivalente a la producida por el isoproterenol. La broncodilatación es máxima en 15 minutos y persiste durante 3-4 horas. Todos pueden diluirse en solución salina para administración desde un nebulizador de mano. Debido a que las partículas generadas por un nebulizador son mucho más grandes que las de un inhalador de dosis medida, se deben administrar dosis mucho más altas (2.5-5.0 mg *vs.* 100-400 mcg) pero no son más efectivas. Por tanto, la terapia nebulizada debe reservarse para los pacientes que no pueden coordinar la inhalación con un inhalador de dosis medida.

La mayoría de las preparaciones de fármacos β_2 selectivos son una mezcla de isómeros *R* (levo) y *S* (dextro). Sólo el isómero *R* activa el agonista del receptor beta. Razonando que el isómero *S* puede promover la inflamación, se ha desarrollado una preparación purificada del isómero *R* de albuterol (levalbuterol). Aunque este isómero purificado se usa a menudo en niños con asma, los metaanálisis de ensayos clínicos no han demostrado que tenga mayor eficacia o menor toxicidad que la mezcla racémica estándar y menos costosa de albuterol *R* y *S* en el tratamiento de las exacerbaciones del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*).

El albuterol y la terbutalina también están disponibles en forma oral. Una tableta dos o tres veces al día es el régimen habitual; los principales efectos adversos son temblor del músculo esquelético, nerviosismo y debilidad ocasional. Esta vía de administración no presenta ventaja sobre el tratamiento inhalado y produce efectos adversos más pronunciados y, por tanto, rara vez se prescribe.

De estos agentes, sólo está disponible la terbutalina en inyección subcutánea (0.25 mg). Las indicaciones para esta vía son similares a las de la epinefrina subcutánea —asma grave que requiere tratamiento de emergencia cuando la terapia con aerosol no está disponible o ha sido ineficaz— pero se debe recordar que la mayor duración de la acción de la terbutalina significa que se pueden observar los efectos acumulativos después de las inyecciones repetidas. Grandes dosis de terbutalina parenteral a veces se usan para inhibir las contracciones uterinas asociadas con el trabajo de parto prematuro.

Los agonistas selectivos β_2 de acción prolongada (LABA, *long-acting β_2-selective agonist*), con duraciones de 12 horas de acción, como el **salmeterol** y el **formoterol**, se desarrollaron para facilitar el manejo del asma. Estos fármacos generalmente alcanzan su larga duración de acción broncodilatadora como resultado de una alta solubilidad en lípidos. Esto les permite disolverse en la membrana de la célula del músculo liso en altas concentraciones o, posiblemente, unirse a moléculas de "anclaje" en las proximidades del adrenorreceptor. Estos medicamentos parecen interactuar con los corticosteroides inhalados para mejorar el control del asma. Debido a que no tienen acción antiinflamatoria, no deben usarse como monoterapia para el asma. Los agonistas beta de acción ultraprolongada, como el **indacaterol**, el **olodaterol**, el **vilanterol** y el **bambuterol**, deben tomarse sólo una vez al día, pero debido a que su broncodilatación prolongada enmascara los síntomas de la inflamación bronquial, deben usarse sólo en combinación con un ICS para el asma. Sin embargo, pueden usarse como monoterapia para el tratamiento de la COPD.

Toxicidades

Las preocupaciones sobre las posibles toxicidades del tratamiento agudo del asma con los agentes simpaticomiméticos inhalados —empeoramiento de la hipoxemia y la arritmia cardiaca— han sido en gran medida descartadas. Aunque la acción vasodilatadora del tratamiento con agonistas β_2 puede aumentar la perfusión de unidades pulmonares mal ventiladas, disminuyendo transitoriamente la tensión arterial de oxígeno (PaO_2, *arterial oxigen tension*), este efecto es pequeño, se supera fácilmente mediante la administración rutinaria de oxígeno suplementario, y se vuelve irrelevante después de un corto periodo por el aumento de la tensión de oxígeno que sigue a la broncodilatación inducida por agonistas beta. La otra preocupación, la precipitación de arritmias cardiacas, parece no estar confirmada. En pacientes que se presentan para el tratamiento de emergencia del asma grave, las irregularidades en el ritmo cardiaco *mejoran* con las mejoras en el intercambio de gases efectuado por el tratamiento broncodilatador y la administración de oxígeno.

Otra preocupación sobre la administración de agonistas beta es su inducción de la taquifilaxia. Una reducción en la respuesta broncodilatadora al tratamiento con dosis baja de agonistas beta puede mostrarse después de varios días de uso regular de agonistas beta, pero la broncodilatación máxima todavía se logra dentro del rango de dosis generalmente administradas. La taquifilaxis se refleja más claramente por una pérdida de la protección proporcionada por el tratamiento agudo con un agonista beta contra un desafío poste-

rior mediante el ejercicio o la inhalación de alérgenos o un irritante de las vías respiratorias. Sin embargo, queda por demostrar en un ensayo clínico, si esta pérdida de eficacia broncoprotectora se asocia con resultados adversos.

La demostración de las variaciones genéticas en el receptor beta planteó la posibilidad de que los riesgos de efectos adversos no fueran uniformemente distribuidos entre los pacientes asmáticos. La atención se centró primero en un polimorfismo de nucleótido simple (SNP, *single nucleotide polymorphism*) que cambia el código de aminoácidos en la posición 16 de la glicina a la arginina (Gly16Arg). Los análisis retrospectivos de los estudios del tratamiento regular con agonistas beta sugirieron que el control del asma se deterioró entre los pacientes homocigotos para la arginina en este *locus*, lo que provocó la especulación de que una variante genética puede ser la base de los informes controvertidos de aumento de la mortalidad por asma en estudios de números muy grandes de pacientes tratados con los LABA (véase más adelante). Sin embargo, los estudios del tratamiento con los LABA han demostrado que las diferencias en las medidas múltiples del control del asma son insignificantes en los grupos de pacientes con diferentes genotipos en ese *locus*. No obstante, es cierto que los estudios farmacogenéticos del tratamiento del asma continuarán siendo un foco activo de investigación, como un enfoque para el desarrollo de una "terapia personalizada".

FÁRMACOS METILXANTINAS

Las tres metilxantinas importantes son la **teofilina**, la **teobromina** y la **cafeína**. Su principal fuente son las bebidas (té, cacao y café, respectivamente). El uso de la teofilina, que una vez fue el principal tratamiento para el asma, casi ha cesado con la demostración de la mayor eficacia de los agonistas de los adrenorreceptores inhalados para el asma aguda y de los agentes antiinflamatorios inhalados para el asma crónica. Los aceleradores del descenso del uso de la teofilina son sus toxicidades (náuseas, vómitos, temblores, arritmias) y la necesidad de monitorear los niveles séricos debido a su estrecho índice terapéutico. Este monitoreo se hace aún más necesario por las diferencias individuales en el metabolismo de la teofilina y las frecuentes interacciones medicamentosas. A pesar de estas desventajas de la teofilina, todavía se usa en algunos países debido a su bajo costo.

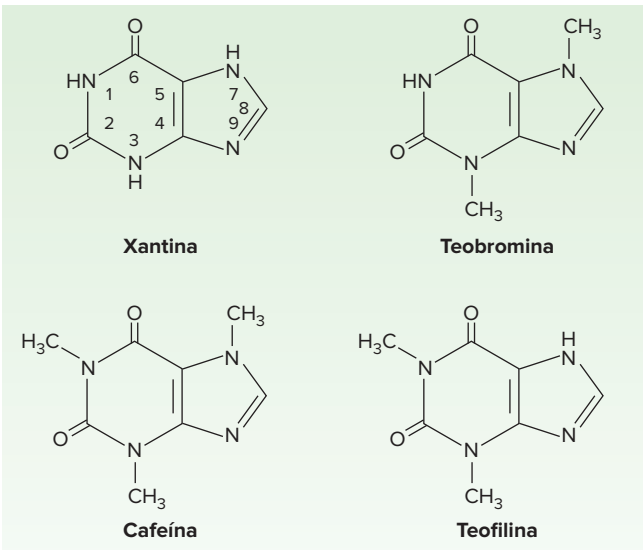


FIGURA 20-5 Estructuras de la teofilina y otras metilxantinas.

Química

Como se muestra a continuación (figura 20-5), la teofilina es 1,3-dimetilxantina; la teobromina es 3,7-dimetilxantina, y la cafeína es 1,3,7-trimetilxantina. Una preparación de teofilina comúnmente utilizada con fines terapéuticos es la **aminofilina**, un complejo de teofilina-etilendiamina. La farmacocinética de la teofilina se analiza a continuación (véase "Usos clínicos de las metilxantinas"). Sus productos metabólicos, las xantinas parcialmente desmetiladas (no el ácido úrico), se excretan en la orina.

Mecanismo de acción

Se han propuesto varios mecanismos para las acciones de las metilxantinas, pero ninguno se ha establecido firmemente. A concentraciones elevadas se puede demostrar que inhiben varios miembros de la familia de la enzima fosfodiesterasa (PDE) *in vitro*, aumentando así las concentraciones del cAMP intracelular y, en algunos tejidos, el monofosfato de guanosín cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) (figura 20-3). El AMP cíclico regula muchas funciones celulares, incluyendo, pero no limitando, la estimulación de la función cardiaca, la relajación del músculo liso y la reducción de la actividad inmune e inflamatoria de células específicas.

Otro mecanismo propuesto para la acción broncodilatadora de esta clase de fármacos es la inhibición de los receptores de la superficie celular para la adenosina. Se ha demostrado que la adenosina provoca la contracción del músculo liso de las vías respiratorias aisladas y la liberación de histamina a partir de los mastocitos de las vías respiratorias. Se ha demostrado, sin embargo, que los derivados de la xantina desprovistos de antagonismo de la adenosina (p. ej., la enprofilina) pueden inhibir la broncoconstricción en sujetos asmáticos.

Un tercer mecanismo de acción propuesto para la eficacia de la teofilina es la mejora de la desacetilación de histonas. La acetilación de las histonas centrales es necesaria para la activación de la transcripción génica inflamatoria. Los corticosteroides actúan, al menos en parte, mediante el reclutamiento de histonas deacetilactilasas en el sitio de la transcripción génica inflamatoria, una acción potenciada por dosis bajas de teofilina. Esta interacción debería predecir que el tratamiento con teofilina en dosis bajas mejoraría la efectividad del tratamiento con corticosteroides, pero este enfoque para tratar a pacientes con asma o COPD no controlados por los ICS más terapia con los LABA no ha sido ampliamente adoptada. De las diversas isoformas de la PDE identificadas, la inhibición de la PDE3 parece ser la más involucrada en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias y la inhibición de la PDE4, en la inhibición de la liberación de citocinas y quimiocinas, disminuyendo así la migración y la activación de las células inmunes. Este efecto antiinflamatorio se logra a dosis inferiores a las necesarias para la broncodilatación.

En un esfuerzo por reducir la toxicidad mientras se mantiene la eficacia terapéutica, se han desarrollado inhibidores selectivos de la PDE4. Muchos fueron abandonados después de que los ensayos clínicos mostraron que inducían efectos secundarios inaceptablemente frecuentes de náuseas, dolor de cabeza y diarrea. Sin embargo, uno, el **roflumilast**, ha demostrado ser eficaz para reducir la frecuencia de las exacerbaciones de la COPD y está aprobado por

la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) como tratamiento para la COPD, aunque no para el asma.

Farmacodinámica

Las metilxantinas tienen efectos sobre el sistema nervioso central, el riñón y el músculo cardiaco y esquelético, así como sobre el músculo liso. De los tres agentes, la teofilina es la más selectiva en sus efectos sobre el músculo liso, mientras que la cafeína tiene efectos más marcados en el sistema nervioso central.

A. Efectos del sistema nervioso central

Todas las metilxantinas, en particular la cafeína, causan una excitación cortical leve con mayor alerta y aplazamiento de la fatiga. La cafeína contenida en bebidas, aproximadamente 100 mg en una taza de café, es suficiente para causar nerviosismo e insomnio en personas sensibles y broncodilatación leve en pacientes con asma.

Las dosis mayores necesarias para una broncodilatación más efectiva causan nerviosismo y temblor. Las dosis muy altas, por sobredosis accidental o suicida, pueden causar estimulación medular, convulsiones e incluso la muerte.

B. Efectos cardiovasculares

Las metilxantinas tienen efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el corazón. A bajas concentraciones, estos efectos resultan de la inhibición de los receptores presinápticos de la adenosina en los nervios simpáticos, aumentando la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas. Las concentraciones más altas (>10 µmol/L, 2 mg/L) asociadas con la inhibición de la fosfodiesterasa y los aumentos en el cAMP pueden dar como resultado un aumento en la afluencia de calcio. A concentraciones mucho más altas (>100 µmol/L), el secuestro de calcio por parte del retículo sarcoplásmico se afecta.

La expresión clínica de estos efectos sobre la función cardiovascular varía entre los individuos. El consumo ordinario de bebidas que contienen metilxantina por lo general produce taquicardia leve, un aumento en el gasto cardiaco y un incremento en la resistencia periférica, lo que puede elevar ligeramente la presión arterial. En personas sensibles, el consumo de algunas tazas de café puede provocar arritmias. Las altas dosis de estos agentes relajan el músculo liso vascular, excepto en los vasos sanguíneos cerebrales, donde causan contracción.

Las metilxantinas disminuyen la viscosidad de la sangre y pueden mejorar el flujo sanguíneo bajo ciertas condiciones. El mecanismo de esta acción no está bien definido, pero el efecto se explota en el tratamiento de la claudicación intermitente con **pentoxifilina**, un agente dimetilxantina.

C. Efectos en el tracto gastrointestinal

Las metilxantinas estimulan la secreción del ácido gástrico y las enzimas digestivas. Sin embargo, incluso el café descafeinado tiene un potente efecto estimulante sobre la secreción, lo que significa que el principal secretagogo en el café no es la cafeína.

D. Efectos sobre el riñón

Las metilxantinas —especialmente la teofilina— son diuréticos débiles. Este efecto puede implicar un aumento de la filtración glomerular y una reducción de la reabsorción tubular de sodio. La diuresis no es de magnitud suficiente para ser terapéuticamente útil, aunque contrarresta algunos de los efectos cardiovasculares y limita el grado de hipertensión producida.

E. Efectos sobre el músculo liso

La broncodilatación producida por las metilxantinas es la principal acción terapéutica en el asma. La tolerancia no se desarrolla, pero los efectos adversos, especialmente en el sistema nervioso central, limitan la dosis (véase en seguida). Además de su efecto sobre el músculo liso de las vías respiratorias, estos agentes —en concentración suficiente— inhiben la liberación de histamina inducida por el antígeno desde el tejido pulmonar.

F. Efectos sobre el músculo esquelético

Las acciones respiratorias de las metilxantinas no están confinadas a las vías respiratorias; también mejoran la contractilidad del músculo esquelético y la fatiga inversa del diafragma en pacientes con COPD. Este efecto, más que una consecuencia en el centro respiratorio, puede justificar la capacidad de la teofilina para mejorar la respuesta ventilatoria a la hipoxia y para disminuir la disnea, incluso en pacientes con obstrucción irreversible al flujo de aire.

Usos clínicos

De las xantinas, la teofilina es el broncodilatador más eficaz. Alivia la obstrucción al flujo de aire en el asma aguda y reduce la gravedad de los síntomas en pacientes con asma crónica. Sin embargo, la eficacia y seguridad de otros medicamentos, especialmente de los agonistas β_2 inhalados y los corticosteroides inhalados, y las toxicidades y la necesidad de monitorear la concentración de teofilina en la sangre, la han hecho casi obsoleta en el tratamiento del asma.

AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS

La observación del uso de hojas de *Datura stramonium* para el tratamiento del asma en la India condujo al descubrimiento de la atropina, un potente inhibidor competitivo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos posganglionares, como un broncodilatador. El interés en el valor potencial de los agentes antimuscarínicos aumentó con la demostración de la importancia del nervio vago en las respuestas broncoespásticas de animales de laboratorio y con el desarrollo del **ipratropio**, un potente análogo de la atropina que se absorbe poco después de la administración del aerosol y, por tanto, está relativamente libre de los efectos sistémicos similares a la atropina.

Mecanismo de acción

Los antagonistas muscarínicos inhiben competitivamente la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos y, por tanto, a veces se les denomina "agentes anticolinérgicos" (véase capítulo 8). En las vías respiratorias, la acetilcolina se libera de las terminaciones eferentes del nervio vago, y los antagonistas muscarínicos bloquean la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y el aumento de la secreción de moco que se produce en respuesta a la actividad vagal (figura 20-6). Esta selectividad de los antagonistas muscarínicos justifica su utilidad como instrumento investigativo para examinar la función de las vías reflejas parasimpáticas en las respuestas broncomotoras, pero limita su utilidad en la prevención del broncoespasmo. En las dosis administradas, los agentes antimuscarínicos inhiben sólo la parte de la respuesta mediada por los receptores muscarínicos, que varía según el estímulo y que además parece variar entre las respuestas individuales al mismo estímulo.

Usos clínicos

Los agentes antimuscarínicos son broncodilatadores efectivos. Incluso cuando se administra por aerosol, la broncodilatación que se

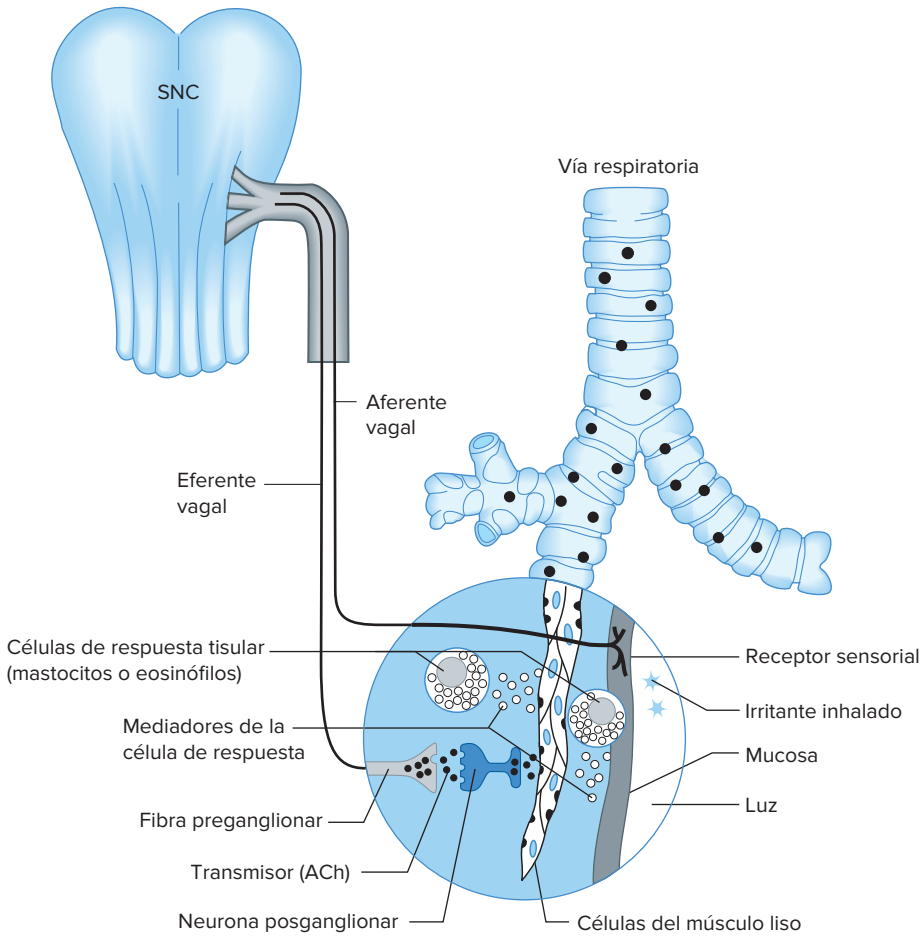


FIGURA 20-6 Mecanismos de respuesta a irritantes inhalados. La vía respiratoria se representa microscópicamente mediante una sección transversal de la pared con terminaciones sensoriales vagales que se ramifican y que se encuentran adyacentes a la luz. Las vías aferentes en los nervios vagos viajan al sistema nervioso central; las vías eferentes del sistema nervioso central viajan a los ganglios eferentes. Las fibras posganglionares liberan acetilcolina (ACh, *acetylcholine*), que se une a los receptores muscarínicos en el músculo liso de las vías respiratorias. Los materiales inhalados pueden provocar broncoconstricción por varios mecanismos posibles. En primer lugar, pueden desencadenar la liberación de mediadores químicos desde los mastocitos. En segundo lugar, pueden estimular a los receptores aferentes para iniciar la broncoconstricción refleja o para liberar taquiquininas (p. ej., la sustancia P) que estimula directamente la contracción del músculo liso.

puede lograr con la atropina, el antagonista muscarínico prototípico, está limitada por la absorción en la circulación y a través de la barrera hematoencefálica. Una mayor broncodilatación, con menos toxicidad por absorción sistémica se logra con un derivado de amonio cuaternario selectivo de atropina, **bromuro de ipratropio**, que se puede inhalar en dosis altas debido a su mala absorción en la circulación y a la entrada deficiente en el sistema nervioso central. Los estudios con este agente han demostrado que el grado de participación de las vías parasimpáticas en las respuestas broncomotoras varía entre los sujetos. Esta variación indica que hay otros mecanismos que deben estar involucrados, además de las vías reflejas del parasimpático.

Aunque la broncodilatación y la inhibición de la broncoconstricción provocada por los agentes antimuscarínicos son incompletas, su uso es de valor clínico, especialmente para pacientes que no toleran los agonistas inhalados beta.

El ipratropio parece ser tan eficaz como el albuterol en pacientes con COPD que tienen una obstrucción al menos parcialmente reversible. Los agentes antimuscarínicos de acción más prolongada, incluidos el **tiotropio**, el **aclidinio** y el **umeclidinio**, están aprobados para la terapia de mantenimiento de la COPD. Estos medicamentos se unen a los receptores M_1, M_2 y M_3 con igual afinidad, pero se disocian más rápidamente de los receptores M_2, expresados en la terminación del nervio eferente. Esto significa que no detienen la inhibición mediada por el receptor M_2 de la liberación de la acetilcolina y, por tanto, se benefician de un grado de selectividad del receptor. Se toman por inhalación. Una sola dosis de 18 mcg de tiotropio o 62.5 mcg de umeclidinio tiene una duración de acción de 24 horas, mientras que la inhalación de 400 mcg de aclidinio tiene una duración de acción de 12 horas y, por tanto, se toma dos veces al día. Se ha demostrado que la inhalación diaria de tiotropio no sólo mejora la capacidad funcional de los pacientes con COPD, sino que también reduce la frecuencia de las exacerbaciones de su condición. Estos medicamentos aún no han sido aprobados como tratamiento de mantenimiento para el asma, pero la adición de tiotropio no es menos efectiva que la adición de un

LABA en pacientes asmáticos insuficientemente controlados por terapia con el ICS solo.

CORTICOSTEROIDES

Mecanismo de acción

Los corticosteroides (específicamente, los glucocorticoides) se han usado durante mucho tiempo en el tratamiento del asma y se presume que actúan por su amplia eficacia antiinflamatoria, mediada en parte por la inhibición de producción de citocinas inflamatorias (véase capítulo 39).

Ellos no relajan el músculo liso de las vías respiratorias directamente, pero reducen la hiperreactividad bronquial y la frecuencia de las exacerbaciones del asma si se toman con regularidad. Su efecto en la obstrucción de las vías respiratorias se debe en parte a la contracción de los vasos congestionados en la mucosa bronquial y su potenciación de los efectos de los agonistas de los receptores beta, pero su acción más importante es la inhibición de la infiltración de las vías respiratorias asmáticas por linfocitos, eosinófilos y mastocitos. Los notables beneficios del tratamiento sistémico con glucocorticoides para pacientes con asma severa se han observado desde la década de 1950. También se han observado sus numerosas y severas toxicidades, especialmente cuando se administran en repetidas ocasiones, como es necesario para una enfermedad crónica como el asma. El desarrollo de la beclometasona en la década de 1970 como una preparación de glucocorticoides tópicamente activa que podría tomarse por inhalación permitió el suministro de altas dosis de un glucocorticoide al tejido blanco —la mucosa bronquial— con poca absorción en la circulación sistémica. El desarrollo de los ICS ha transformado el tratamiento de todos los casos de asma leve pero intermitente, que pueden tratarse con el uso "sólo cuando sea necesario" de albuterol solo.

Usos clínicos

Los estudios clínicos de los corticosteroides muestran consistentemente que son efectivos para mejorar todos los índices de control del asma: gravedad de los síntomas, pruebas del calibre de las vías respiratorias y la reactividad bronquial, frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida. Debido a los efectos adversos graves cuando se administran crónicamente, los corticosteroides orales y parenterales están reservados para pacientes que requieren tratamiento urgente, es decir, aquellos que no han mejorado adecuadamente con broncodilatadores o que experimentan empeoramiento de los síntomas a pesar de la terapia de mantenimiento de altas dosis.

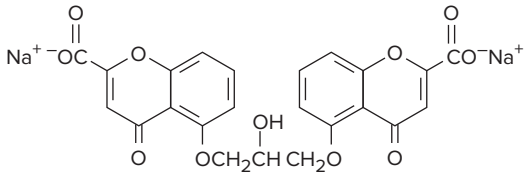
Para las exacerbaciones graves de asma, a menudo se inicia un tratamiento urgente con una dosis oral de 30-60 mg de prednisona por día o una dosis intravenosa de 0.5-1 mg/kg de metilprednisolona cada 6-12 horas; la dosis disminuye después de que ha mejorado la obstrucción de las vías respiratorias. En la mayoría de los pacientes, la terapia sistémica con corticosteroides puede suspenderse en 5-10 días, pero los síntomas pueden empeorar en otros pacientes a medida que la dosis disminuye a niveles más bajos.

El tratamiento de inhalación es la forma más efectiva de evitar los efectos adversos sistémicos del tratamiento con corticosteroides. La introducción de los ICS, como la **beclometasona**, la **budesonida**, la **ciclesonida**, la **flunisolida**, la **fluticasona**, la **mometasona** y la **triamcinolona**, ha permitido el suministro de corticosteroides a las vías respiratorias con una absorción sistémica mínima. Una dosis diaria promedio de 800 mcg de beclometasona inhalada es equivalente a aproximadamente 10-15 mg/d de prednisona oral para el control del asma, con muchos menos efectos sistémicos. De hecho, una de las precauciones para cambiar a los pacientes del tratamiento crónico oral a los ICS es la de disminuir la terapia oral lentamente para evitar la precipitación de la insuficiencia suprarrenal. En pacientes que requieren tratamiento continuo con prednisona a pesar de las dosis estándar de un ICS, las dosis inhaladas más altas a menudo son efectivas y permiten disminuir gradualmente y suspender el tratamiento con prednisona. Aunque estas altas dosis de esteroides inhalados pueden causar supresión suprarrenal leve, los riesgos de toxicidad sistémica debido a su uso crónico son insignificantes en comparación con los de la terapia con corticosteroides orales que reemplazan.

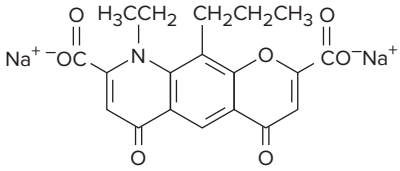
Un problema especial causado por los corticosteroides tópicos inhalados es la aparición de candidiasis orofaríngea. Esto se trata fácilmente con clotrimazol tópico y el riesgo de esta complicación puede reducirse haciendo que los pacientes hagan gárgaras con agua y expectoren después de cada tratamiento inhalado. La ciclesonida, un profármaco activado por las esterasas bronquiales, es comparablemente efectiva a otros corticosteroides inhalados y se asocia con candidiasis menos frecuente. La ronquera también puede ser el resultado de un efecto local directo de los ICS en las cuerdas vocales. Aunque la mayoría de la dosis inhalada se deposita en la orofaringe y se ingiere, los corticosteroides inhalados están sujetos al metabolismo de primer paso en el hígado y, por tanto, están notablemente libres de otras complicaciones a corto plazo en los adultos. No obstante, el uso crónico puede aumentar los riesgos de osteoporosis y cataratas. En los niños, se ha demostrado que la terapia con los ICS disminuye la tasa de crecimiento aproximadamente 1 cm durante el primer año de tratamiento, pero no la tasa de crecimiento posterior, por lo que el efecto sobre la estatura adulta es mínimo.

Debido a la eficacia y la seguridad de los corticosteroides inhalados, las guías nacionales e internacionales para el tratamiento del asma recomiendan su prescripción para pacientes con asma persistente que requieren más que inhalaciones ocasionales de un agonista beta para el alivio de los síntomas. Esta terapia se continúa durante 10-12 semanas y luego se retira para determinar si se necesita una terapia más prolongada; los corticosteroides inhalados no son curativos. En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones del asma regresan en unas pocas semanas después de suspender el tratamiento, incluso si se han administrado en dosis altas durante 2 o más años. Un estudio prospectivo, controlado con placebo del uso temprano y sostenido de corticosteroides inhalados en niños pequeños con asma mostró una mejoría significativamente mayor en los síntomas del asma, la función pulmonar y la frecuencia de las exacerbaciones del asma durante los 2 años de tratamiento, pero no hubo diferencia en el control general del asma 3 meses después de terminado el ensayo. Los corticosteroides inhalados, por tanto, se etiquetan como "controladores". Son efectivos sólo mientras se toman.

Otro enfoque para reducir el riesgo de uso a largo plazo, dos veces al día de los ICS, es administrarlos sólo de forma intermitente, cuando los síntomas de asma se agudizan. Se ha descubierto que tomar una inhalación única de un ICS con cada inhalación de un agonista beta de acción corta (p. ej., una inhalación de beclometasona para cada inhalación de albuterol), o tomar un tratamiento de dosis altas de budesonida o beclometasona de 5-10 días con un curso de dos veces al día cuando los síntomas del asma empeoran, es casi tan efectivo como la terapia diaria habitual en adultos y niños con asma de leve a moderada; aunque estos enfoques de tratamiento no están respaldados por las guías para el control del asma, ni aprobados por la FDA.



Cromoglicato sódico



Nedocromilo sódico

CROMOGLICATO Y NEDOCROMILO

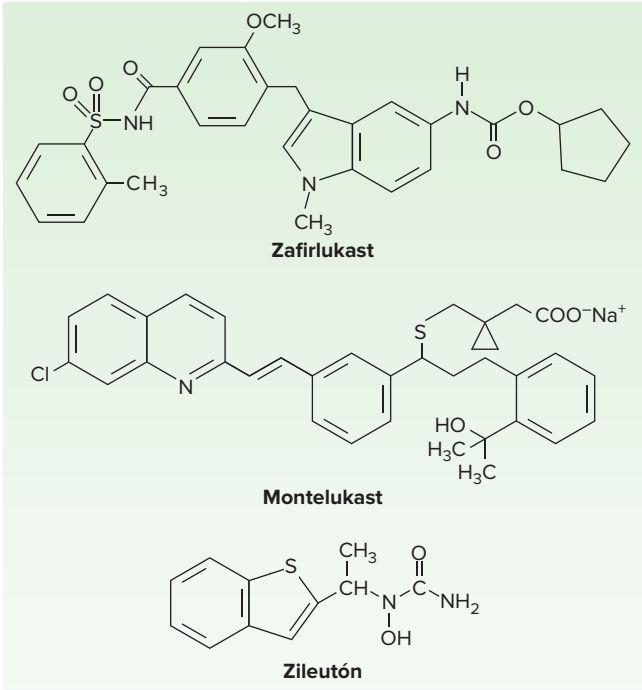
El cromoglicato sódico (cromoglicato disódico) y el nedocromilo sódico alguna vez se utilizaron ampliamente para el tratamiento del asma, especialmente en niños, pero ahora han sido suplantados completamente por otras terapias, que principalmente han sido de interés histórico como tratamiento del asma. Se considera que estos fármacos actúan inhibiendo la degranulación de los mastocitos y, como tales, no tienen acción broncodilatadora directa, pero inhiben el broncoespasmo inducido tanto por el antígeno como por el ejercicio en pacientes asmáticos.

Cuando se administran con regularidad (de dos a cuatro inhalaciones dos a cuatro veces al día), estos agentes reducen modesta, pero significativamente la gravedad sintomática y la necesidad de medicamentos broncodilatadores, particularmente en pacientes jóvenes con asma alérgica. Estos medicamentos se absorben poco en la circulación sistémica y tienen poca toxicidad, pero no son tan potentes, ni tan predeciblemente efectivos como el ICS.

La principal indicación para el uso actual del cromoglicato es para reducir los síntomas de la **rinoconjuntivitis alérgica**. La aplicación de la solución de cromoglicato por medio de gotas oculares dos veces al día es efectiva en aproximadamente 75% de los pacientes, incluso durante la temporada alta de polen. Otra indicación es la rara enfermedad de la mastocitosis sistémica, para la cual una dosis oral de una solución de 200 mg de cromoglicato en agua (Gastrocrom) tomada cuatro veces al día ayuda a controlar los calambres abdominales y la diarrea, causada por la activación de los mastocitos sobreabundantes en la mucosa gastrointestinal.

INHIBIDORES DE LA VÍA DE LOS LEUCOTRIENOS

La implicación de los leucotrienos en muchas enfermedades inflamatorias (véase capítulo 18) y en la anafilaxia impulsó el desarrollo de fármacos, que bloquean su síntesis o su interacción con sus receptores. Los leucotrienos son el resultado de la acción de 5-lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico y son sintetizados por una variedad de células inflamatorias en las vías respiratorias, que incluyen los eosinófilos, los mastocitos, los macrófagos y los basófilos. El leucotrieno B_4 (LTB_4) es un potente quimioatrayente de neutrófilos, y LTC_4 y LTD_4 ejercen muchos efectos que se conoce que ocurren en el asma, incluyendo la broncoconstricción, el incremento de la reactividad bronquial, el edema de la mucosa, y la hipersecreción de moco.



Zafirlukast

Montelukast

Zileutón

FIGURA 20-7 Estructuras de los antagonistas del receptor de leucotrienos (montelukast, zafirlukast) y del inhibidor de la 5-lipooxigenasa (zileutón).

Se han seguido dos enfoques para interrumpir la vía de los leucotrienos: la inhibición de la 5-lipooxigenasa, evitando así la síntesis de leucotrienos; e inhibición de la unión del LTD_4 a su receptor en los tejidos blanco, evitando de ese modo su acción. Se ha demostrado la eficacia en las respuestas al bloqueo de las vías respiratorias por el ejercicio y el desafío al antígeno, para fármacos en ambas categorías: el **zileutón**, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa y la **zafirlukast** y el **montelukast**, antagonistas del receptor LTD_4 (figura 20-7). Se ha demostrado que los tres medicamentos mejoran el control del asma y reducen la frecuencia de las exacerbaciones del asma en los ensayos clínicos. No son tan efectivos como incluso la terapia con dosis bajas de ICS para inducir y mantener el control del asma, pero son preferidos por muchos pacientes, especialmente por los padres de niños asmáticos, debido a preocupaciones a menudo exageradas sobre la toxicidad de los corticosteroides. Tienen la ventaja adicional de ser efectivos cuando se toman por vía oral, que es una vía de administración más fácil que la inhalación de aerosoles en niños pequeños, y el montelukast está aprobado para niños de hasta 12 meses de edad.

Algunos pacientes parecen tener respuestas particularmente favorables, pero aparte de la subclase de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada con la aspirina (descrita debajo), ninguna característica clínica permite la identificación de "respondedores" antes de un ensayo de terapia. En Estados Unidos, el zileutón está aprobado para su uso en una dosis oral de 1 200 mg de la forma de liberación sostenida dos veces al día; el zafirlukast, 20 mg dos veces al día, y el montelukast, 10 mg (para adultos) o 4 mg (para niños) una vez al día.

Los ensayos con inhibidores de leucotrienos han demostrado una función importante para los leucotrienos en la enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (AERD, *aspirin-exacerbated respiratory disease*), un padecimiento que combina las característi-

cas del asma, la rinosinusitis crónica con poliposis nasal y las reacciones a la aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) que inhiben la ciclooxigenasa-1 (COX-1, *ciclooxygenase-1*). La enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina ocurre en aproximadamente 5-10% de los pacientes con asma. En estos pacientes, la ingestión de incluso una dosis muy pequeña de aspirina causa una broncoconstricción profunda, congestión nasal y síntomas de liberación sistémica de histamina, como enrojecimiento y calambres abdominales. Debido a que esta reacción a la aspirina no está asociada con ninguna evidencia de sensibilización alérgica a la aspirina o sus metabolitos, y debido a que es producida por cualquiera de los NSAID que se dirigen a la COX-1, se considera que la AERD es el resultado de la inhibición de la prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa), cambiando el metabolismo del ácido araquidónico de la prostaglandina a la vía de los leucotrienos, especialmente en las plaquetas adherentes a los neutrófilos circulantes. El apoyo de esta idea fue proporcionado por la demostración de que los inhibidores de la vía de los leucotrienos reducen de forma impresionante la respuesta al desafío de la aspirina y mejoran el control general del asma día a día.

De estos agentes, el montelukast es el más prescrito, ya que puede tomarse independientemente de las comidas, se administra una vez al día y no requiere de un monitoreo periódico de la función hepática, como lo requiere el zileutón. Aunque no se considera una terapia de primera línea, los agentes modificadores de leucotrienos a veces se administran en lugar de los corticosteroides inhalados para el asma leve, cuando la prescripción de un ICS se encuentra con la resistencia del paciente. Los antagonistas de los receptores tienen poca toxicidad. Los primeros informes del síndrome de Churg-Strauss (una vasculitis sistémica acompañada de un empeoramiento del asma, infiltrados pulmonares y eosinofilia) parecen haber sido una coincidencia, con el síndrome desenmascarado por la reducción en la dosis de prednisona que es posible mediante la adición de zafirlukast o montelukast.

OBJETIVO TERAPÉUTICO (ANTICUERPO MONOCLONAL)

A medida que se comprenden mejor los mecanismos fisiopatológicos responsables del asma, se ha desarrollado una terapia antiinflamatoria dirigida a las vías inflamatorias específicas. Específicamente, se han lanzado al mercado anticuerpos monoclonales dirigidos a IgE e IL-5, y se está desarrollando un anticuerpo dirigido al receptor para IL-4 e IL-13 (cuadro 20-1).

CUADRO 20-1 Anticuerpos monoclonales para usar en el asma[1]

Nombre del anticuerpo	Isotipo	Objetivo
Omalizumab	IgG1 humanizado	IgE
Mepolizumab	IgG1 humanizado	IL-5
Benralizumab	IgG1 humanizado	Receptor IL-5
Reslizumab	IgG4 humanizado	IL-5
Lebrikizumab	IgG4 humanizado	IL-13 (epítopo unido al receptor de IL-4)
GSK679586	IgG1 humanizado	Receptores IL-13 α1, α2
Tralokinumab	IgG4 humanizado	Receptores IL-13 α1, α2
Dupilumab	IgG4 humanizado	Receptor de IL-4

[1] Aprobado o en ensayos clínicos de fase 2 o 3.

Anticuerpos monoclonales antiIgE

El anticuerpo monoclonal **omalizumab** se cultivó en ratones y luego se humanizó, por lo que es menos probable que cause sensibilización cuando se administra en sujetos humanos (véase capítulo 55). Debido a que su blanco específico es la porción de IgE que se une a sus receptores (receptores Fcε-R1 y Fcε-R2) en células dendríticas, basófilos, mastocitos y otras células inflamatorias, el omalizumab inhibe la unión de IgE, pero no activa el IgE ya unido a su receptor y, por tanto, no provoca la degranulación de los mastocitos.

El uso del omalizumab se restringe a pacientes con asma grave y evidencia de sensibilización alérgica, y la dosis administrada se ajusta para el nivel total de IgE y el peso corporal. Administrado por inyección subcutánea cada 2-4 semanas a pacientes asmáticos, disminuye la IgE plasmática libre a niveles indetectables y reduce significativamente la magnitud de las respuestas broncoespásticas tempranas y tardías al desafío al antígeno. El efecto clínico más importante del omalizumab es la reducción en la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones del asma, al tiempo que permite una reducción en los requerimientos de los corticosteroides. El análisis combinado de varios ensayos clínicos ha demostrado que los pacientes con mayor probabilidad de responder, son aquellos con antecedentes de exacerbaciones repetidas, un requisito elevado para el tratamiento con los corticosteroides y una función pulmonar deficiente. Del mismo modo, las exacerbaciones más frecuentemente evitadas son las más graves; el tratamiento con el omalizumab redujo las exacerbaciones que requerían hospitalización en 88%. Debido a que las exacerbaciones manejan gran parte de los costos directos e indirectos del asma, estos beneficios pueden justificar el alto costo del omalizumab.

La adición del omalizumab a la terapia estándar, basada en las guías para niños y adolescentes asmáticos de barrios pobres a principios del verano, mejoró significativamente el control general del asma, redujo la necesidad de otros medicamentos y casi eliminó el tratamiento otoñal pico en las exacerbaciones. El omalizumab también ha demostrado ser eficaz como tratamiento para la urticaria crónica recurrente (para la cual el medicamento ahora está aprobado) y para la alergia al maní.

Terapia antiIL-5

Las células T2 secretan la IL-5 como una citocina proeosinófila que produce inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Aunque no es central para los mecanismos del asma en todos los pacientes, una proporción sustancial de pacientes con asma grave tienen vías respiratorias y eosinofilia periférica impulsada por la regulación de los linfocitos T2 que secretan IL-5. Recientemente se han desarrollado dos anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos a IL-5, **mepolizumab** y **reslizumab**, y otro dirigido al receptor de IL-5, **benralizumab**, para el tratamiento del asma eosinofílica. Los ensayos clínicos con estos fármacos han demostrado que son efectivos para prevenir las exacerbaciones en pacientes asmáticos con eosinofilia periférica, lo que conduce a su aprobación como terapia complementaria y de mantenimiento del asma grave en pacientes con un fenotipo eosinófilo.

Al igual que el omalizumab, el reslizumab conlleva un pequeño riesgo (0.3%) de anafilaxia y se recomienda un periodo de observa-

ción después de la infusión. El mepolizumab, aunque no está asociado con la anafilaxia, ha resultado en informes de hipersensibilidad. Además, se ha reportado la reactivación del herpes zóster en algunos pacientes que recibieron el mepolizumab.

Los ensayos clínicos del **dupilumab** (un anticuerpo dirigido contra el correceptor de IL-4α para IL-4 e IL-13, aún no está aprobado) han demostrado que reduce la frecuencia de exacerbaciones y mejora las medidas de control del asma en pacientes con y sin eosinofilia sistémica y, además, reduce notablemente la gravedad de la dermatitis alérgica.

DIRECCIONES FUTURAS DE LA TERAPIA DEL ASMA

Irónicamente, la efectividad del ICS como tratamiento para la mayoría de los pacientes con asma, especialmente los adultos jóvenes con asma alérgica, puede haber retrasado el reconocimiento de que el término "asma" abarca una colección heterogénea de trastornos, muchos de los cuales responden escasamente al tratamiento con los corticosteroides. La existencia de diferentes formas o subtipos de asma en realidad se ha reconocido desde hace mucho tiempo, como implicado por el uso de términos modificadores como "extrínseco", "intrínseco", "sensible a la aspirina", "inicio en el adulto", "dependiente de esteroides", "propenso a las exacerbaciones", "estacional", "posviral" y "relacionado con la obesidad" para describir el asma en pacientes particulares. La descripción más rigurosa de los fenotipos del asma, basados en el análisis de grupos de múltiples características clínicas, fisiológicas y de laboratorio, incluido el análisis de las evaluaciones de células inflamatorias en sangre y esputo, ha identificado hasta cinco fenotipos de asma diferentes. La pregunta clave planteada por este enfoque es si los fenotipos responden de manera diferente a los tratamientos de asma disponibles.

Evidencia persuasiva de la existencia de diferentes fenotipos de asma que requieren distintos enfoques de la terapia es la demostración de las diferencias en el patrón de expresión génica en el epitelio de la vía aérea de sujetos sanos y asmáticos. En comparación con los controles sanos, la mitad de los asmáticos participantes sobreexpresaron los genes de la periostina, CLCA1 y serpinB2, genes que se conoce que están regulados en las células epiteliales de las vías respiratorias por IL-13, una citocina característica de los linfocitos T2. La otra mitad de los participantes asmáticos no lo hicieron. Estos hallazgos sugieren que existen mecanismos fisiopatológicos fundamentalmente diferentes incluso entre pacientes con asma leve. Los participantes con sobreexpresión de genes regulados por incremento del IL-13 se refieren como que tienen un fenotipo molecular "T2 alto" de asma. Los otros sujetos, que no sobreexpresaron estos genes, se describen como que tienen un fenotipo molecular "no T2" o "T2 bajo". Los sujetos asmáticos T2 alto como promedio se inclinaban a tener más eosinofilia en el esputo y eosinofilia en la sangre, resultados positivos en la prueba cutánea, niveles más altos de IgE y una mayor expresión de ciertos genes de mucina. La respuesta al tratamiento del ICS de estos dos grupos fue bastante diferente. Seis semanas de tratamiento con un ICS mejoraron el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1), sólo en los sujetos T2-altos. Las implicaciones de estos hallazgos son de gran alcance porque indican que tal vez hasta la mitad de los pacientes con asma de leve a moderada no responden al tratamiento con el ICS. La proporción de pacientes que responden sin ICS entre pacientes con asma severa "resistente a esteroides" podría ser mucho mayor.

La investigación actual se centra en explorar más los fenotipos moleculares en asma y en encontrar tratamientos efectivos para cada grupo. Un antagonista del receptor de IL-13 en investigación, el **lebrikizumab**, por ejemplo, ha demostrado ser más eficaz en sujetos asmáticos con niveles séricos elevados de periostina (uno de los genes regulados en el "fenotipo molecular T2 alto").

Para examinar si el tiotropio podría ser una alternativa a la terapia con el ICS para el asma "T2 bajo", un ensayo multicéntrico patrocinado por NIH, se está embarcando en un ensayo prospectivo y doble ciego, controlado con placebo de ICS *versus* tiotropio en sujetos asmáticos caracterizados como T2 bajo o T2 no alto por análisis de muestras de esputo inducido mediante el número de eosinófilos y la expresión de T2 dependiente de genes (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066298).

El paso de avance en la descripción científica de la inmunopatogénesis del asma ha estimulado el desarrollo de muchas terapias nuevas, que se dirigen a diferentes sitios en la cascada inmune. Más allá de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) ya revisados (cuadro 20-1), éstos incluyen antagonistas de las moléculas de adhesión celular, inhibidores de proteasa e inmunomoduladores dirigidos a desplazar linfocitos CD4 de T_H2 al subtipo T_H1 o a la inhibición selectiva del subconjunto de linfocitos TH2 dirigidos contra antígenos particulares. A medida que se desarrollen estas nuevas terapias, será cada vez más importante identificar biomarcadores de fenotipos específicos de asma que tengan más probabilidades de beneficiarse de terapias específicas. Esto permitirá una terapia de asma verdaderamente personalizada.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Las guías nacionales e internacionales para el asma enfatizan la necesidad de ajustar la intensidad de la terapia del asma al nivel de gravedad subyacente de la enfermedad y al nivel de control logrado por el tratamiento actual del paciente (https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines; ginasthma.org). Un principio subyacente común a estas guías es que el asma debe considerarse en dos dominios de tiempo. En el dominio actual, el asma es importante para los síntomas y las deficiencias que causa: tos, despertares nocturnos y dificultad para respirar que interfieren con la capacidad de hacer ejercicio o realizar las actividades deseadas. Para el asma leve, la inhalación ocasional de un broncodilatador puede ser todo lo que se necesita para controlar estos síntomas. Para el asma más grave, el tratamiento con un controlador a largo plazo, como un ICS, es necesario para aliviar los síntomas y restaurar la función. El segundo dominio del asma es el riesgo que presenta de eventos futuros, como las exacerbaciones o la pérdida progresiva de la función pulmonar. La satisfacción con la capacidad de controlar los síntomas y mantener la función mediante el uso frecuente de un agonista β_2 inhalado no significa que el riesgo de eventos futuros también esté controlado. De hecho, el uso de dos o más frascos de un agonista beta inhalado por mes es un marcador de mayor riesgo de muerte por asma.

Los desafíos de evaluar la gravedad y ajustar la terapia para estos dos dominios de asma son diferentes. Para el alivio de la angustia en el presente dominio, la información clave se obtiene al hacer preguntas específicas sobre la frecuencia y severidad de los síntomas, la frecuencia del uso de rescate de un agonista beta inhalado,

la frecuencia de despertares nocturnos y la capacidad de hacer ejercicio, y la medición de la función pulmonar con espirometría. El mejor predictor del riesgo de exacerbaciones futuras es la frecuencia y gravedad de su aparición en el pasado. Sin dicha historia, la estimación del riesgo es más difícil. En general, los pacientes con síntomas mal controlados tienen un riesgo elevado de exacerbaciones en el futuro, pero algunos pacientes parecen desconocer la gravedad de su obstrucción al flujo aéreo (a veces descrito como "perceptores deficientes") y sólo pueden identificarse midiendo la función pulmonar. Las reducciones en el FEV_1 se correlacionan con un riesgo elevado de futuros ataques de asma. Otros posibles marcadores de riesgo elevado son la función pulmonar inestable (grandes variaciones en el FEV_1 desde una visita hasta la otra, grandes cambios con el tratamiento broncodilatador), la extrema reactividad bronquial, altos números de eosinófilos en sangre o esputo, y altos niveles de óxido nítrico en el aire exhalado. La evaluación de estas características puede identificar a los pacientes que necesitan aumentos en la terapia para la protección contra futuras exacerbaciones.

BRONCODILATADORES

Los broncodilatadores, como el albuterol inhalado, son rápidamente efectivos, seguros y de bajo costo. Los pacientes con sólo síntomas ocasionales de asma no requieren más que un broncodilatador inhalado tomado según sea necesario. Si los síntomas requieren esta terapia de "rescate" más de dos veces por semana, si los síntomas nocturnos ocurren más de dos veces al mes, o si la FEV_1 es menos de 80% de lo predicho, se necesita tratamiento adicional. El primer tratamiento recomendado es una dosis baja de un ICS, aunque puede usarse un antagonista del receptor de leucotrienos como alternativa.

Una advertencia importante para los pacientes con asma leve es que, aunque el riesgo de un ataque grave y potencialmente mortal es bajo, no es cero. Todos los pacientes con asma deben ser instruidos en un plan de acción simple para ataques severos y aterradores: tomar hasta cuatro inhalaciones de albuterol cada 20 minutos durante 1 hora. Si no se observa mejoría después de las primeras cuatro inhalaciones, se deben tomar tratamientos adicionales mientras se dirigen a un departamento de emergencia u otro nivel de atención más alto.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Los antagonistas muscarínicos inhalados hasta ahora han ganado un lugar limitado en el tratamiento del asma. Los efectos de los agentes de acción corta (p. ej., bromuro de ipratropio) en la resistencia basal de las vías respiratorias son mayores que los de los fármacos simpatomiméticos, por lo que se utilizan ampliamente como terapias alternativas para pacientes con intolerancia a los agonistas del adrenorreceptor β. Se ha demostrado que los efectos en las vías respiratorias de los fármacos antimuscarínicos y simpaticomiméticos administrados en dosis completas son aditivos sólo para reducir las tasas de hospitalización en pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo que se presentan para recibir atención de emergencia.

Los agentes antimuscarínicos de acción prolongada tiotropio y aclidinio todavía no se han ganado un lugar en el tratamiento del asma, aunque la adición de tiotropio a un ICS ha demostrado ser tan efectiva como la adición de un LABA. Como tratamiento para la COPD, estos agentes mejoran la capacidad funcional, presumiblemente a través de su acción como broncodilatadores, y reducen la frecuencia de las exacerbaciones a través de mecanismos actualmente desconocidos.

CORTICOSTEROIDES

Si los síntomas del asma ocurren con frecuencia, o si persiste la obstrucción al flujo de aire a pesar del tratamiento broncodilatador, se debe comenzar con los corticosteroides inhalados. Para pacientes con síntomas severos u obstrucción grave al flujo de aire (p. ej., FEV_1 <50% de lo predicho), es apropiado el tratamiento inicial con una dosis alta de un ICS en combinación con un LABA. Una vez que se nota la mejoría clínica, generalmente después de 4-6 semanas, la dosis del tratamiento debe reducirse escalonadamente a no más de lo necesario para controlar los síntomas y mantener la función pulmonar.

Un problema para el tratamiento con los ICS es la adherencia del paciente. El análisis de las renovaciones de las prescripciones muestra que sólo una minoría de los pacientes toma corticosteroides con regularidad. Esto puede estar en función de una "fobia esteroidea" general fomentada por el énfasis de la prensa no profesional sobre los riesgos de la terapia con corticosteroides orales a largo plazo y por la ignorancia de la diferencia entre los glucocorticoides y los esteroides anabólicos, utilizados para mejorar la fuerza muscular de los atletas ahora infames. Este temor a la toxicidad de los corticosteroides hace que sea difícil persuadir a los pacientes cuyos síntomas han mejorado después de comenzar el tratamiento, de que deben continuarlo para la protección contra los ataques. Este contexto explica el interés en los informes que instruyen a los pacientes con asma leve pero persistente para que tomen terapia con ICS sólo cuando sus síntomas empeoran, es casi tan efectivo para mantener la función pulmonar y prevenir los ataques como lo es tomar el ICS dos veces al día.

Dos opciones para el asma inadecuadamente controlada por una dosis estándar de un ICS son 1) duplicar la dosis del ICS o 2) combinarla con otro medicamento. La adición de la teofilina o de un antagonista del receptor de los leucotrienos aumenta modestamente el control del asma, pero los beneficios más impresionantes se obtienen mediante la adición de un agonista del receptor β_2 inhalado de *acción prolongada* (LABA, p. ej., salmeterol o formoterol). Muchos estudios han demostrado que esta combinación es más efectiva que duplicar la dosis del ICS. Las combinaciones de un ICS y un LABA en un solo inhalador ahora están disponibles en preparados de dosis fija (p. ej., fluticasona y salmeterol [Advair]; budesonida y formoterol [Symbicort]; mometasona y formoterol [Dulera]; fluticasona y vilanterol [Breo]). El rápido inicio de acción del formoterol permite el uso novedoso de su combinación con una baja dosis de budesonida. La combinación de 80 mcg de budesonida más 12.5 mcg de formoterol administrada dos veces al día y adicionalmente para el alivio de los síntomas (es decir, tomado como un "controlador" y un "aliviador") es una inhalación tan eficaz como una dosis cuatro veces mayor de budesonida con albuterol administrado sólo para el alivio de los síntomas. El uso de esta estrategia de dosificación flexible está generalizado en Europa pero no está aprobado en Estados Unidos.

Hasta hace poco existía una duda sobre el uso de la combinación de la terapia ICS-LABA para el asma moderada y grave, generada por la evidencia de un aumento estadísticamente significativo de ataques de asma del bajo riesgo fatal o casi fatal a partir del uso de un LABA incluso cuando se toman en combinación con un ICS. Esta evidencia llevó a la FDA a exigir la adición de una advertencia de "caja negra" al paquete insertado a cada inhalador de ICS-LABA

emitido. El principal mensaje de la advertencia es que un posible aumento en el riesgo de un evento grave raro, incluida la muerte por asma, por el uso de un LABA debe discutirse con el paciente para presentar opciones de tratamiento.

Las preocupaciones subyacentes a la advertencia de la "caja negra" han sido mitigadas por dos amplios ensayos controlados por placebo, doble ciego y ordenados por la FDA que no muestran un aumento significativo en las exacerbaciones de asma severas o muertes por asma desde la adición de un tratamiento con LABA a ICS en pacientes con asma moderada a severa. A pesar de estos hallazgos tranquilizadores, los pacientes a los que se les prescribe un tratamiento combinado también deben recibir instrucciones explícitas para continuar el uso de un agonista beta inhalado de acción rápida, como el albuterol, para aliviar los síntomas agudos y, como para todos los pacientes con asma, seguir un plan de acción para ataques severos.

ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS; CROMOGLICATO Y NEDOCROMILO

Un antagonista de la vía de los leucotrienos administrado como una tableta oral es una alternativa al tratamiento con los ICS en pacientes con síntomas que ocurren más de dos veces a la semana o aquellos que se despiertan por asma más de dos veces al mes. Este lugar en la terapia del asma fue una vez mantenido por el cromoglicato y el nedocromilo, pero ninguno está ahora disponible para el asma en Estados Unidos. Aunque estos tratamientos no son tan efectivos como una dosis baja de un ICS, ambos evitan el problema de la "fobia esteroidea" descrita antes y se usan comúnmente en el tratamiento de los niños.

El antagonista de los receptores de los leucotrienos, montelukast, es de estos tratamientos el más ampliamente prescrito, especialmente por los proveedores de la atención primaria. Este medicamento, tomado por vía oral, es fácil de administrar y rara vez se asocia con efectos adversos problemáticos. Esta terapia de mantenimiento es ampliamente utilizada para tratar a los niños en Estados Unidos, particularmente aquellos que tienen rinitis alérgica sintomática concurrente, que también es eficazmente tratada con el montelukast.

OBJETIVO TERAPÉUTICO

El tratamiento con omalizumab, el anticuerpo monoclonal humanizado antiIgE, y con cualquiera de los anticuerpos monoclonales antiIL-5 se reserva para pacientes con asma crónica grave inadecuadamente controlada por tratamiento con ICS/LABA. El omalizumab reduce la inflamación bronquial linfocítica y eosinofílica, los requerimientos de dosis de corticosteroides orales e inhalados y la frecuencia y severidad de las exacerbaciones. Se reserva para pacientes con sensibilidad mediada por IgE demostrada (mediante prueba cutánea positiva o prueba radioalergoabsorbente [RAST, *radio allergo sorbent test*] a alérgenos comunes) y un nivel de IgE dentro de un intervalo que puede reducirse lo suficiente mediante inyección subcutánea dos veces por semana. Otras opciones para el tratamiento del asma grave no controlada por el tratamiento con ICS/LABA, especialmente si se asocia con eosinofilia periférica, son los anticuerpos monoclonales revisados anteriormente —mepolizumab, reslizumab y benralizumab—.

Además de su alto costo, varios factores han limitado el uso de las terapias blanco. Primero, deben administrarse por vía parenteral a intervalos de 2 a 4 semanas. En segundo lugar, algunos pueden causar reacciones anafilácticas u otras reacciones de hipersensibilidad, aunque en un pequeño porcentaje (<0.5%) de pacientes, por lo que no pueden autoadministrarse, pero deben controlarse durante un periodo después de la inyección en un entorno equipado para controlar la anafilaxia. Además, un pequeño número de pacientes que recibieron mepolizumab desarrolló infección por herpes zóster y se recomienda la administración de la vacuna contra la varicela-zóster a adultos de 50 años o más, 4 semanas antes del inicio con mepolizumab.

OTRAS TERAPIAS ANTIINFLAMATORIAS

Para 5-10% de la población asmática con asma grave inadecuadamente controlada por las terapias estándar, el desarrollo de un tratamiento alternativo es una importante necesidad médica no satisfecha. Esto es particularmente importante para los pacientes con asma "T2 baja", que tienen menos probabilidades de responder a los corticosteroides y para los que las terapias blanco contra la IgE o la IL-5 tienen pocas probabilidades de ser beneficiosas. La promesa inicial del metotrexato oral o de inyecciones de sal de oro no se ha cumplido. Mientras el beneficio del tratamiento con ciclosporina parece real, la toxicidad de este fármaco hace que este hallazgo sea sólo una fuente de esperanza de que finalmente aparezcan otras terapias inmunomoduladoras. Los avances en la comprensión de la inmunopatogénesis del asma pueden permitir la identificación de fenotipos específicos del asma y la identificación de biomarcadores de importancia en pacientes determinados. En este sentido, el asma puede beneficiarse de los rápidos avances en los tratamientos desarrollados para otros procesos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal.

MANEJO DEL ASMA AGUDA

El tratamiento de los ataques agudos de asma en pacientes que se reportan en el hospital requiere una evaluación clínica cercana y continua y una medición objetiva repetida de la función pulmonar. Para pacientes con ataques leves, la inhalación de un agonista del receptor beta es tan efectiva como la inyección subcutánea de epinefrina. Los ataques severos requieren tratamiento con oxígeno, administración frecuente o continua de albuterol en aerosol, y tratamiento sistémico con prednisona o metilprednisolona (0.5 mg/kg cada 6-12 horas). Incluso este tratamiento agresivo no es invariablemente eficaz, y los pacientes deben ser vigilados de cerca en busca de signos de deterioro. La anestesia general, la intubación y la ventilación mecánica de los pacientes asmáticos no pueden realizarse a la ligera, pero puede salvar vidas si sobreviene una insuficiencia respiratoria.

PERSPECTIVAS PARA LA PREVENCIÓN

La alta prevalencia del asma en el mundo desarrollado y su rápido aumento en el mundo en desarrollo requieren una estrategia para la prevención primaria. La estricta evitación de antígenos durante la infancia, una vez considerada sensata, ahora ha demostrado ser ineficaz. De hecho, el crecimiento desde el nacimiento en una granja con animales domésticos o en un hogar donde los gatos o perros se mantienen como mascotas parece *proteger* contra el desarrollo del asma. La mejor esperanza parece residir en la comprensión de los mecanismos mediante los cuales las exposiciones microbianas durante la infancia fomentan el desarrollo de una respuesta inmune equilibrada y luego imitan los efectos de las exposiciones ambientales naturales a través de la administración de

comensales microbianos inofensivos (probióticos) o de nutrientes que fomentan su crecimiento (prebióticos) en el tracto intestinal durante el periodo crítico del desarrollo inmune en la primera infancia. La identificación de los microbios particulares cuyo crecimiento debe fomentarse, o los productos microbianos responsables de inducir la maduración apropiada de la función inmune, se ha convertido en un foco activo de investigación epidemiológica, básica y translacional.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (COPD)

La COPD es ahora la tercera causa más común de muerte en Estados Unidos y representa más de $40 mil millones por año en costos directos e indirectos de atención médica. La COPD se asemeja al asma, ya que también se caracteriza por la limitación al flujo de aire, aunque la obstrucción de la COPD no es totalmente reversible con el tratamiento. La limitación al flujo de aire de la COPD, que se considera que refleja una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a las partículas o gases nocivos, especialmente al humo del cigarrillo, progresa absolutamente si la exposición continúa y parece progresar, aunque más lentamente, incluso si la exposición cesa. La creencia de que la COPD se desarrolla en sólo 15-30% de los fumadores habituales ahora se ve desafiada por la demostración radiográfica de cambios importantes y progresivos en el grosor de la pared bronquial y la pérdida de tejido pulmonar incluso en fumadores con medidas de función pulmonar en el rango normal. Aunque la COPD difiere del asma, se utilizan muchos de los mismos medicamentos en su tratamiento. Esta sección discute los medicamentos que son útiles en ambas afecciones; una guía más completa para su uso está disponible en las directrices de la Iniciativa Global para Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas (GOLD, *global initiative for chronic obstructive lung disease*) para la clasificación y el tratamiento de la COPD (http://goldcopd.org).

Aunque el asma y la COPD se caracterizan por inflamación de las vías respiratorias, reducción del flujo espiratorio máximo y de las exacerbaciones episódicas de la obstrucción al flujo aéreo, desencadenadas con mayor frecuencia por una infección respiratoria viral, difieren en muchos aspectos importantes.

En comparación con el asma, la COPD ocurre en pacientes mayores, está asociada con la inflamación neutrofílica más que con la eosinofílica, responde escasamente incluso a dosis elevadas de terapia con ICS y se asocia con una pérdida progresiva e inexorable de la función pulmonar a lo largo del tiempo, especialmente con el consumo continuo de cigarrillos.

A pesar de estas diferencias, los enfoques de tratamiento son similares, aunque los beneficios esperados (y logrados) son menores para la COPD que para el asma. Para el alivio de los síntomas agudos, la inhalación de un agonista beta de acción corta (p. ej., el albuterol), de un fármaco anticolinérgico (p. ej., el bromuro de ipratropio), o de los dos en combinación, suele ser efectivo. Para pacientes con síntomas persistentes de disnea de esfuerzo y limitación de actividades, se indica el uso regular de un broncodilatador de acción prolongada, sea un LABA o un anticolinérgico de acción prolongada, o los dos juntos. La teofilina puede tener un lugar particular en el tratamiento de la COPD, ya que puede mejorar la función contráctil del diafragma, mejorando así la capacidad ventilatoria. El **roflumilast**, un no metilxantina e inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa, que mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de las exacerbaciones, ahora está aprobado como tratamiento para la COPD.

El lugar de la terapia ICS es menos fundamental para el tratamiento de la COPD que en el asma, en parte debido a su menor eficacia para esta afección y en parte debido a los informes de que su uso se asocia con un mayor riesgo de neumonía bacteriana. Por tanto, se recomienda su uso sólo para pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo o con antecedentes de exacerbaciones previas.

Exacerbaciones de la COPD

Las exacerbaciones agudas de la COPD son el principal impulsor de la morbilidad, la mortalidad y los costos de la atención médica de la COPD. Debido a la mayor edad de los pacientes afectados y la prevalencia de comorbilidades, especialmente la enfermedad cardiovascular, la mortalidad de las exacerbaciones agudas es mayor que la de la exacerbación del asma, pero el tratamiento no difiere mucho, excepto en el uso habitual de antibióticos, que se administran porque las exacerbaciones de la COPD con frecuencia implican infección bacteriana de las vías respiratorias inferiores.

Debido a su importancia en el impulso de la morbilidad y la mortalidad de la COPD, se ha prestado mucha atención a los enfoques para la prevención de las exacerbaciones de la COPD. Para pacientes con antecedentes de dos o más exacerbaciones, el tratamiento diario con un ICS es apropiado, y un amplio estudio reciente mostró una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones con el tratamiento diario con azitromicina. Una innovadora hipótesis, aunque inicialmente ilógica, ahora está también bajo investigación: que el tratamiento con el antagonista selectivo del receptor β_1, succinato de metoprolol, reducirá las exacerbaciones en pacientes con COPD de moderada a grave. La hipótesis es ilógica porque el tratamiento con un bloqueador beta no selectivo empeora de manera predecible la obstrucción al flujo de aire en pacientes asmáticos, por lo que se ha considerado durante mucho tiempo contraindicado para pacientes con COPD. Varios desarrollos y observaciones han cambiado esta visión. Éstos incluyen el desarrollo de antagonistas selectivos del receptor β_1 y el reconocimiento de que el uso de agentes bloqueadores beta —también una vez considerado contraindicado para el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardiaca congestiva— *reduce* la mortalidad por estas afecciones. Las inspecciones epidemiológicas muestran reducciones significativas en la mortalidad general y las exacerbaciones en pacientes con COPD que toman un antagonista del receptor beta. Se desconoce si estos resultados reflejan el efecto terapéutico de los bloqueadores beta sobre la mortalidad por enfermedad cardiovascular coincidente o reflejan algún efecto directo sobre la función de la vía aérea, pero la hipótesis está actualmente bajo análisis en un amplio y prospectivo estudio, controlado con placebo del tratamiento con metoprolol a pacientes con la COPD con riesgo de exacerbaciones (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02587351).

RESUMEN Fármacos utilizados para el asma

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades
AGONISTAS BETA				
• Albuterol	Agonistas selectivos β_2	Broncodilatación rápida y eficaz	Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) • fármaco de elección en el broncoespasmo asmático agudo	Inhalación con aerosol • duración de varias horas • también disponible para nebulizador y uso parenteral • *Toxicidad:* temblores, taquicardia • *Sobredosis:* arritmias
• Salmeterol	Agonistas selectivos β_2	De inicio lento, principalmente acción preventiva; potencia los efectos de los corticosteroides	Broncodilatación, prevención de las exacerbaciones del asma	Inhalación en aerosol • duración 12-24 h • *Toxicidad:* temblor, taquicardia • *Sobredosis:* arritmias
• *Metaproterenol, terbutalina: similar al albuterol; terbutalina disponible como medicamento oral*				
• *Formoterol, vilanterol: similar al salmeterol*				
• Epinefrina	Agonistas α y β no selectivos	Broncodilatación más todos los demás efectos simpatomiméticos en los sistemas cardiovasculares y de otros órganos (véase capítulo 9)	Anafilaxia, asma, otros (véase capítulo 9) • rara vez se usa para el asma (se prefieren los agentes selectivos β_2)	Aerosol, nebulizador o parenteral • véase capítulo 9
• Isoproterenol	Agonistas β_1 y β_2	Broncodilatación más efectos cardiovasculares potentes	Asma, pero se prefieren los agentes selectivos β_2	Aerosol, nebulizador o parenteral • véase capítulo 9
CORTICOSTEROIDES, INHALADOS				
• Fluticasona	Altera la expresión génica	Reduce los mediadores de la inflamación • potente profilaxis de las exacerbaciones	Asma • complementario en la COPD • fiebre del heno (nasal)	Aerosol • horas de duración • *Toxicidad:* limitado por la aplicación de aerosoles • infección por *Candida*, cambios en las cuerdas vocales
• *Beclometasona, budesonida, flunisolida, otros: similar a la fluticasona*				
CORTICOSTEROIDES, SISTÉMICOS				
• Prednisona	Semejante a la fluticasona	Semejante a la fluticasona	Asma • complementaria en la COPD	Oral • duración 12-24 h • *Toxicidad:* múltiple • véase capítulo 39
• *Metilprednisolona: agente parenteral similar a la prednisona*				
ESTABILIZADORES DE LOS MASTOCITOS Y OTRAS CÉLULAS				
• Cromoglicato, nedocromilo (ya no está disponible en Estados Unidos)	Alteran la función de los canales de cloruro de acción retardada • inhiben la activación de las células inflamatorias	Prevención de la respuesta broncoespástica a la inhalación de alérgenos	Asma (se usan otras vías para la alergia, ocular, nasal y gastrointestinal)	Aerosol • duración 6-8 h • *Toxicidad:* tos • no se absorbe por lo que otras toxicidades son mínimas
METILXANTINAS				
• Teofilina	Incierto: • inhibición de la fosfodiesterasa • antagonista del receptor de adenosina	Broncodilatación, estimulación cardiaca, aumento de la fuerza del músculo esquelético (diafragma)	Asma, COPD	Oral • duración 8-12 h, pero se usan con frecuencia preparaciones de liberación prolongada • *Toxicidad:* múltiple (véase texto)
• *Roflumilast: similar a la teofilina, pero con una mejor relación terapéutica*				

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS				
• Montelukast, zafirlukast	Bloquean los receptores D_4 de los leucotrienos	Bloquean la respuesta de las vías respiratorias al ejercicio y al desafío antigénico	Profilaxis del asma, especialmente en niños y en el asma inducida por la aspirina	Oral • horas de duración • *Toxicidad:* mínimo
• *Zileutón: inhibe la lipooxigenasa, reduce la síntesis de leucotrienos*				
ANTICUERPO IGE				
• Omalizumab	Anticuerpo IgE humanizado, reduce la IgE circulante	Reduce la frecuencia de las exacerbaciones del asma	Asma grave inadecuadamente controlada por agentes anteriores	Parenteral • duración 2-4 semanas • *Toxicidad:* reacciones en el sitio de la inyección (anafilaxia extremadamente rara)
ANTICUERPOS DE 5 VÍAS DE ANTIINTERLEUCINA Y OTROS ANTICUERPOS				
• Mepolizumab	Anticuerpo antiIL-5 humanizado; reduce los eosinófilos circulantes y tisulares	Reduce la frecuencia de las exacerbaciones del asma	Asma grave inadecuadamente controlada por los agentes anteriores, con eosinofilia asociada	Parenteral • duración 2-4 semanas • *Toxicidad:* reacciones en el sitio de la inyección (anafilaxia extremadamente rara)
• Dupilumab	Anticuerpo humanizado contra el receptor de IL-4α para IL-4 e IL-13	Reduce la frecuencia de las exacerbaciones del asma; mejora la función pulmonar	Asma grave inadecuadamente controlada por la terapia ICS/LABA	Inyección parenteral cada 2-4 semanas
• *Reslizumab y benralizumab: similares al mepolizumab*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
BRONCODILATADORES AGONISTAS BETA DE ACCIÓN CORTA	
Albuterol	Genérico, Proventil, ProAir, Ventolin
Bitolterol	Tornalate
Efedrina	Genérico
Epinefrina	Genérico, anedralina
Levalbuterol	Xenopex
Metaproterenol	Genérico, Alupent
Pirbuterol	Maxair
Terbutalina	Breathaire, Brethine
BRONCODILATADOR ANTIMUSCARÍNICO DE ACCIÓN CORTA	
Ipratropio	Genérico, Atrovent
COMBINACIÓN DE BRONCODILATADOR DE ACCIÓN CORTA	
Albuterol/ipratropio	Combivent
BRONCODILATADORES ADRENÉRGICOS BETA DE ACCIÓN PROLONGADA	
Formoterol	Foradil
Indacaterol	Arcapta
Olodaterol	Striverdi
Salmeterol	Serevent
BRONCODILATADORES ANTIMUSCARÍNICOS DE ACCIÓN PROLONGADA	
Aclidinio	Tudorza
Tiotropium	Spiriva
Umeclidinio	Incruse
CORTICOSTEROIDES EN AEROSOL	
	Véase también capítulo 39
Beclometasona	QVAR, Beclovent, Vanceril
Budesonida	Pulmicort
Ciclesonida	Alvesco
Flunisolida	AeroBid, Aerospan
Fluticasona	Flovent
Mometasona	Asmanex
Triamcinolona	Azmacort
INHALADORES COMBINADOS	
Formoterol/budesonida	Symbicort
Formoterol/mometasona	Dulera
Salmeterol/fluticasona	Advair
Vilanterol/fluticasona	Breo
Vilanterol/umeclidinio	Anoro
INHIBIDORES DE LOS LEUCOTRIENOS	
Montelukast	Genérico, Singulair
Zafirlukast	Accolate
Zileutón	Zyflo
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA, METILXANTINAS	
Difilina	Dilor, Dylix, Lufyllin
Roflumilast	Daliresp
Teofilina	Genérico, Elixophyllin, Slo-Phyllin, Uniphyl, Theo-Dur, Theo-24
ANTICUERPOS MONOCLONALES	
Benralizumab	(Por determinar)
Mepolizumab	Nucala
Omalizumab	Xolair
Reslizumab	Cinqair

REFERENCIAS

Fisiopatología de la enfermedad respiratoria

Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma: Present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57.

Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: Phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010;7:577.

Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010;140:777.

Lotvall J, *et al*. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:355.

Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013;382:1360.

Tratamiento del asma

Bateman ED, *et al*. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600.

Bel EH. Mild asthma. *N Engl J Med* 2013;369:2362.

National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute; revisado en agosto 2007. NIH publication nro. 07-4051. https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines.

Agonistas beta

Ducharme FM, *et al*. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids *versus* higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD005533.

Papi A, *et al*. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23.

Stempel DA, *et al*. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol *versus* fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016;374:1822.

Stempel DA, *et al*. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med* 2016;375:840.

Metilxantinas y roflumilast

Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:901.

Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:543.

Cromoglicato y nedocromilo

Guevara J, *et al*. Inhaled corticosteroids *versus* sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD 003558.

Corticosteroides

Barnes P. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148:245.

Beasley R, *et al*. Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: A solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:39.

Boushey HA, *et al*. Daily *versus* as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519.

Suissa S, *et al*. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332.

Fármacos antimuscarínicos

D'Amato M, *et al*. Anticholinergic drugs in asthma therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:527.

Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:223.

Peters SP, *et al*. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715.

Vía de los inhibidores de los leucotrienos

Calhoun WJ. Anti-leukotrienes for asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1:230.

Laidlaw TM, *et al*. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood* 2012;119:3790.

Wang L, *et al*. Cost-effectiveness analysis of fluticasone *versus* montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:161.

Terapia AntiIgE

Busse WW, *et al*. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005.

Walker S, *et al*. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003559.

Objetivo terapéutico anticuerpo monoclonal

Fainardi V, Pisi G, Chetta A. Mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. *Immunotherapy* 2016;8:27.

Walsh GM. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(2):143.

Wenzel S, *et al*. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31.

Direcciones futuras de la terapia del asma

Chang TS, *et al*. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:363.

Haldar P, *et al*. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218.

Lotvall J, *et al*. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:355.

Moore WC, *et al*. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315.

Woodruff PG, *et al*. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388.

Tratamiento del asma aguda

Lazarus SC. Clinical practice. Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:755.

Prospectos para la prevención

Klauth M, Heine H. Allergy protection by cowshed bacteria: Recent findings and future prospects. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:340.

Lynch SV, *et al*. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:593.

Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:939.

Stein MM, *et al*. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016;375:411.

Tratamiento de COPD

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. http://www.goldcopd.org.

Huisman EL *et al.* Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: A network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1863.

Kew KM, Dias S, Cates CJ: Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD010844.

Niewoehner DE: Clinical practice. Outpatient management of severe COPD. N Engl J Med 2010;362:1407.

Vogelmeier C *et al.* Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364:1093.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Esta paciente demuestra los efectos desestabilizadores de la infección respiratoria en el asma, y el comentario de la madre demuestra la fobia común (y peligrosa) acerca del sobreúso de los inhaladores esteroideos o broncodilatadores. La paciente tiene signos de insuficiencia respiratoria inminente, que incluye su negativa a acostarse, su miedo, y su taquicardia la cual no se atribuye a su tratamiento mínimo con albuterol. Los pasos inmediatos más importantes son administrar alto flujo de oxígeno y comenzar con albuterol en nebulización. Se recomienda agregar ipratropio a la solución nebulizadora. Debería administrarse un corticosteroide (0.5-1.0 mg/kg de metilprednisolona) por vía intravenosa. Es conveniente alertar a la unidad de cuidados intensivos, porque un paciente cansado con un severo broncoespasmo, puede caer rápidamente en insuficiencia respiratoria y la intubación puede ser difícil.

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes tratados en los departamentos de emergencia de los hospitales mejoran. La mortalidad por asma es rara (menos de 4 000 muertes por año entre una población de más de 20 millones de asmáticos en Estados Unidos), y cuando ocurren, es con frecuencia fuera del hospital. Suponiendo que esta paciente se recupere, necesita que se le ajuste su tratamiento antes del alta. El predictor más fuerte de ataque de asma severa es su ocurrencia en el pasado. Por tanto, el tratamiento de esta paciente necesita ser elevado a un nivel mayor, como altas dosis de corticosteroides inhalados en combinación con agonistas beta de acción prolongada. Tanto la paciente como sus padres necesitan instrucción sobre la importancia de la adherencia constante al tratamiento, con la seguridad de que puede "descender escalonadamente" a una dosis más baja de corticosteroides inhalados (aunque aún en combinación con un agonista beta de acción prolongada) una vez que se estabilice su condición. Ellos también necesitan instrucción sobre un plan de acción para el manejo de los síntomas severos. Esto puede ser tan simple como recomendar que, si la paciente tiene un ataque severo y aterrador, puede administrarse cuatro inhalaciones de albuterol cada 15 minutos, pero si el primer tratamiento no brinda un alivio significativo deben administrarse las siguientes cuatro inhalaciones mientras va camino hacia un departamento de emergencia o una clínica de cuidados urgentes. Además, debe tener una prescripción para prednisona, con instrucciones de tomar 40-60 mg por vía oral en los ataques severos, pero no esperar el efecto si mantiene marcada falta de aire incluso luego de las inhalaciones de albuterol. El asma es una enfermedad crónica y el buen cuidado para el óptimo manejo requiere un seguimiento de cerca y la creación de una relación médico-paciente. Si ella ya ha tenido varias exacerbaciones previas, debería ser considerada como candidata para el tratamiento con omalizumab, un anticuerpo monoclonal antiIgE, el cual reduce eficazmente la tasa de exacerbaciones de asma —incluso las asociadas con infección respiratoria viral— en pacientes con asma alérgica. Alternativamente, si se encuentra que el paciente tiene eosinofilia en la sangre, debería considerarse también el tratamiento con un anticuerpo monoclonal antiIL-5 (p. ej., mepolizumab).

SECCIÓN V MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CAPÍTULO 21

Introducción a la farmacología de los medicamentos del SNC

John A. Gray, MD, PhD*

Los fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*) fueron de los primeros en ser descubiertos por los humanos primitivos, y siguen siendo el grupo más utilizado de agentes farmacológicos. Éstos incluyen medicamentos utilizados para tratar una amplia gama de afecciones neurológicas y psiquiátricas, así como medicamentos que alivian el dolor, suprimen las náuseas y reducen la fiebre, entre otros síntomas. Además, muchos medicamentos que actúan en el SNC se usan sin receta médica, para aumentar la sensación de bienestar.

Debido a su complejidad, los mecanismos por los cuales diversos medicamentos actúan en el sistema nervioso central no siempre se han entendido claramente. En las últimas décadas, sin embargo, se han logrado avances espectaculares en la metodología de la farmacología del SNC. Ahora es posible estudiar la acción de un fármaco en las neuronas individuales, e incluso en los receptores individuales dentro de las sinapsis. La información obtenida de dichos estudios es la base de varios desarrollos importantes en los estudios del SNC. En primer lugar, está claro que casi todos los medicamentos con efectos en el SNC actúan sobre receptores específicos que modulan la transmisión sináptica. Mientras que algunos agentes como los anestésicos generales y el alcohol pueden tener acciones inespecíficas en las membranas (aunque estas excepciones no son totalmente aceptadas), incluso estas acciones no mediadas por receptores dan como resultado alteraciones demostrables en la transmisión sináptica.

En segundo lugar, los medicamentos se encuentran entre las herramientas más valiosas para estudiar la función del sistema nervioso central, desde comprender el mecanismo de las convulsiones, hasta establecer la memoria a largo plazo. Los dos agonistas que imitan los transmisores naturales (y en muchos casos son más selectivos que las sustancias endógenas) y los antagonistas, son extremadamente útiles en tales estudios. Tercero, desentrañar las acciones de los medicamentos con eficacia clínica conocida, ha llevado a algunas de las hipótesis más fructíferas con respecto a los mecanismos de la enfermedad. Por ejemplo, la información sobre la acción de los fármacos antipsicóticos en los receptores de dopamina ha proporcionado la base para importantes hipótesis con respecto a la fisiopatología de la esquizofrenia. Los estudios de los efectos de una variedad de agonistas y antagonistas sobre los receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA, γ-*aminobutyric acid*) han dado lugar a nuevos conceptos relacionados con la fisiopatología de varias enfermedades, incluida la ansiedad y la epilepsia.

Una apreciación completa de los efectos de un fármaco en el SNC requiere una comprensión de los múltiples niveles de organización del cerebro, desde los genes hasta los circuitos y el comportamiento. Este capítulo proporciona una introducción a la organización funcional del SNC y sus transmisores sinápticos como base para comprender las acciones de los fármacos descritos en los siguientes capítulos.

* El autor agradece al Dr. Roger A. Nicoll por sus contribuciones a ediciones anteriores.

ORGANIZACIÓN DEL SNC

El SNC está compuesto por el cerebro y la médula espinal, y es responsable de integrar la información sensorial y generar la potencia motriz y otros comportamientos necesarios para interactuar con éxito con el medio ambiente, y mejorar la supervivencia de las especies. El cerebro humano contiene alrededor de 100 mil millones de neuronas interconectadas, rodeadas por varias células gliales de soporte. A lo largo del SNC, las neuronas están organizadas en grupos llamados núcleos, o están presentes en estructuras estratificadas como el cerebelo o el hipocampo. Las conexiones entre las neuronas dentro y entre estos grupos forman los circuitos que regulan el flujo de información a través del SNC.

Neuronas

Las neuronas son células eléctricamente excitables que procesan y transmiten información a través de un proceso electroquímico. Hay muchos tipos de neuronas en el SNC y se clasifican de múltiples maneras: por función, por ubicación y por el neurotransmisor que liberan. La neurona típica, sin embargo, posee un cuerpo celular (o soma) y procesos especializados llamados dendritas y axones (figura 21-1). Las dendritas, que forman "árboles" dendríticos complejos muy ramificados, reciben e integran la entrada de otras neuronas, y conducen esta información al cuerpo celular. El axón lleva la señal de salida de una neurona desde el cuerpo de la célula, a veces a largas distancias. Las neuronas pueden tener cientos de dendritas, pero en general tienen sólo un axón, aunque los axones pueden ramificarse distalmente para contactar múltiples objetivos. El terminal del axón entra en contacto con otras neuronas en uniones especializadas llamadas sinapsis, donde se liberan sustancias químicas neurotransmisoras que interactúan con los receptores de otras neuronas.

Neuroglía

Además de las neuronas, hay una gran cantidad de células de soporte neuronal, llamadas glías, que realizan una variedad de funciones esenciales en el SNC. Los astrocitos son la célula más abundante en el cerebro y desempeñan papeles de apoyo homeostático, que incluyen el suministro de nutrientes metabólicos a las neuronas y el mantenimiento de las concentraciones de iones extracelulares. Además, los procesos de los astrocitos están estrechamente asociados con las sinapsis neuronales, donde participan en la eliminación y el reciclaje de los neurotransmisores después de la liberación, y desempeñan un papel cada vez más reconocido en la regulación de la neurotransmisión (véase más abajo).

Los oligodendrocitos son células que se envuelven alrededor de los axones de las neuronas de proyección en el SNC, formando la vaina de mielina (figura 21-1). Al igual que las células de Schwann en las neuronas periféricas, la vaina de mielina creada por los oligodendrocitos aísla los axones, y aumenta la velocidad de propagación de la señal. El daño a los oligodendrocitos se produce en la esclerosis múltiple, y por tanto, son un objetivo de los esfuerzos del descubrimiento de fármacos.

Las microglías son macrófagos especializados derivados de la médula ósea, que se asientan en el sistema nervioso central y son el principal sistema de defensa inmune en el cerebro. Las células participan activamente en procesos neuroinflamatorios en muchos estados patológicos, incluidas las enfermedades neurodegenerativas.

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica (BBB, *blood-brain barrier*) es una separación funcional protectora de la sangre circulante del fluido extracelular del SNC, que limita la penetración de sustancias, incluidos los medicamentos. Esta separación se logra mediante la presencia de uniones estrechas entre las células endoteliales capilares, así como una capa circundante de botones terminales sinápticos de astrocitos. Como tal, para ingresar al sistema nervioso central, los medicamentos deben ser altamente hidrófobos, o involucrarse en mecanismos de transporte específicos. Por ejemplo, los antihistamínicos de segunda generación causan menos somnolencia porque fueron desarrollados para ser significativamente más polares

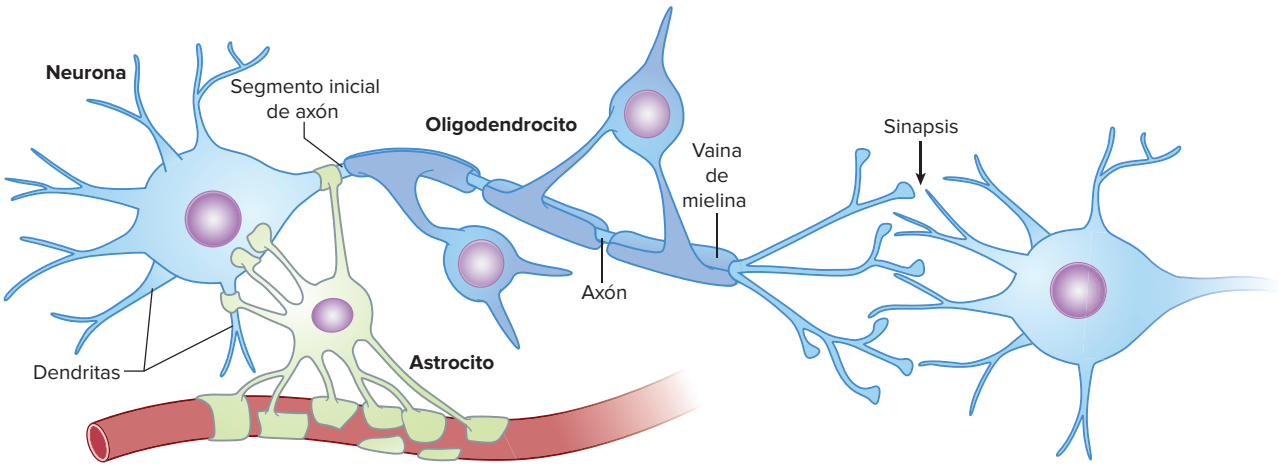


FIGURA 21-1 Neuronas y glía en el SNC. Una neurona típica tiene un cuerpo celular (o soma) que recibe las respuestas sinápticas del árbol dendrítico. Estas respuestas sinápticas están integradas en el segmento inicial del axón, que tiene una alta concentración de canales de sodio controlados por voltaje. Si se inicia un potencial de acción, se propaga por el axón a las terminales sinápticas, que entran en contacto con otras neuronas. El axón de las neuronas de proyección de largo alcance está aislado por una cubierta de mielina derivada de procesos de membrana especializados de oligodendrocitos, análogos a las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Los astrocitos desempeñan funciones de apoyo en el SNC, y sus procesos están estrechamente relacionados con las sinapsis neuronales.

que los antihistamínicos más viejos, lo que limita su cruce de la BBB (véase capítulo 16). Muchos nutrientes, como la glucosa y los aminoácidos esenciales, tienen transportadores específicos que les permiten cruzar el BBB. El L-DOPA, un precursor del neurotransmisor dopamina, puede ingresar al cerebro utilizando un transportador de aminoácidos, mientras que la dopamina no puede cruzar la BBB. Por tanto, el fármaco L-DOPA administrado por vía oral, pero no la dopamina, se puede usar para aumentar los niveles de dopamina en el SNC en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Algunas partes del cerebro, los llamados órganos circunventriculares, carecen de una BBB normal. Éstos incluyen regiones que muestrean la sangre, como el centro del vómito del área postrema y las regiones que secretan neurohormonas en la circulación.

CANALES IÓNICOS Y RECEPTORES NEUROTRANSMISORES

Las membranas de las neuronas contienen dos tipos de canales, definidos sobre la base de los mecanismos que controlan su apertura (apertura y cierre): canales **regulados por voltaje** y **regulados por ligando** (figura 21-2A y B). Los canales regulados por voltaje responden a los cambios en el potencial de membrana de la célula. El canal de sodio dependiente de voltaje descrito en el capítulo 14 para el corazón es un ejemplo de este tipo de canal. En las células nerviosas, estos canales están altamente concentrados en el segmento inicial del axón (figura 21-1), que inicia el potencial de acción rápida de todo o nada, y a lo largo del axón, donde propagan el potencial de acción al terminal nervioso. También hay muchos tipos de canales de calcio y potasio sensibles al voltaje en el cuerpo celular, las dendritas, y el segmento inicial, que actúan en una escala de tiempo mucho más lenta y modulan la velocidad a la que descarga la neurona. Por ejemplo, algunos tipos de canales de potasio abiertos por la despolarización de la célula dan como resultado una desaceleración de la despolarización adicional, y actúan como un freno para limitar la descarga del potencial de acción adicional. Las toxinas vegetales y animales que se dirigen a varios canales iónicos activados por voltaje han sido inestimables para estudiar las funciones de estos canales (véase recuadro: "Toxinas naturales: herramientas para caracterizar los canales iónicos", y cuadro 21-1).

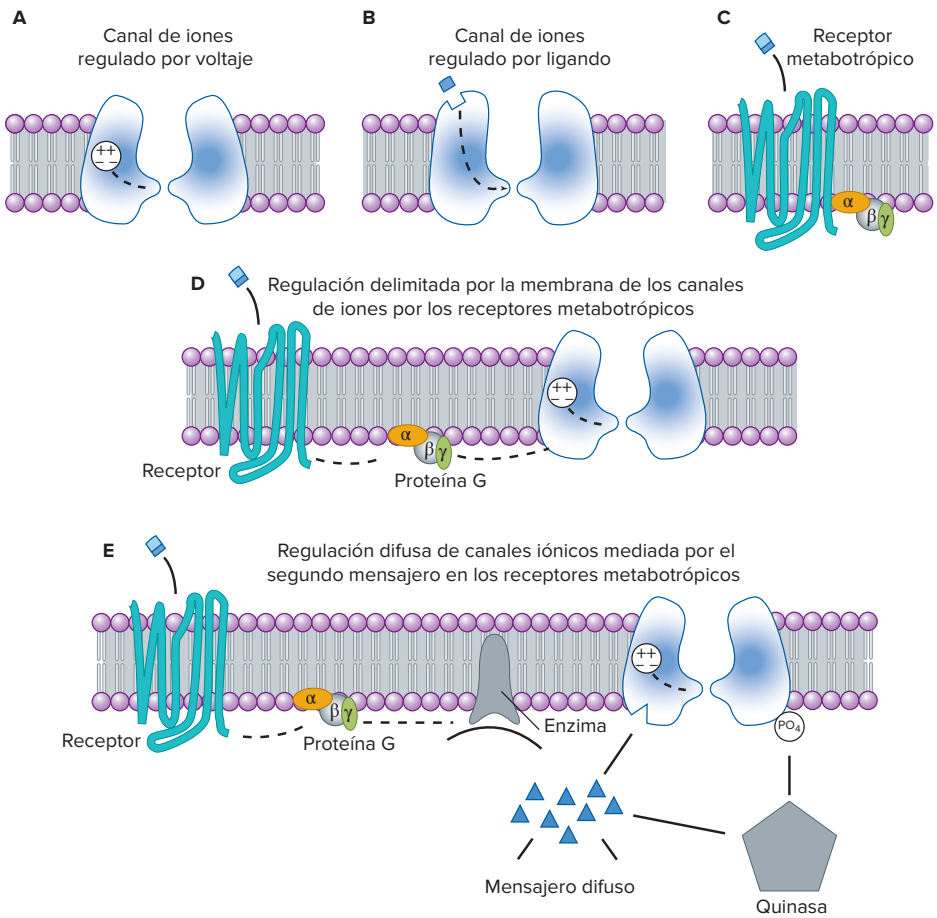


FIGURA 21-2 Tipos de canales iónicos y receptores de neurotransmisores en el SNC. **A**) muestra un canal de voltaje controlado en el que un componente del sensor de voltaje de la proteína controla la puerta (*flecha rota*) del canal. **B**) muestra un canal activado por ligando en el que la unión del neurotransmisor al receptor de canal ionotrópico controla la activación (*flecha rota*) del canal. **C**) muestra un receptor acoplado a la proteína G (metabotrópico) que, cuando se une, activa una proteína G heterotrimérica. **D**) y **E**) muestran dos formas en que los receptores metabotrópicos pueden regular los canales iónicos. La proteína G activada puede interactuar directamente para modular un canal iónico (**D**) o la proteína G puede activar una enzima que genera un segundo mensajero difusible (**E**), por ejemplo, la adenosina monofosfato cíclica cAMP, que puede interactuar con el canal iónico, o puede activar una cinasa que fosforila y modula un canal.

Toxinas naturales: herramientas para caracterizar los canales iónicos

La evolución es incansable en el desarrollo de toxinas naturales. Es posible un gran número de variaciones incluso con un pequeño número de aminoácidos en los péptidos, y los péptidos constituyen sólo uno de una amplia gama de compuestos tóxicos. Por ejemplo, el género depredador de caracoles marinos *Conus* incluye más de 3 000 especies diferentes. Cada especie mata o paraliza a su presa con un veneno que contiene 50-200 péptidos o proteínas diferentes. Además, hay poca duplicación de péptidos entre las especies de *Conus*. Otros animales con toxinas útiles incluyen serpientes, ranas, arañas, abejas, avispas y escorpiones. Las especies de plantas con sustancias tóxicas (o terapéuticas) se mencionan en varios otros capítulos de este libro.

Dado que muchas toxinas actúan sobre los canales iónicos, proporcionan una gran cantidad de herramientas químicas para estudiar la función de estos canales. De hecho, gran parte de nuestra comprensión actual de las propiedades de los canales de iones proviene de estudios que utilizan sólo un pequeño porcentaje de las toxinas altamente potentes y selectivas que ahora están disponibles. Es típico que las toxinas se dirijan a los canales iónicos sensibles al voltaje, pero un número de toxinas muy útiles bloquean los receptores de canales iónicos regulados por ligando. El cuadro 21-1 enumera algunas de las toxinas más comúnmente utilizadas en la investigación, su modo de acción y su origen.

CUADRO 21-1 Algunas toxinas utilizadas para caracterizar los canales iónicos

Tipos de canal	Modo de acción de la toxina	Fuente
Regulado por voltaje		
Canales de sodio		
Tetrodotoxina (TTX)	Bloquea el canal desde afuera	Pez globo
Batracotoxina (BTX)	Ralentiza la inactivación, cambia la activación	Rana colombiana
Canales de potasio		
Apamino	Bloquea los canales de potasio "activados con calcio de conductancia pequeña"	Abeja
Caribdotoxina	Bloquea los canales de potasio "activados con calcio de conductancia grande"	Escorpión
Canales de calcio		
Conotoxina omega (ω-CTX-GVIA)	Bloquea el canal de tipo N	Caracol cono del Pacífico
Agatoxina (ω-AGAIVA)	Bloquea el canal de tipo P	Tela de araña de chimenea
Regulado por ligando		
Receptor ACh nicotínico		
α-Bungarotoxina	Antagonista irreversible	Serpiente marina
Receptor $GABA_A$		
Picrotoxina	Bloquea el canal	Planta del Pacífico Sur
Receptor de glicina		
Estricnina	Antagonista competitivo	Planta india
Receptor de AMPA		
Filantotoxina	Bloquea el canal	Avispa

Los neurotransmisores ejercen sus efectos sobre las neuronas uniéndose a dos clases distintas de receptores. La primera clase se denomina **canales activados por ligandos** o **receptores ionotrópicos**. Estos receptores consisten en múltiples subunidades, y la unión del ligando del neurotransmisor abre directamente el canal, que es una parte integral del complejo receptor (véase figura 22-6). Estos canales son insensibles, o sólo débilmente sensibles, al potencial de membrana. La activación de estos canales generalmente da como resultado una apertura breve del canal (unos milisegundos a decenas de milisegundos). Los canales dependientes de ligando son responsables de la transmisión sináptica rápida, típica de las vías jerárquicas en el sistema nervioso central (véase texto siguiente).

La segunda clase de receptores de neurotransmisores se conoce como **receptores metabotrópicos** (figura 21-2C). Éstos son siete receptores acoplados a la proteína G transmembrana del tipo descrito en el capítulo 2. La unión del neurotransmisor a este tipo de receptor no da como resultado la activación directa de un canal. Por el contrario, la unión al receptor activa una proteína G, lo que da como resultado la producción de segundos mensajeros que median en cascadas de señalización intracelular, como las descritas en el capítulo 2.

En las neuronas, la activación de los receptores de neurotransmisores metabotrópicos a menudo conduce a la modulación de los canales activados por voltaje. Estas interacciones pueden ocurrir completamente dentro del plano de la membrana, y se conocen como vías **delimitadas por la membrana** (figura 21-2D). En este caso, la proteína G (a menudo la subunidad βγ) interactúa directamente con un canal iónico regulado por voltaje. En general, dos tipos de canales iónicos regulados por voltaje son los objetivos de este tipo de señalización: los canales de calcio y los canales de potasio. Cuando las proteínas G interactúan con los canales de calcio, inhiben la función del canal. Este mecanismo explica la inhibición de la liberación de neurotransmisores que ocurre cuando se activan los receptores metabotrópicos presinápticos. En contraste, cuando estos receptores son postsinápticos, activan (causan la apertura de) los canales de potasio, lo que resulta en una inhibición postsináptica lenta. Los receptores metabotrópicos también pueden modular los canales dependientes de voltaje menos directamente, mediante la generación de **segundos mensajeros difundibles** (figura 21-2E). Un ejemplo clásico de este tipo de acción lo proporciona el adrenorreceptor β, que genera cAMP mediante la activación de adenilil ciclasa (véase capítulo 2). Mientras que las acciones delimitadas por la membrana ocurren dentro de microdominios en la membrana, los efectos mediados del segundo mensajero pueden ocurrir a distancias considerables. Finalmente, una consecuencia importante de la participación de las proteínas G en la señalización del receptor es que, en contraste con el breve efecto de los receptores iono-

trópicos, los efectos de la activación del receptor metabotrópico pueden durar de segundos a minutos. Los receptores metabotrópicos predominan en los sistemas neuronales difusos en el SNC (véase a continuación).

LA SINAPSIS Y LOS POTENCIALES SINÁPTICOS

La comunicación entre las neuronas en el SNC ocurre en la mayoría de los casos a través de sinapsis químicas. (Se han documentado algunos casos de acoplamiento eléctrico entre neuronas, y dicho acoplamiento puede desempeñar un papel en la sincronización de la descarga neuronal. Sin embargo, es poco probable que estas sinapsis eléctricas sean un sitio importante de acción del fármaco.) Los eventos implicados en la transmisión sináptica pueden resumirse de la siguiente manera.

Un potencial de acción que se propaga por el axón de la neurona presináptica ingresa al terminal sináptico y activa los canales de calcio sensibles al voltaje en la membrana del terminal (véase figura 6-3). Los canales de calcio responsables de la liberación del neurotransmisor generalmente son resistentes a los agentes bloqueadores del canal de calcio, discutidos en el capítulo 12 (p. ej., verapamilo) pero son sensibles al bloqueo de ciertas toxinas marinas e iones metálicos (véanse cuadros 21-1 y 12-4). A medida que el calcio fluye hacia la terminal, el aumento en la concentración de calcio intraterminal promueve la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica. El neurotransmisor contenido en las vesículas se libera en la hendidura sináptica, y se difunde a los receptores en la membrana postsináptica. El neurotransmisor se une a su receptor y abre canales (directa o indirectamente como se describió anteriormente) causando un breve cambio en la conductancia de la membrana (permeabilidad a los iones) de la célula postsináptica. El tiempo de demora desde la llegada del potencial de acción presináptico hasta el inicio de la respuesta postsináptica es de aproximadamente 0.5 ms. La mayor parte de esta demora es consumida en el proceso de liberación, particularmente en el tiempo requerido para que se abran los canales de calcio.

El primer análisis sistemático de potenciales sinápticos en el SNC se realizó a principios de la década de 1950 por Eccles y asociados, mediante registros intracelulares de las neuronas motoras espinales. Cuando un microelectrodo ingresa a una celda, hay un cambio repentino en el potencial registrado por el electrodo, que típicamente es de aproximadamente −60 mV (figura 21-3A). Éste es el potencial de membrana en reposo de la neurona. Hay dos tipos de vías, excitadoras e inhibidoras, que afectan a la neurona motora.

Cuando se estimula una ruta excitadora, se registra una pequeña despolarización o **potencial postsináptico excitador** (**EPSP**, *excitatory postsynaptic potential*). Este potencial se debe al transmisor excitador que actúa sobre un receptor ionotrópico, lo que provoca un aumento en la permeabilidad del catión. A medida que se activan las sinapsis excitadoras adicionales, se produce una suma graduada de los EPSP para aumentar el tamaño de la despolarización (figura 21-3A, suma espacial, centro). Cuando se activa un número suficiente de sinapsis excitadoras, el potencial postsináptico excitador despolariza la célula postsináptica al umbral, y se genera un potencial de acción de todo o nada. Alternativamente, si se produce un disparo repetitivo de una entrada de excitación, la suma temporal de los EPSP también puede alcanzar el umbral de potencial de acción (figura 21-3A, derecha).

Cuando se estimula una ruta inhibitoria, la membrana postsináptica está hiperpolarizada debido a la apertura selectiva de los canales de cloruro, produciendo un **potencial postsináptico inhibidor** (**IPSP**, *inhibitory postsynaptic potential*) (figura 21-3B, centro). Sin embargo, debido a que el potencial de equilibrio para el cloruro (véase capítulo 14) es sólo ligeramente más negativo que el potencial de reposo (~ −65 mV), la hiperpolarización es pequeña y contribuye modestamente a la acción inhibidora. La apertura del canal de cloruro durante el potencial postsináptico inhibidor hace a la neurona "permeable", por lo que los cambios en el potencial de membrana son más difíciles de lograr. Este efecto de derivación disminuye el cambio en el potencial de membrana durante el potencial postsináptico excitador. Como resultado, un EPSP que provocó un potencial de acción en condiciones de reposo no evoca un potencial de acción durante el IPSP (figura 21-3B, derecha). Un segundo tipo de inhibición es la presináptica. Se describió por primera vez para las fibras sensoriales que ingresan a la médula espinal, donde los terminales sinápticos excitadores reciben sinapsis llamadas axoaxónicas (que se describen más adelante). Cuando se activan, las sinapsis axoaxónicas reducen la cantidad de transmisor liberado desde los terminales de las fibras sensoriales. Es interesante que los receptores inhibidores presinápticos estén presentes en casi todos los terminales presinápticos del cerebro, aunque las sinapsis axoaxónicas parecen estar restringidas a la médula espinal. En

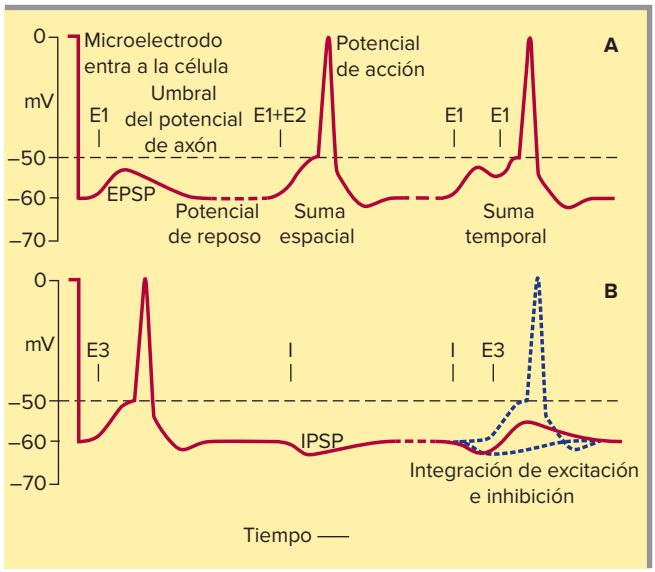


FIGURA 21-3 Potenciales postsinápticos y generación de potencial de acción. **A**) muestra el voltaje registrado al ingresar un microelectrodo en una celda postsináptica y el posterior registro de un potencial de membrana en reposo de −60 mV. La estimulación de una vía excitadora (E1, izquierda) genera una despolarización transitoria llamada potencial postsináptico excitador (EPSP). La activación simultánea de múltiples sinapsis excitadoras (E1 + E2, centro) aumenta el tamaño de la despolarización, de modo que se alcanza el umbral para la generación del potencial de acción. Alternativamente, un tren de estímulos de una sola entrada puede sumar temporalmente para alcanzar el umbral (E1 + E2, derecha). **B**) muestra la interacción de las sinapsis excitadoras e inhibitorias. A la izquierda, un estímulo excitador supraumbral (E3) evoca un potencial de acción. En el centro, una vía inhibidora (I) genera una pequeña corriente hiperpolarizante llamada potencial postsináptico inhibidor (IPSP). A la derecha, si la entrada previa de excitación (E3) supraumbral se da poco después de la entrada inhibitoria (I), el IPSP evita que el potencial excitador alcance el umbral.

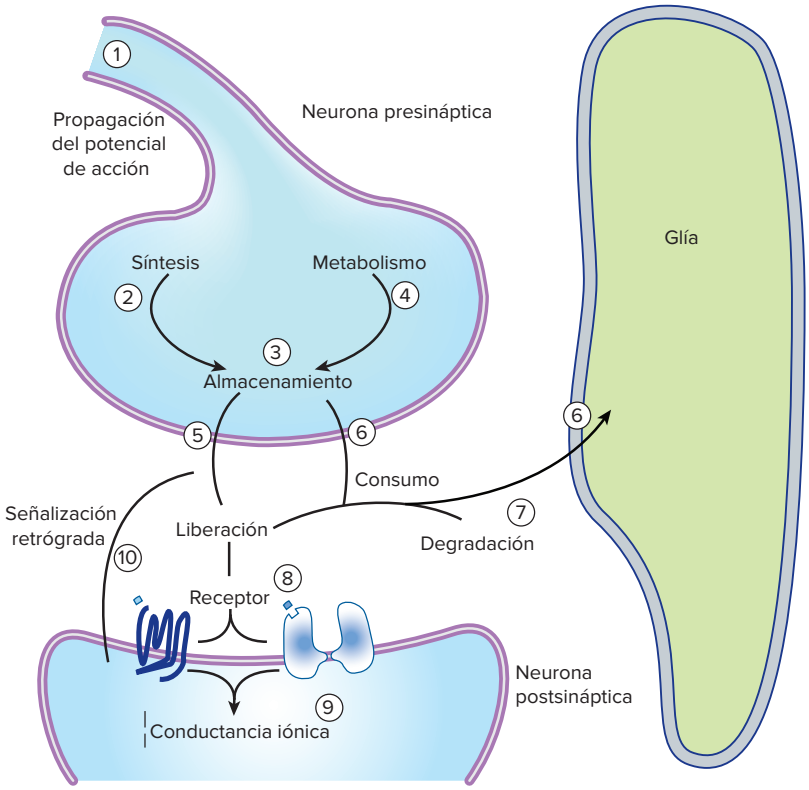


FIGURA 21-4 Sitios de acción de medicamentos. Dibujo esquemático de los pasos a través de los cuales los medicamentos pueden alterar la transmisión sináptica. 1) Potencial de acción en fibra presináptica; 2) síntesis del transmisor; 3) almacenamiento; 4) metabolismo; 5) liberación; 6) recaptura en la terminación nerviosa o captación en una célula glial; 7) degradación; 8) receptor para el transmisor; 9) aumento o disminución inducida por el receptor en la conductancia iónica; 10) señalización retrógrada.

el cerebro, el transmisor puede salir de la sinapsis y activar los receptores presinápticos, ya sea en la misma sinapsis (autorreceptores) o en las sinapsis vecinas.

SITIOS DE ACCIÓN DE MEDICAMENTOS

Prácticamente todos los medicamentos que actúan en el sistema nervioso central producen sus efectos al modificar algún paso en la transmisión sináptica química. La figura 21-4 ilustra algunos de los pasos que se pueden modificar. Estas acciones dependientes del transmisor se pueden dividir en categorías presinápticas y postsinápticas.

Los fármacos que actúan sobre la síntesis, el almacenamiento, el metabolismo y la liberación de neurotransmisores entran en la categoría presináptica. La transmisión sináptica se puede reducir mediante el bloqueo de la síntesis o del almacenamiento del transmisor. Por ejemplo, la reserpina reduce las sinapsis monoaminas de los transmisores, al interferir con el almacenamiento intracelular. El bloqueo del catabolismo del transmisor dentro de la terminal nerviosa puede aumentar las concentraciones del transmisor, y se ha informado que aumenta la cantidad de transmisor liberado por impulso. Los medicamentos también pueden alterar la liberación de transmisores. La anfetamina estimulante induce la liberación de catecolaminas de las sinapsis adrenérgicas (véanse capítulos 6, 9 y 32). La capsaicina causa la liberación de la sustancia peptídica P de las neuronas sensoriales, y la toxina del tétanos bloquea la liberación de los transmisores. Después de que un transmisor del SNC ha sido liberado en la hendidura sináptica, su acción termina por absorción o por degradación. Para la mayoría de los neurotransmisores, existen mecanismos de captación en la terminal sináptica, y también en la neuroglía circundante. La cocaína, por ejemplo, bloquea la absorción de catecolaminas en las sinapsis adrenérgicas y, por tanto, potencia la acción de estas aminas. La acetilcolina, sin embargo, se inactiva por degradación enzimática, no por recaptura. Las anticolinesterasas bloquean la degradación de la acetilcolina y, por tanto, prolongan su acción (véase capítulo 7). No se ha encontrado algún mecanismo de absorción para ninguno de los numerosos péptidos del SNC, y aún no se ha demostrado si la degradación enzimática específica finaliza la acción de los transmisores péptidos.

En la región postsináptica, el receptor transmisor proporciona el sitio primario de acción del fármaco. Los fármacos pueden actuar como agonistas de los neurotransmisores, como los opiáceos que imitan la acción de la encefalina, o pueden bloquear la función del receptor. El antagonismo del receptor es un mecanismo de acción común para los medicamentos del SNC. Un ejemplo es el bloqueo de la estricnina al receptor para la glicina transmisora inhibidora. Este bloqueo, que subyace a la acción convulsionante de la estricnina, ilustra cómo el bloqueo de los procesos inhibidores da como resultado la excitación. Los medicamentos también pueden actuar directamente sobre el canal iónico de los receptores ionotrópicos. Por ejemplo, la ketamina anestésica bloquea el subtipo NMDA de receptores ionotrópicos de glutamato, uniéndose al poro del canal iónico. En el caso de los receptores metabotrópicos, los fármacos pueden actuar en cualquiera de los pasos corriente abajo del receptor. Quizás el mejor ejemplo lo proporcionan las metilxantinas, que pueden modificar las respuestas de los neurotransmisores

a través de la cAMP segundo mensajero. En concentraciones elevadas, las metilxantinas elevan el nivel de la cAMP al bloquear su metabolismo, y de ese modo prolongan su acción.

La percepción tradicional de la sinapsis es que funciona como una válvula, transmitiendo información en una dirección. Sin embargo, ahora está claro que la sinapsis puede generar señales que retroalimentan hacia la terminal presináptica para modificar la liberación del transmisor. Los endocannabinoides son el mejor ejemplo documentado de dicha señalización *retrógrada* (véase más abajo). La actividad postsináptica conduce a la síntesis y liberación de endocannabinoides, que luego se unen a los receptores en la terminal presináptica. Aunque el óxido nítrico gaseoso (NO, *nitric oxide*) se ha propuesto durante mucho tiempo como un mensajero retrógrado, su función fisiológica en el SNC aún no se conoce bien.

La selectividad de la acción farmacológica del SNC se basa en dos factores principales. Primero, con algunas excepciones, diferentes neurotransmisores son liberados por distintos grupos de neuronas. Estos transmisores a menudo se segregan en sistemas neuronales que promueven funciones ampliamente diferentes del SNC. Que ocurra esta segregación ha proporcionado a los neurocientíficos un poderoso enfoque farmacológico para analizar la función del SNC y tratar las condiciones patológicas. En segundo lugar, hay una multiplicidad de receptores para cada neurotransmisor. Por ejemplo, hay al menos 14 diferentes receptores de serotonina codificados por diferentes genes. Estos receptores a menudo tienen distribuciones celulares diferenciales en todo el SNC, lo que permite el desarrollo de fármacos que se dirigen selectivamente a receptores y funciones particulares del SNC.

ORGANIZACIÓN CELULAR DEL CEREBRO

La mayoría de los sistemas neuronales en el SNC se pueden dividir en dos grandes categorías: sistemas **jerárquicos** y sistemas neuronales **no específicos**, o **difusos**.

Sistemas jerárquicos

Los sistemas jerárquicos incluyen todas las vías directamente involucradas en la percepción sensorial y el control motor. Estas vías por lo general están delineadas de manera clara, y están compuestas por grandes fibras mielinizadas que a menudo pueden conducir potenciales de acción a una velocidad de más de 50 m/s. La información es típicamente fásica, y ocurre en ráfagas de potenciales de acción. En los sistemas sensoriales, la información se procesa secuencialmente, mediante integraciones sucesivas, en cada núcleo de relevo en su camino hacia la corteza. Una lesión en cualquier enlace incapacita el sistema.

Dentro de cada núcleo y en la corteza, hay dos tipos de células: **neuronas de relevo o proyección** y **neuronas de circuito local** (figura 21-5A). Las neuronas de proyección forman las vías de interconexión que transmiten señales a largas distancias. Sus cuerpos celulares son relativamente grandes, y sus axones pueden proyectar largas distancias, pero también emiten pequeñas colaterales que se unen a las interneuronas locales. Estas neuronas son excitadoras, y sus influencias sinápticas, que implican receptores ionotrópicos, son muy efímeras. El transmisor excitador liberado de estas células es, en la mayoría de los casos, **glutamato**.

Las neuronas de circuito local son típicamente más pequeñas que las neuronas de proyección, y sus axones arborizan en las inmediaciones del cuerpo de la célula. La mayoría de estas neuronas son inhibidoras y liberan **GABA** o **glicina**. Ellas realizan sinapsis principalmente en el cuerpo celular de las neuronas de proyección,

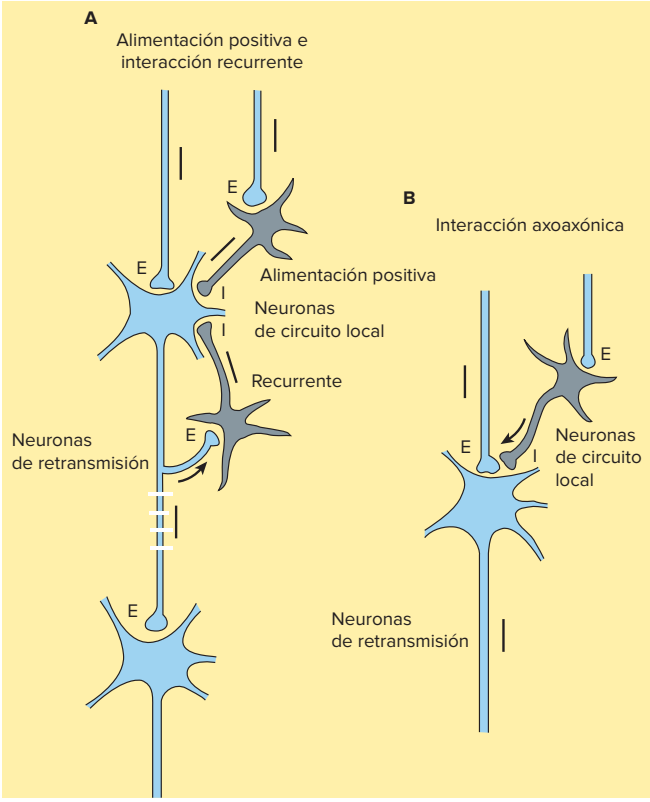


FIGURA 21-5 Vías jerárquicas en el SNC. **A**) muestra partes de tres neuronas de retransmisión excitadora (azul) y dos tipos de vías interneuronales inhibitorias locales, recurrentes y de avance. Las neuronas inhibidoras se muestran en gris. **B**) muestra la vía responsable de la inhibición presináptica axoaxónica en la que el axón de una neurona inhibidora (gris) interfiere con la sinapsis presináptica del axón de una fibra excitadora (azul) para inhibir su liberación de neurotransmisores.

pero también pueden hacer sinapsis en las dendritas de las neuronas de proyección, así como entre sí. Dos tipos comunes de vías para estas neuronas (figura 21-5A) incluyen vías de retroalimentación recurrentes y vías de alimentación directa. Una clase especial de neuronas de circuito local, en la médula espinal, forma sinapsis axoaxónicas en los terminales de los axones sensoriales (figura 21-5B). Aunque hay una gran variedad de conexiones sinápticas en estos sistemas jerárquicos, el hecho de que estas neuronas usen un número limitado de transmisores indica que cualquier manipulación farmacológica importante de este sistema tendrá un profundo efecto sobre la excitabilidad general del SNC. Por ejemplo, bloquear selectivamente los receptores $GABA_A$ con un fármaco como la picrotoxina, produce convulsiones generalizadas. Por tanto, aunque el mecanismo de acción de la picrotoxina es específico en el bloqueo de los efectos de GABA, el efecto funcional global parece ser bastante inespecífico, ya que la inhibición sináptica mediada por GABA se utiliza ampliamente en el cerebro.

Sistemas neuronales no específicos o difusos

Los sistemas neuronales que contienen muchos de los otros neurotransmisores, incluidas las monoaminas y la acetilcolina, difieren de manera fundamental de los sistemas jerárquicos. Estos neurotransmisores son producidos sólo por un número limitado de neuronas, cuyos cuerpos celulares se encuentran en pequeños núcleos

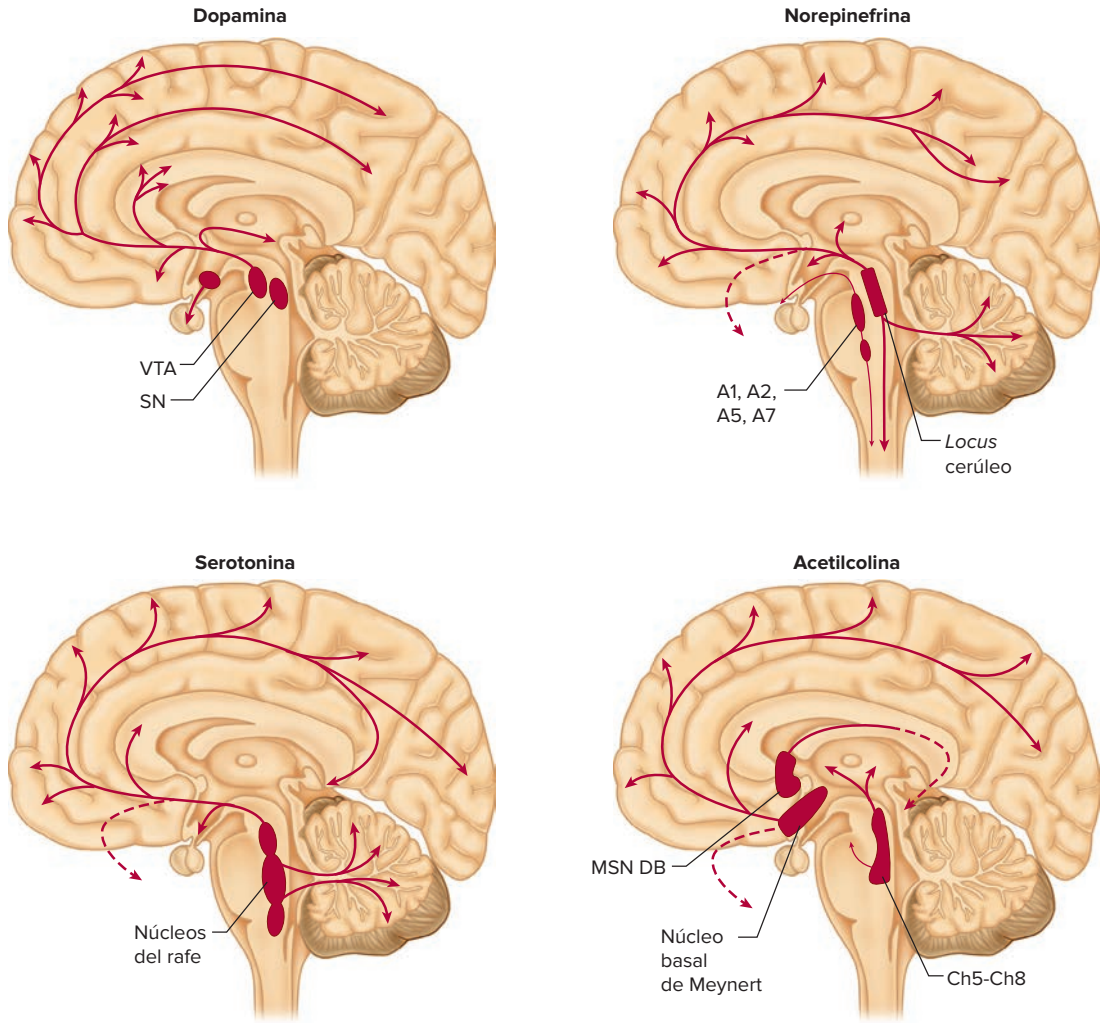


FIGURA 21-6 Rutas difusas del neurotransmisor en el SNC. Para cada una de las rutas neurotransmisoras que se muestran, los cuerpos celulares se ubican en núcleos discretos de cerebro anterior o basal, y se proyectan ampliamente a través del SNC. Estos sistemas difusos modulan en gran medida la función de las vías jerárquicas. Las neuronas serotoninérgicas, por ejemplo, se encuentran en los núcleos del rafe de la línea media en el cerebro anterior, y envían proyecciones extraordinariamente divergentes a casi todas las regiones del SNC. Otras vías de neurotransmisión de proyección difusa incluyen los sistemas de histamina y orexina (no mostrados). A1-A7: núcleos de tallo cerebral adrenérgicos; Ch5-Ch8: núcleos del tallo cerebral colinérgico; DB (*diagonal band of Broca*): banda diagonal de Broca; MSN (*medial septal nucleus*): núcleo septal medial; SN (*substantia nigra*): sustancia negra; VTA (*ventral tegmental area*): área tegmental ventral.

discretos, a menudo en el tallo cerebral. Por ejemplo, los cuerpos celulares noradrenérgicos se encuentran principalmente en un grupo celular compacto llamado *locus* cerúleo, localizado en la sustancia gris central pontina caudal, y en número de aproximadamente 12 000 neuronas en cada lado del cerebro humano. Sin embargo, a partir de estos núcleos limitados, estas neuronas se proyectan ampliamente y de manera difusa a través del cerebro y la médula espinal (figura 21-6). Debido a que los axones de estas neuronas que proyectan de modo difuso son finos y no mielinizados, conducen de manera muy lenta, a aproximadamente 0.5 m/s. Los axones se ramifican repetidas veces y son muy divergentes. Las ramas de la misma neurona pueden inervar varias partes del sistema funcional del SNC, haciendo sinapsis y modulando neuronas dentro de los sistemas jerárquicos. En la neocorteza, estas fibras tienen una organización tangencial y, por tanto, pueden influir en grandes áreas de la corteza. Además, la mayoría de los neurotransmisores utilizados por los sistemas neuronales difusos, incluida la noradrenalina, actúan con predominio sobre los receptores metabotrópicos y, por tanto, inician efectos sinápticos duraderos. Sobre la base de estas observaciones, está claro que los sistemas de monoaminas no pueden transmitir tipos de información topográficamente específicos; más bien, vastas áreas del SNC se deben ver afectadas de modo simultáneo, y de una manera bastante uniforme. No es sorprendente, entonces, que estos sistemas hayan estado implicados en funciones globales como dormir y despertar, atención, apetito y estados emocionales.

NEUROTRANSMISORES CENTRALES

Debido a que la selectividad del fármaco se basa en el hecho de que diferentes vías utilizan distintos transmisores, un objetivo principal de la neurociencia ha sido identificar los neurotransmisores en las vías del SNC. Establecer que una sustancia química es un trans-

misor ha sido mucho más difícil para las sinapsis centrales que para las sinapsis periféricas. Se han establecido los siguientes criterios para la identificación del transmisor.

1. Localización: un transmisor sospechoso debe residir en la terminal presináptica de la vía de interés.
2. Liberación: un transmisor sospechoso se debe liberar de una neurona en respuesta a la actividad neuronal, y en una manera calcio-dependiente.
3. Mimetismo sináptico: la aplicación de la sustancia candidata debe producir una respuesta que imita la acción del transmisor liberado por la estimulación nerviosa, y la aplicación de un antagonista selectivo debe bloquear la respuesta.

Usando los criterios anteriores se han aislado una gran cantidad de pequeñas moléculas provenientes del cerebro, y los estudios que utilizan una variedad de enfoques sugieren que los agentes enumerados en el cuadro 21-2 son neurotransmisores. Un breve resumen de algunos de estos compuestos sigue a continuación.

Neurotransmisores de aminoácidos

Los aminoácidos de interés principal para el farmacólogo se dividen en dos categorías: el aminoácido acídico glutamato y los aminoácidos neutros glicina y GABA. Estos compuestos están presentes en altas concentraciones en el SNC y son modificadores extremadamente potentes de la excitabilidad neuronal.

A. Glutamato

La transmisión sináptica excitadora está mediada por el glutamato, que está presente en concentraciones muy altas en las vesículas sinápticas excitadoras (~100 mM). El glutamato se libera en la hendidura sináptica por exocitosis dependiente de Ca^{2+}. El glutamato liberado actúa sobre los receptores de glutamato postsinápticos y es eliminado por los transportadores de glutamato presentes en la glía circundante (figura 21-7). En la glía, el glutamato se convierte en glutamina por la glutamina sintetasa, liberada de la glía, captada por la terminación nerviosa y convertida nuevamente en glutamato por la enzima glutaminasa. La alta concentración de glutamato en las vesículas sinápticas se logra mediante el **transportador de glutamato vesicular** (**VGLUT**, *vesicular glutamate transporter*).

Casi todas las neuronas que se han probado están fuertemente excitadas por el glutamato. Esta excitación es causada por la activación de receptores tanto ionotrópicos como metabotrópicos, que se han caracterizado de modo amplio por clonación molecular. Los receptores ionotrópicos se dividen en tres subtipos basados en la acción de agonistas selectivos: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (**AMPA**), ácido kaínico (**KA**) y *N*-metil-D-aspartato (**NMDA**). Todos los receptores ionotrópicos se componen de cuatro subunidades. Los receptores AMPA, que están presentes en todas las neuronas, son heterotetrámeros ensamblados a partir de cuatro subunidades (GluA1-GluA4). La mayoría de los receptores AMPA contienen la subunidad GluA2 y son permeables al Na^+ y al K^+, pero no al Ca^{2+}. Algunos receptores de AMPA, típicamente presentes en interneuronas inhibitorias, carecen de la subunidad GluA2 y también son permeables al Ca^{2+}.

Los receptores de kainato no están tan uniformemente distribuidos como los receptores de AMPA, y se expresan a niveles elevados en el hipocampo, el cerebelo y la médula espinal. Se forman a partir de una serie de combinaciones de subunidades (GluK1-GluK5). Aunque las GluK4 y GluK5 son incapaces de formar canales por sí mismas, su presencia en el receptor cambia la afinidad y la cinética del receptor. De forma similar a los receptores de AMPA, los receptores de kainato son permeables al Na^+ y al K^+, y en algunas combinaciones de subunidades también pueden ser permeables al Ca^{2+}. El **ácido domoico**, una toxina producida por las algas y concentrada en los mariscos, es un agonista potente en los receptores de kainato y AMPA. El consumo de mariscos contaminados ha sido implicado en enfermedades en animales y humanos.

Los receptores NMDA son tan ubicuos como los receptores AMPA, y están presentes en prácticamente todas las neuronas del SNC. Todos los receptores de NMDA requieren la presencia de la subunidad GluN1. El canal también contiene una o dos subunidades GluN2 (GluN2A-GluN2D). A diferencia de los receptores de AMPA y kainato, todos los receptores de NMDA son altamente permeables al $Ca2^+$ así como a Na^+ y K^+. La función del receptor NMDA se controla de varias formas interesantes. Además de la unión del glutamato, para que se abra el canal, éste también requiere la unión de la glicina a un sitio separado. Sin embargo, la regulación y el papel fisiológico de la unión de la glicina siguen sin estar claros. Otra característica importante es que mientras la activación del receptor de AMPA y el kainato da como resultado la apertura del canal en el potencial de membrana en reposo, la activación del receptor NMDA no lo hace. Esto se debe a que, en el potencial de membrana en reposo, el poro del receptor NMDA está bloqueado por Mg^{2+} extracelular. Sólo cuando la neurona está fuertemente despolarizada, como ocurre con la activación intensa de la sinapsis o mediante la activación de las sinapsis vecinas, se expulsa el Mg^{2+}, lo que permite que el canal se abra. Por tanto, existen tres requisitos para la apertura del canal del receptor NMDA: el glutamato y la glicina deben unirse al receptor y la membrana debe despolarizarse. El aumento del Ca^{2+} intracelular que acompaña a la apertura del canal del receptor NMDA da como resultado una mejora de larga duración en la fuerza sináptica, y se conoce como **potenciación a largo plazo** (**LTP**, *long-term potentiation*). Esta mejora de la fuerza sináptica, que es un tipo importante de plasticidad sináptica, puede durar muchas horas o incluso días, y por lo general se acepta como un mecanismo celular importante que subyace en el aprendizaje y la memoria.

Los receptores metabotrópicos de glutamato son receptores acoplados a la proteína G que actúan indirectamente sobre los canales iónicos a través de las proteínas G. Los receptores metabotrópicos (mGluR1-mGluR8) se han dividido en tres grupos (I, II y III). Se han desarrollado una variedad de agonistas y antagonistas que interactúan de manera selectiva con los diferentes grupos. Los receptores del grupo I muchas veces se localizan postsinápticamente y activan la fosfolipasa C, lo que conduce a la liberación de Ca^{2+} intracelular mediada por inositol trifosfato. Por el contrario, los receptores del grupo II y del grupo III se localizan típicamente en los terminales nerviosos presinápticos y actúan como autorreceptores inhibidores. La activación de estos receptores provoca la inhibición de los canales de Ca^{2+}, lo que resulta en la inhibición de la liberación del transmisor. Estos receptores se activan sólo cuando la concentración de glutamato aumenta a niveles altos durante la estimulación repetitiva de la sinapsis. La activación de estos receptores también provoca la inhibición de la adenilil ciclasa y disminuye la generación de la cAMP.

B. GABA y glicina

Tanto el GABA como la glicina son neurotransmisores inhibidores, que normalmente se liberan de las interneuronas locales. Las interneuronas que liberan glicina están restringidas a la médula espinal y al tallo cerebral, mientras que las interneuronas que liberan GABA están presentes en todo el SNC, incluida la médula espinal.

CUADRO 21-2 Resumen farmacológico de neurotransmisores en el sistema nervioso central

Transmisor	Anatomía	Subtipos de receptores y agonistas preferidos	Antagonistas del receptor	Mecanismos
Acetilcolina	Cuerpos celulares en todos los niveles; conexiones largas y cortas	Muscarínico (M_1): muscarina	Pirenzepina, atropina	Excitante: ↓ en la conductancia de K^+; ↑ IP_3, DAG
		Muscarínico (M_2): muscarina, betanecol	Atropina, metoctramina	Inhibitorio: ↑ K^+ conductancia; ↓ cAMP
	Sinapsis de células motoneuronas-Renshaw	Nicotínico: nicotina	Dihidro-β-eritroidina, α-bungarotoxina	Excitación: ↑ conductancia catiónica
Dopamina	Cuerpos celulares en todos los niveles; conexiones cortas, medianas y largas	D_1: dihidrexidina	Fenotiazinas	Inhibitorio (?): ↑ cAMP
		D_2: bromocriptina	Fenotiazinas, butirofenonas	Inhibitorio (presináptico): ↓ Ca^{2+}; inhibitorio (postsináptico): ↑ en la conductancia de K^+, ↓ cAMP
GABA	Interneuronas supraespinales y espinales implicadas en la inhibición pre y postsináptica	$GABA_A$: muscimol	Bicuculina, picrotoxina	Inhibitorio: ↑ Cl^- conductancia
		$GABA_B$: baclofeno	2-OH saclofeno	Inhibitorio (presináptico): ↓ conductancia de Ca^{2+}; inhibitorio (postsináptico): ↑ K^+ conductancia
Glutamato	Comunica neuronas en todos los niveles y algunas interneuronas	*N*-metil-D-aspartato (NMDA): NMDA	2-Amino-5-fosfonovalerato, dizocilpina	Excitante: ↑ conductancia catiónica, particularmente Ca^{2+}
		AMPA: AMPA	NBQX	Excitación: ↑ conductancia catiónica
		Kainato: ácido kaínico, ácido domoico	ACET	Excitación: ↑ conductancia catiónica
		Metabotrópico: ACPD, quiscualato	MCPG	Inhibitorio (presináptico): ↓ conductancia de Ca^{2+}, ↓ cAMP; excitante: ↓ K^+ conductancia, ↑ IP_3, DAG
Glicina	Interneuronas espinales y algunas interneuronas del tronco encefálico	Taurina, β-alanina	Estricnina	Inhibitorio: ↑ conductancia Cl^-
5-Hidroxitriptamina (serotonina)	Cuerpos celulares en el cerebro medio y la protuberancia proyectan a todos los niveles	$5\text{-}HT_{1A}$: eptapirona	Metergolina, espiperona	Inhibitorio: ↑ K^+ conductancia, ↓ cAMP
		$5\text{-}HT_{2A}$: LSD	Ketanserina	Excitante: ↓ K^+ conductancia, ↑ IP_3, DAG
		$5\text{-}HT_3$: 2-metil-5-HT	Ondansetron	Excitación: ↑ conductancia catiónica
		$5\text{-}HT_4$: cisaprida	Piboserod	Excitante: ↓ K^+ conductancia
Noradrenalina	Los cuerpos celulares en la protuberancia y el tallo cerebral se proyectan a todos los niveles	α_1: fenilefrina	Prazosina	Excitante: ↓ K^+ conductancia, ↑ IP_3, DAG
		α_2: clonidina	Yohimbina	Inhibidor de (presináptico): ↓ conductancia de Ca^{2+}; inhibitorio: ↑ K^+ conductancia, ↓ cAMP
		β_1: isoproterenol, dobutamina	Atenolol, practolol	Excitante: ↓ K^+ conductancia, ↑ cAMP
		β_2: albuterol	Butoxamina	Inhibitorio: puede implicar ↑ en la bomba de sodio electrogénica; ↑ cAMP
Histamina	Células en el hipotálamo ventral posterior	H_1: 2(*m*-fluorofenil)-histamina	Mepiramina	Excitación: ↓ K^+ conductancia, ↑ IP_3, DAG
		H_2: dimaprit	Ranitidina	Excitante: ↓ K^+ conductancia, ↑ cAMP

(*continúa*)

CUADRO 21-2 Resumen farmacológico de neurotransmisores en el sistema nervioso central (*continuación*)

Transmisor	Anatomía	Subtipos de receptores y agonistas preferidos	Antagonistas del receptor	Mecanismos
		H_3: R-α-metil-histamina	Tioperamida	Autorreceptores inhibidores
Péptidos opiáceos	Cuerpos celulares en todos los niveles; conexiones largas y cortas	Mu: bendorfina	Naloxona	Inhibitorio (presináptico): ↓ conductancia de Ca^{2+}, ↓ cAMP
		Delta: encefalina	Naloxona	Inhibitorio (postsináptico): ↑ K^+ conductancia, ↓ cAMP
		Kappa: dinorfina, salvinorina A	Naloxona	Inhibitorio (postsináptico): ↑ K^+ conductancia, ↓ cAMP
Orexinas	Cuerpos celulares en el hipotálamo; proyectados ampliamente	OX_1: orexina A	Suvorexant	Excitación, coliberación de glutamato
		OX_2: orexinas A y B	Suvorexant	
Taquicininas	Neuronas sensoriales primarias, cuerpos celulares en todos los niveles; conexiones largas y cortas	NK_1: sustancia P metil-éster	Aprepitant	Excitante: ↓ K^+ conductancia, ↑ IP_3, DAG
		NK_2: neurocinina A	Saredutant	Excitante: ↓ K^+ conductancia, ↑ IP_3, DAG
		NK_3: neurocinina B	Osanetant	Excitante: ↓ conductancia K^+, ↑ IP_3, DAG
Endocannabinoides	Ampliamente distribuido	CB1: anandamida, 2-araquidonoglicerol	Rimonabant	Inhibitorio (presináptico): ↓ conductancia de Ca^{2+}, ↓ cAMP

Nota: Se han identificado muchos otros transmisores centrales (véase texto).

ACET: (S)-1-(2-amino-2-carboxietil)-3-2-carboxi-5-fenil-tiofeno-3-il-metil)-5-metilpirimidin-2,4-diona; ACPD: trans-1-amino-ciclopentil-1,3-dicarboxilato; AMPA: DL-α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato; cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*): monofosfato de adenosina cíclico; DAG (*diacylglycerol*): diacilglicerol; IP_3 (*inositol trisphosphate*): trifosfato de inositol; LSD (*lysergic acid diethylamine*): dietilamida del ácido lisérgico; MCPG: α-metil-4-carboxifenilglicina; NBQX: 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo (f) quinoxalina.

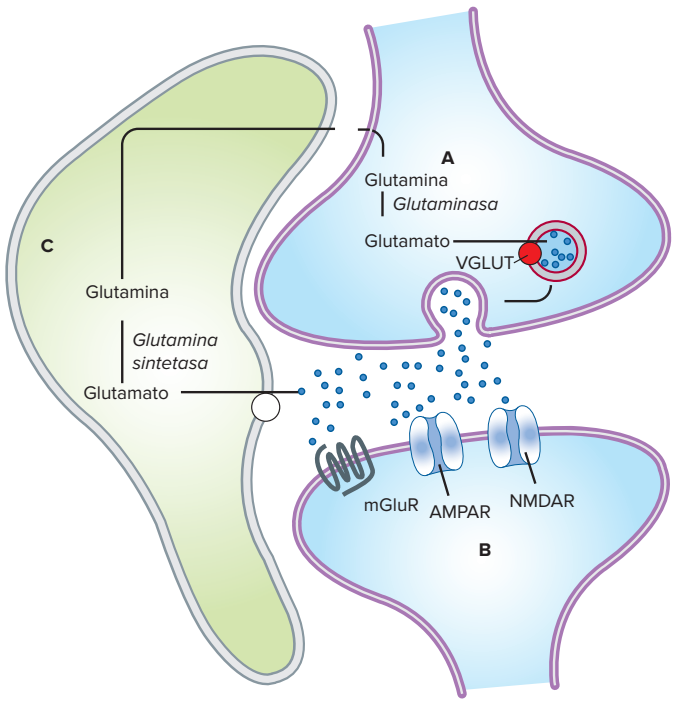


FIGURA 21-7 Diagrama esquemático de una sinapsis de glutamato. La glutamina se importa a la neurona glutamatérgica (**A**) y se convierte en glutamato por la glutaminasa. El glutamato se concentra en vesículas mediante el transportador de glutamato vesicular (VGLUT). Tras la liberación en la sinapsis, el glutamato puede interactuar con los canales del receptor ionotrópico AMPA y NMDA (AMPAR, NMDAR) y con los receptores metabotrópicos (mGluR) en la célula postsináptica (**B**). La transmisión sináptica finaliza mediante el transporte activo del glutamato hacia una célula glial (**C**) vecina por un transportador de glutamato. Se convierte en glutamina por la glutamina sintetasa y se transporta de vuelta al terminal del axón glutamatérgico.

Es interesante que algunas interneuronas en la médula espinal puedan liberar tanto GABA como glicina. Los receptores de glicina son estructuras pentaméricas selectivamente permeables al Cl^-. La estricnina, que es un potente agente convulsivo de la médula espinal, y se ha usado en algunos venenos para ratas, bloquea de modo selectivo los receptores de glicina.

Así, los receptores GABA se dividen en dos tipos principales: $GABA_A$ y $GABA_B$. Los potenciales postsinápticos inhibidores en muchas áreas del cerebro tienen un componente rápido y uno lento. El componente rápido está mediado por los receptores $GABA_A$ y el componente lento por los receptores $GABA_B$. La diferencia en la cinética proviene de las diferencias en el acoplamiento de los receptores a los canales iónicos. Los receptores $GABA_A$ son receptores ionotrópicos y, al igual que los receptores de glicina, son estructuras pentaméricas que son selectivamente permeables al Cl^-. Estos receptores son inhibidos de manera selectiva por la picrotoxina y la bicuculina, que causan convulsiones generalizadas. Se han clonado una gran cantidad de subunidades para los receptores de $GABA_A$; esto explica la gran diversidad en la farmacología de los receptores de $GABA_A$, convirtiéndolos en objetivos clave para los agentes clínicamente útiles (véase capítulo 22). Los receptores $GABA_B$ son receptores metabotrópicos activados selectivamente por el fármaco antiespástico baclofeno. Estos receptores están acoplados a las proteínas G que, dependiendo de su ubicación celular, inhiben los canales de Ca^{2+} o activan los canales de K^+. El componente $GABA_B$ del potencial postsináptico inhibidor se debe a un aumento selectivo de la conductancia de K^+. Este potencial postsináptico inhibidor es de larga duración, y lento porque el acoplamiento de la activación del receptor a la apertura del canal K^+ es indirecto y está retrasado. Los receptores $GABA_B$ se localizan en la región perisináptica y, por tanto, requieren del desbordamiento de GABA desde la hendidura sináptica. Los receptores $GABA_B$ también están presentes en los terminales de los axones de muchas sinapsis excitadoras e inhibitorias. En este caso, el GABA se derrama sobre estos receptores presinápticos $GABA_B$, inhibiendo la liberación del transmisor al inhibir los canales de Ca^{2+}. Además de su acoplamiento a los canales iónicos, los receptores $GABA_B$ también inhiben la adenilil ciclasa y disminuyen la generación de cAMP.

Acetilcolina

La acetilcolina fue el primer compuesto que se identificó farmacológicamente como un transmisor en el SNC. Eccles demostró a principios de la década de 1950 que la excitación de las células Renshaw de la médula espinal por las colaterales recurrentes de los axones de las neuronas motoras espinales, estaba bloqueada por antagonistas nicotínicos. Además, las células Renshaw eran muy sensibles a los agonistas nicotínicos. Este éxito inicial en la identificación de un transmisor para una sinapsis central fue seguido por la decepción, porque permaneció como la única sinapsis central para la cual se conocía el transmisor hasta finales de la década de 1960, cuando se dispuso de datos comparables para el GABA y la glicina. En segundo lugar, la sinapsis colateral del axón motor sigue siendo uno de los ejemplos mejor documentados de una sinapsis nicotínica colinérgica en el SNC de mamíferos, a pesar de la distribución bastante amplia de receptores nicotínicos, como se define mediante estudios de hibridación *in situ*.

La mayoría de las respuestas del SNC a la acetilcolina están mediadas por una gran familia de receptores muscarínicos acoplados a la proteína G. En algunos sitios, la acetilcolina causa una inhibición lenta de la neurona al activar el subtipo M_2 del receptor, que abre los canales de potasio. Una acción muscarínica mucho más extendida en respuesta a la acetilcolina es una excitación lenta, que en algunos casos está mediada por los receptores M_1. Estos efectos muscarínicos son mucho más lentos que los efectos nicotínicos en las células Renshaw, o que el efecto de los aminoácidos. Además, esta excitación muscarínica M_1 es inusual porque la acetilcolina la produce al *disminuir* la permeabilidad de la membrana al potasio, es decir, lo opuesto a la acción del transmisor convencional.

Ocho núcleos principales del SNC de neuronas de acetilcolina se han caracterizado con proyecciones difusas. Éstos incluyen neuronas en el núcleo neoestriado, el núcleo septal medial y la formación reticular que parecen desempeñar un papel importante en las funciones cognitivas, especialmente en la memoria. La demencia presenil del tipo Alzheimer está asociada a una pérdida profunda de neuronas colinérgicas. Sin embargo, la especificidad de esta pérdida ha sido cuestionada, porque los niveles de otros transmisores putativos como, por ejemplo, la somatostatina, también se reducen.

Neurotransmisores monoamina

Las monoaminas incluyen las catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y la 5-hidroxitriptamina. El neurotransmisor de diamina, la histamina, tiene varias similitudes con estas monoaminas. Aunque estos compuestos están presentes en cantidades muy pequeñas en el SNC, se pueden localizar utilizando métodos histoquímicos extremadamente sensibles. Estas vías son el sitio de acción de muchos medicamentos; por ejemplo, los estimulantes del SNC cocaína y anfetamina parecen actuar sobre todo en las sinapsis de catecolaminas. La cocaína bloquea la recaptación de dopamina y noradrenalina, mientras que las anfetaminas causan que las terminales presinápticas liberen estos transmisores.

A. Dopamina

Las vías principales que contienen dopamina son la proyección que une la sustancia negra con el neoestriado, y la proyección que une la región tegmental ventral a las estructuras límbicas, particularmente a la corteza límbica. La acción terapéutica del fármaco antiparkinsoniano levodopa está asociada a la primera área (véase capítulo 28), mientras que la acción terapéutica de los fármacos antipsicóticos se cree que está asociada a esta última (véase capítulo 29). Además, las neuronas que contienen dopamina en el hipotálamo ventral desempeñan un papel importante en la regulación de la función pituitaria. Se han identificado cinco receptores de dopamina, que se dividen en dos categorías: tipo D_1 (D_1 y D_5) y tipo D_2 (D_2, D_3, D_4). Todos los receptores de dopamina son metabotrópicos. La dopamina generalmente ejerce una acción inhibitoria lenta sobre las neuronas del SNC. Esta acción se ha caracterizado mejor en las neuronas de sustancia negra que contienen dopamina, donde la activación del receptor D_2 abre los canales de potasio a través de la proteína de acoplamiento G_i.

B. Norepinefrina

La mayoría de las neuronas noradrenérgicas se localizan en el *locus* cerúleo el área tegmental lateral de la formación reticular. Aunque la densidad de las fibras que inervan varios sitios difiere considerablemente, la mayoría de las regiones del SNC reciben una entrada noradrenérgica difusa. Todos los subtipos de receptores noradrenérgicos son metabotrópicos. Cuando se aplica a las neuronas, la norepinefrina puede hiperpolarizarlas al aumentar la conductancia de potasio. Este efecto está mediado por los receptores α_2 y se ha caracterizado más a fondo en las neuronas del *locus* cerúleo. En muchas regiones del sistema nervioso central, la noradrenalina en realidad mejora las entradas de excitación, tanto por

mecanismos directos como indirectos. El mecanismo indirecto implica la desinhibición; es decir, las neuronas inhibidoras del circuito local están inhibidas. El mecanismo directo implica el bloqueo de las conductancias de potasio que disminuyen la descarga neuronal. Dependiendo del tipo de neurona, este efecto está mediado por receptores α_1 o β. Facilitar la transmisión sináptica excitadora está de acuerdo con muchos de los procesos conductuales que se cree que implican vías noradrenérgicas, por ejemplo, atención y excitación.

C. 5-hidroxitriptamina

La mayoría de las rutas de la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) se originan en las neuronas de los núcleos del rafe de la línea media de la protuberancia y el tallo cerebral superior. La 5-HT está contenida en fibras amielínicas que inervan difusamente la mayoría de las regiones del SNC, pero la densidad de la inervación varía. La 5-HT actúa en más de una docena de subtipos de receptores. Excepto por el receptor 5-HT_3, todos estos receptores son metabotrópicos. El receptor ionotrópico 5-HT_3 ejerce una acción excitadora rápida en un número muy limitado de sitios en el SNC. En la mayoría de las áreas del sistema nervioso central, la 5-HT tiene una fuerte acción inhibidora. Esta acción está mediada por los receptores 5-HT_{1A} y está asociada con la hiperpolarización de la membrana, causada por un aumento en la conductancia del potasio. Se ha encontrado que los receptores 5-HT_{1A} y los receptores $GABA_B$ activan la misma población de canales de potasio. Algunos tipos de células son excitados lentamente por la 5-HT debido a su bloqueo de los canales de potasio a través de los receptores 5-HT_2 o 5-HT_4. Ambas acciones excitadoras e inhibitorias pueden ocurrir en la misma neurona. La 5-HT ha sido implicada en la regulación de prácticamente todas las funciones cerebrales, incluida la percepción, el estado de ánimo, la ansiedad, el dolor, el sueño, el apetito, la temperatura, el control neuroendocrino y la agresión. Dado el amplio papel de la 5-HT en la función del SNC, y la rica diversidad molecular de los receptores 5-HT, no es sorprendente que muchos agentes terapéuticos se dirijan al sistema 5-HT (véanse capítulos 16, 29, 30 y 32).

D. Histamina

En el SNC, la histamina es producida exclusivamente por neuronas en el núcleo tuberomamilar (TMN, *tuberomammillary nucleus*) en el hipotálamo posterior. Estas neuronas se proyectan de modo amplio por todo el cerebro y la médula espinal, donde modulan la excitación, la atención, el comportamiento de alimentación y la memoria (véase capítulo 16). Hay cuatro receptores de histamina (H_1 a H_4), todos ellos metabotrópicos. Los antihistamínicos de acción central se usan generalmente por sus propiedades sedantes, y el antagonismo de los receptores H_1 es un efecto secundario común de muchos medicamentos, incluidos algunos antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos.

Neuropéptidos

Se han descubierto una gran cantidad de péptidos del SNC que producen efectos espectaculares, tanto en el comportamiento animal como en la actividad de las neuronas individuales. En muchos casos, las hormonas peptídicas descubiertas en la periferia (véase capítulo 17) también actúan como neurotransmisores en el SNC. Como la mayoría de estos péptidos se nombraron inicialmente en función de sus actividades periféricas, los nombres a menudo no están relacionados con su función el SNC. Las rutas para muchos de los péptidos se han mapeado con técnicas inmunohistoquímicas e incluyen péptidos opiáceos (p. ej., encefalinas, endorfinas), neurotensina, sustancia P, somatostatina, colecistocinina, polipéptido intestinal vasoactivo, neuropéptido Y y hormona liberadora de tirotropina.

A diferencia de los neurotransmisores clásicos anteriores, que se empaquetan en pequeñas vesículas sinápticas, los neuropéptidos por lo general se empaquetan en vesículas grandes y densas. Al igual que en el sistema nervioso autónomo periférico, los péptidos a menudo coexisten con un transmisor no peptídico convencional en la misma neurona, pero la liberación de los neuropéptidos y los neurotransmisores de moléculas pequeñas se puede regular independientemente. Los neuropéptidos liberados pueden actuar de modo local, o se pueden difundir largas distancias y unirse a receptores distantes. La mayoría de los receptores de neuropéptidos son metabotrópicos y, como las monoaminas, desempeñan sobre todo funciones moduladoras en el sistema nervioso. Los neuropéptidos se han visto implicados en una amplia gama de funciones del SNC que incluyen la reproducción, los comportamientos sociales, el apetito, la excitación, el dolor, la recompensa, y la memoria y el aprendizaje. Por tanto, los neuropéptidos y sus receptores son objetivos activos de los esfuerzos de descubrimiento de fármacos.

Un buen ejemplo de los enfoques utilizados para definir el papel de estos péptidos en el SNC proviene de estudios sobre la sustancia P y su asociación con fibras sensoriales. La sustancia P está contenida en, y es liberada por, pequeñas neuronas sensoriales primarias no mielinizadas en la médula espinal y el tallo cerebral, y causa un potencial postsináptico excitador lento en las neuronas objetivo. Se sabe que estas fibras sensoriales transmiten estímulos nocivos y, por tanto, es sorprendente que aunque los antagonistas del receptor de la sustancia P pueden modificar las respuestas a ciertos tipos de dolor, no bloqueen la respuesta. El glutamato, que se libera junto a la sustancia P desde estas sinapsis, presumiblemente desempeña un papel importante en transmitir los estímulos de dolor. La sustancia P está ciertamente involucrada en muchas otras funciones, porque se encuentra en muchas áreas del SNC que no están relacionadas con las vías del dolor.

Orexina

Las orexinas son neurotransmisores peptídicos producidos en las neuronas del hipotálamo lateral y posterior que, como los sistemas de monoaminas, se proyectan ampliamente a través del SNC. Las orexinas también se llaman hipocretinas, debido a su descubrimiento casi simultáneo en dos laboratorios independientes. Al igual que la mayoría de los neuropéptidos, la orexina se libera de vesículas grandes de núcleo denso, y se une a dos receptores acoplados a la proteína G. Las neuronas orexinas también liberan glutamato y, por tanto, son excitadoras. El sistema de orexina, al igual que los sistemas de monoaminas, se proyecta ampliamente en todo el SNC para influir en la fisiología y el comportamiento. En particular, las neuronas orexinas exhiben patrones de activación asociados con la vigilia, y proyectan y activan las neuronas de monoamina y acetilcolina involucradas en los ciclos de sueño-vigilia (véase también capítulo 22). Los animales que carecen de orexina o sus receptores tienen narcolepsia y patrones alterados de sueño-vigilia. Además de promover la vigilia, el sistema orexina está involucrado en la homeostasis energética, los comportamientos de alimentación, la función autónoma y el sistema de recompensas.

Otras sustancias de señalización

A. Endocannabinoides

El principal ingrediente psicoactivo del cannabis, el Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC), afecta al cerebro principalmente al activar

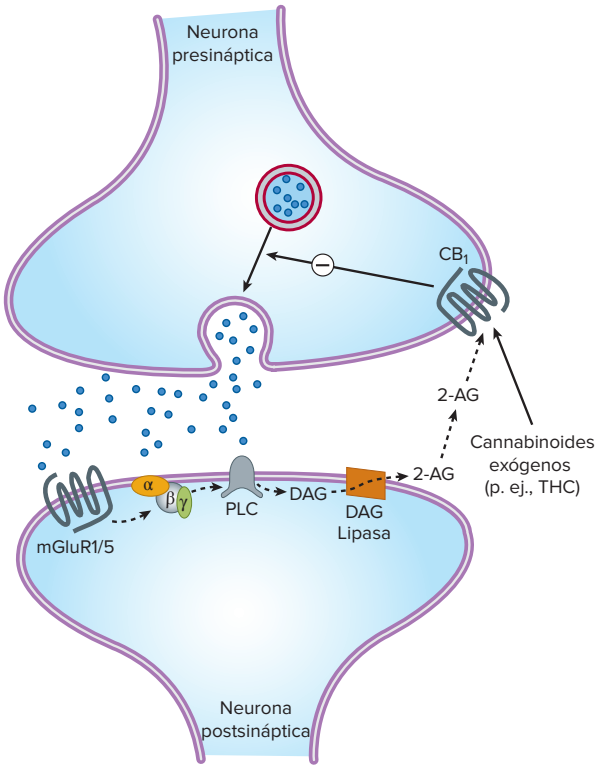


FIGURA 21-8 Sistema cannabinoide endógeno. La activación de los receptores de glutamato metabotrópico del grupo postsináptico I (mGluR1/5) conduce a la activación de la fosfolipasa C (PLC, *phospholipase C*) mediada por la proteína G que produce los segundos mensajeros trisfosfato de inositol (IP_3, no mostrado) y diacilglicerol (DAG). El DAG puede convertirse luego en el cannabinoide endógeno 2-araquidonilglicerol (2-AG) mediante la DAG lipasa. El 2-AG es luego liberado por mecanismos desconocidos para difundirse a través de la hendidura sináptica, donde actúa como un agonista completo en los receptores cannabinoides CB_1 en los terminales presinápticos. La activación de receptores CB_1 por endocannabinoides o cannabinoides exógenos como el Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC, *tetrahydrocannabibol*), da como resultado la inhibición de la liberación presináptica de los neurotransmisores.

un receptor cannabinoide específico, el CB_1. Los receptores CB_1 se expresan a niveles elevados en muchas regiones cerebrales, y se localizan sobre todo en las terminales presinápticas (figura 21-8). Se han identificado varios lípidos cerebrales endógenos, que incluyen la anandamida y el 2-araquidonilglicerol (2-AG, *2-arachidonylglycerol*), como ligandos de CB_1. Estos ligandos no se almacenan, como lo hacen los neurotransmisores clásicos, sino que se sintetizan muy rápido por las neuronas en respuesta al influjo de calcio, o a la activación de los receptores metabotrópicos (p. ej., por la acetilcolina y el glutamato). En contradicción adicional a los neurotransmisores clásicos, los cannabinoides endógenos pueden funcionar como mensajeros sinápticos retrógrados: se liberan de las neuronas postsinápticas y viajan hacia atrás a través de las sinapsis, activando los receptores CB_1 en las neuronas presinápticas, y suprimiendo la liberación del transmisor. Esta supresión puede ser transitoria o duradera, dependiendo del patrón de actividad. Mediante este mecanismo los cannabinoides pueden afectar la memoria, la cognición y la percepción del dolor.

B. Óxido nítrico

El SNC contiene una cantidad sustancial de óxido nítrico sintasa (NOS, *nitric oxide synthase*) dentro de ciertas clases de neuronas. Esta NOS neuronal es una enzima activada por calcio-calmodulina, y la activación de los receptores NMDA, que aumenta el calcio intracelular, da como resultado la generación de óxido nítrico. Aunque se ha establecido claramente un papel fisiológico para el óxido nítrico para el músculo liso vascular, su papel en la transmisión sináptica y la plasticidad sináptica sigue siendo controvertido. El óxido nítrico se difunde libremente a través de las membranas y, por tanto, se ha formulado la hipótesis de que es un mensajero retrógrado, aunque esto no se ha demostrado de manera concluyente. Quizá el caso más fuerte para un papel del óxido nítrico en la señalización neuronal en el SNC es la depresión a largo plazo de la transmisión sináptica en el cerebelo.

C. Purinas

Los receptores para las purinas, particularmente adenosina, ATP, UTP y UDP, se encuentran en todo el cuerpo, incluido el SNC. Se encuentran altas concentraciones de ATP en, y se liberan de, vesículas sinápticas catecolaminérgicas, y el ATP se puede convertir extracelularmente en adenosina por las nucleotidasas. La adenosina en el SNC actúa sobre los receptores A_1 metabotrópicos. Los receptores presinápticos A_1 inhiben los canales de calcio, e inhiben la liberación de ambos transmisores de aminoácidos y monoaminas. El ATP liberado en conjunto con otros neurotransmisores puede unirse a dos clases de receptores. La familia P2X de receptores de ATP incluye canales de catión no selectivos controlados por ligando, mientras que la familia P2Y es metabotrópica. Las funciones fisiológicas de la liberación conjunta de ATP siguen siendo esquivas, pero los estudios farmacológicos sugieren que estos receptores están implicados en la memoria, la vigilia y el apetito, y pueden desempeñar un papel en múltiples trastornos neuropsiquiátricos.

REFERENCIAS

Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009;60:355.

Castillo PE, *et al*. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 2012;76:70.

Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:a003947.

Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: Structure, function and pathophysiology. *J Physiol* 2012;590:2577.

Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease. *Ann Neurol* 2012;72:648.

Dingledine R, *et al*. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999;51:7.

Gotter AL, *et al*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev* 2012;64:389.

Jan LY, Jan YN. Voltage-gated potassium channels and the diversity of electrical signalling. *J Physiol* 2012;590:2591.

Khakh BS, North RA. Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. *Neuron* 2012;76:51.

Lewis RJ, *et al*. *Conus venom* peptide pharmacology. *Pharmacol Rev* 2012; 64:259.

Mody I, Pearce RA. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. *Trends Neurosci* 2004;27:569.

Südhof TC, Rizo J. Synaptic vesicle exocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:a005637.

Traynelis SF, *et al*. Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 2010;62:405.

CAPÍTULO

22

Medicamentos sedantes-hipnóticos

Anthony J. Trevor, PhD

CASO DE ESTUDIO

En su examen físico anual, una maestra de escuela secundaria de 53 años se queja de que ha tenido dificultades para conciliar el sueño y, después de quedarse dormida, se despierta varias veces durante la noche. Estos episodios ahora ocurren casi todas las noches y están interfiriendo con su capacidad para enseñar. Ella ha probado varios remedios de venta libre para dormir, pero fueron de poca ayuda y experimentó efectos de "resaca" el día después de su uso. Su salud general es buena, no tiene sobrepeso y no toma medicamentos recetados. Ella bebe café descafeinado pero sólo una taza por la mañana; sin embargo, bebe hasta seis latas por día de cola dietética.

Ella bebe un vaso de vino con su cena, pero no le gustan las bebidas más fuertes. ¿Qué otros aspectos de la historia de este paciente le gustaría saber? ¿Qué medidas terapéuticas son apropiadas para este paciente? ¿Qué medicamento o medicamentos (si hay alguno) prescribiría?

La asignación de un medicamento a la clase sedante-hipnótica indica que puede causar sedación (con alivio concomitante de la ansiedad) o estimular el sueño (hipnosis). Debido a que existe una considerable variación química dentro del grupo, esta clasificación de medicamentos se basa en usos clínicos más que en similitudes en la estructura química. Los estados de ansiedad y los trastornos del sueño son problemas comunes, y los sedantes-hipnóticos son medicamentos ampliamente recetados en todo el mundo.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS SEDANTES-HIPNÓTICOS

Un agente **sedante** (ansiolítico) eficaz debería reducir la ansiedad y ejercer un efecto calmante. El grado de depresión del sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*) causado por un sedante debe ser el mínimo compatible con la eficacia terapéutica. Un medicamento **hipnótico** debería producir somnolencia y estimular el inicio y el mantenimiento de un estado de sueño. Los efectos hipnóticos implican una depresión del SNC más pronunciada que la sedación, y esto se puede lograr con muchos medicamentos de esta clase, simplemente aumentando la dosis. La depresión gradual dependiente de la dosis de la función del SNC es una característica de la mayoría de los sedantes hipnóticos. Sin embargo, los medicamentos individuales difieren en la relación entre la dosis y el grado de depresión del SNC. En la figura 22-1 se muestran dos ejemplos de tales relaciones dosis-respuesta. La pendiente lineal para el fármaco A es típica de muchos de los sedantes-hipnóticos más antiguos, incluidos los barbitúricos y alcoholes. Con tales medicamentos, un aumento en la dosis más alta que la necesaria para la hipnosis puede conducir a un estado de anestesia general. A dosis aún más altas, estos sedantes-hipnóticos pueden deprimir los centros respiratorios y vasomotores en la médula, lo que lleva al coma y la muerte. Las desviaciones de una relación dosis-respuesta lineal, como se muestra para el fármaco B, requiere incrementos de dosis a proporciones mayores para lograr una depresión del SNC más profunda que la hipnosis. Éste parece ser el caso de las benzodiacepinas y de ciertos hipnóticos más recientes, que tienen un mecanismo de acción similar.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Las **benzodiacepinas** son sedantes-hipnóticos ampliamente utilizados. Todas las estructuras que se muestran en la figura 22-2 son 1,4-benzodiacepinas, y la mayoría contiene un grupo carboxamida en la estructura del anillo heterocíclico de siete miembros. Se requiere un sustituyente en la posición 7, como un halógeno o un grupo nitro, para la actividad sedante-hipnótica. Las estructuras de triazolam y alprazolam incluyen la adición de un anillo de triazol en la posición 1,2.

En la figura 22-3 se muestran las estructuras químicas de algunos sedantes hipnóticos más antiguos y menos utilizados, incluidos varios **barbitúricos**. La glutatimida y el meprobamato tienen una estructura química distintiva, pero son prácticamente equivalentes a los barbitúricos en sus efectos farmacológicos. Rara vez se usan. La clase sedante-hipnótica también incluye compuestos de

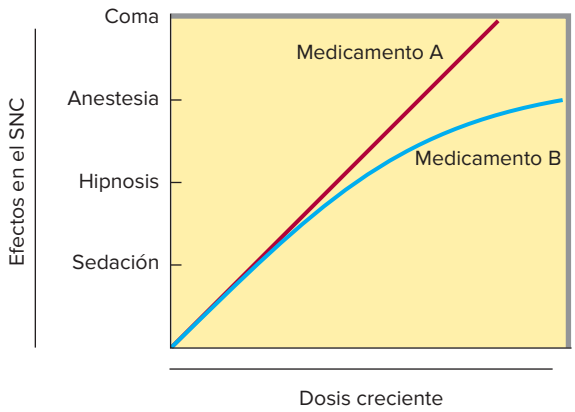


FIGURA 22-1 Curvas de dosis-respuesta para dos sedantes-hipnóticos hipotéticos.

estructura química más simple, incluyendo el **etanol** (véase capítulo 23) y el **hidrato de cloral**.

En la actualidad se han introducido varios medicamentos con nuevas estructuras químicas para su uso en trastornos del sueño. El **zolpidem**, una imidazopiridina; el **zaleplon**, una pirazolopirimidina, y la **eszopiclona**, una ciclopirrolona (figura 22-4), aunque estructuralmente no relacionadas con las benzodiacepinas, comparten un mecanismo de acción similar, como se describe a continuación. La eszopiclona es el enantiómero (S) del zopiclon, un fármaco hipnótico que ha estado disponible fuera de Estados Unidos desde 1989. El **ramelteon** y el **tasimelteon**, agonistas del receptor de la melatonina, son fármacos hipnóticos más recientes (véase recuadro: "Ramelteon y tasimelteon"). El **suvorexant** es un antagonista de la orexina que mejora la duración del sueño. La **buspirona** es un agente ansiolítico de acción lenta, cuyas acciones son bastante diferentes a las de los sedantes-hipnóticos convencionales (véase recuadro: "Buspirona").

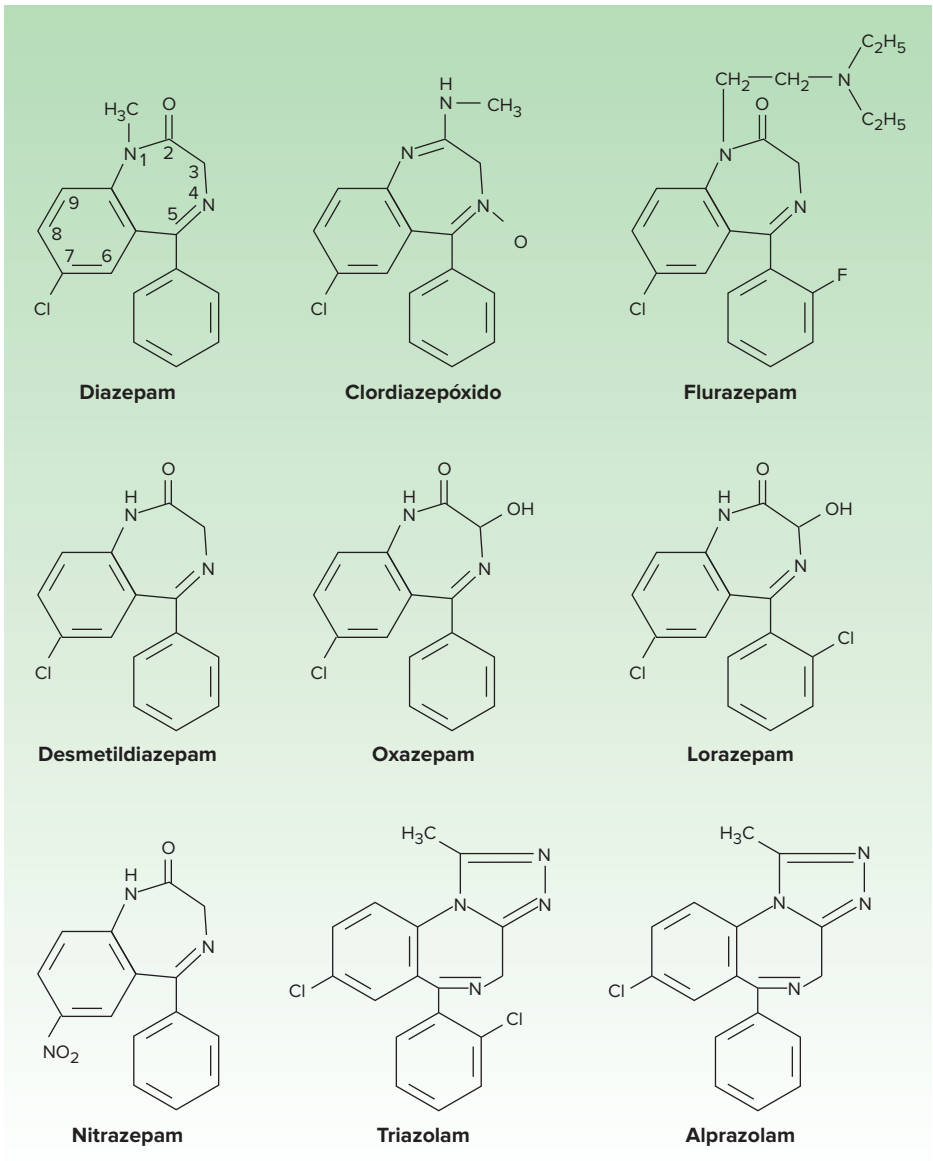


FIGURA 22-2 Estructuras químicas de algunas benzodiacepinas.

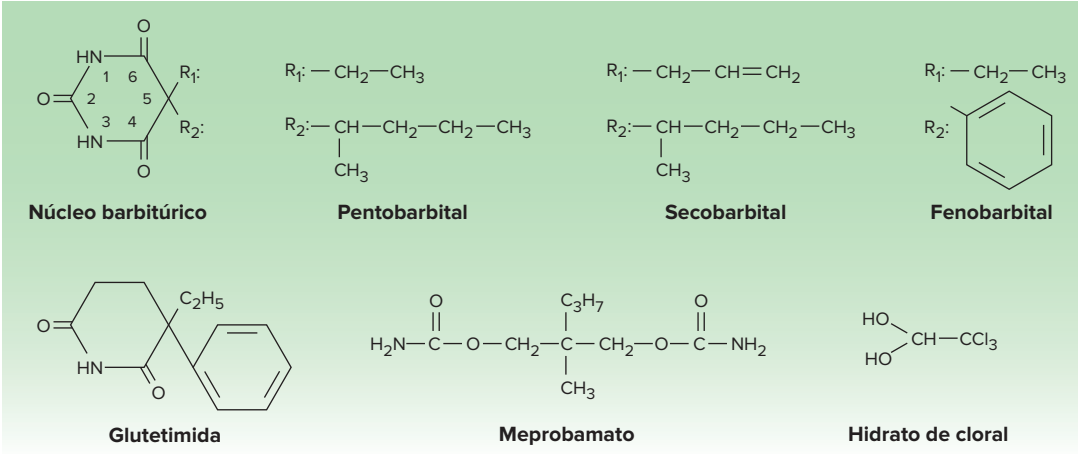


FIGURA 22-3 Estructuras químicas de algunos barbitúricos y otros sedantes-hipnóticos.

Otras clases de medicamentos que ejercen efectos sedantes incluyen antipsicóticos (véase capítulo 29) y muchos medicamentos antidepresivos (véase capítulo 30). Estos últimos se usan de modo amplio en la actualidad en el tratamiento de los trastornos crónicos de ansiedad. Ciertos agentes antihistamínicos, que incluyen la hidroxicina y la prometazina (véase capítulo 16), también son sedantes. Estos agentes por lo común también ejercen efectos marcados sobre el sistema nervioso autónomo periférico. Otros medicamentos antihistamínicos con efectos hipnóticos, p. ej., difenhidramina y doxilamina, están disponibles en venta libre como suplementos para dormir.

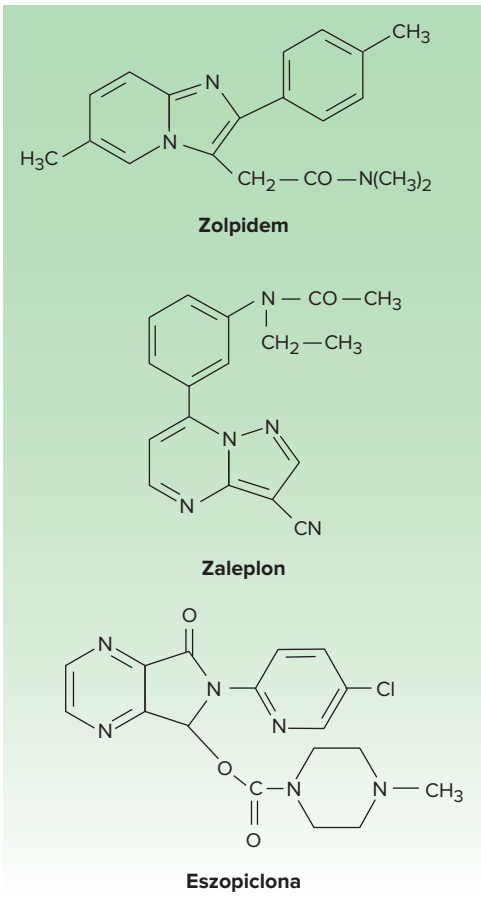


FIGURA 22-4 Estructuras químicas de los hipnóticos más recientes.

Farmacocinética

A. Absorción y distribución

Los coeficientes de absorción oral de los sedantes-hipnóticos difieren en dependencia de una serie de factores, incluida la lipofilia. Por ejemplo, la absorción de triazolam es extremadamente rápida, y la de diazepam y el metabolito activo de clorazepato es más rápida que otras benzodiacepinas de uso común. El clorazepato, un profármaco, se convierte a su forma activa, el desmetildiazepam (nordiazepam), por hidrólisis ácida en el estómago. La mayoría de los barbitúricos y otros sedantes-hipnóticos más antiguos, así como los hipnóticos más recientes (la eszopiclona, el zaleplon, el zolpidem), se absorben de manera rápida en la sangre después de la administración oral.

La solubilidad de los lípidos desempeña un papel importante en la determinación de la velocidad a la que un sedantes-hipnótico particular ingresa al SNC. Esta propiedad es responsable del rápido inicio de los efectos del triazolam, el tiopental (véase capítulo 25), y los hipnóticos más recientes.

Todos los sedantes-hipnóticos cruzan la barrera placentaria durante el embarazo. Si los sedantes-hipnóticos se administran durante el periodo anterior al parto, pueden contribuir a la depresión de las funciones vitales neonatales. Los sedantes-hipnóticos también son detectables en la leche materna, y pueden ejercer efectos depresores en el lactante.

B. Biotransformación

La transformación metabólica a metabolitos más solubles en agua es necesaria para eliminar los sedantes-hipnóticos del cuerpo. Los sistemas microsomales de enzimas metabolizadoras de fármacos del hígado son los más importantes en este respecto, por lo que la semivida de eliminación de estos fármacos depende principalmente de la velocidad de su transformación metabólica.

1. *Benzodiacepinas:* El metabolismo hepático es responsable del aclaramiento de todas las benzodiacepinas. Los patrones y las tasas de metabolismo dependen de los medicamentos individuales. La mayoría de las benzodiacepinas se someten a oxidación

Ramelteon y tasimelteon

Se cree que los receptores de la melatonina están involucrados en el mantenimiento de los ritmos circadianos subyacentes al ciclo sueño-vigilia (véase capítulo 16). El ramelteon, un nuevo medicamento hipnótico, recetado de modo específico para pacientes que tienen dificultad para conciliar el sueño, es un agonista de los receptores de melatonina MT_1 y MT_2 ubicados en los núcleos supraquiasmáticos del cerebro. El tasimelteon es similar, y está aprobado para el trastorno de sueño-vigilia, no el de 24 horas. Estos medicamentos no tienen efectos directos sobre la neurotransmisión GABA-érgica en el sistema nervioso central. En estudios de polisomnografía de pacientes con insomnio crónico, el ramelteon redujo la latencia del sueño persistente sin efectos sobre la arquitectura del sueño, y no hubo insomnio de rebote ni síntomas de abstinencia significativos. El fármaco se absorbe de manera rápida después de la administración oral, y experimenta un extenso metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo con una semivida más larga que el medicamento original (2-5 horas). La isoforma CYP1A2 del citocromo P450 es principalmente responsable del metabolismo del ramelteon, pero también está involucrada la isoforma CYP2C9. El ramelteon no se debe usar en combinación con inhibidores de la enzima CYP1A2 (p. ej., la ciprofloxacina, la fluvoxamina, la tacrina, el zileuton) o la CYP2C9 (p. ej., el fluconazol). ¡El uso concurrente con el antidepresivo fluvoxamina aumenta la concentración plasmática máxima de ramelteon más de 50 veces!

El ramelteon se debe usar con precaución en pacientes con disfunción hepática. El inductor de CYP rifampina reduce de forma notable los niveles plasmáticos de ramelteon y su metabolito activo. Los efectos adversos del ramelteon incluyen mareos, somnolencia, fatiga y cambios endocrinos.

microsomal (reacciones de fase I), incluida la *N*-desalquilación y la hidroxilación alifática catalizada por las isoenzimas del citocromo P450, en especial la CYP3A4. Los metabolitos se conjugan posteriormente (reacciones de fase II) para formar glucurónidos que se excretan en la orina. Sin embargo, muchos metabolitos de fase I de las benzodiacepinas son farmacológicamente activos, algunos con largas semividas (figura 22-5). Por ejemplo, el desmetildiazepam, que tiene una semivida de eliminación de más de 40 horas, es un metabolito activo del clordiazepóxido, el diazepam, el prazepam y el clorazepato. El alprazolam y el triazolam se someten a la hidroxilación α, y los metabolitos resultantes parecen ejercer efectos farmacológicos de corta duración, porque se conjugan de manera rápida para formar glucurónidos inactivos. La corta semivida de eliminación del triazolam (2-3 horas) favorece su uso como hipnótico en lugar de como sedante.

La formación de metabolitos activos ha complicado los estudios sobre la farmacocinética de las benzodiacepinas en humanos, porque la semivida de eliminación del fármaco original puede tener poca relación con el curso temporal de los efectos farmacológicos. Las benzodiacepinas en las que el fármaco precursor o los metabolitos activos tienen semividas prolongadas, tienen más probabilidades de causar efectos acumulativos con dosis múltiples. Los efectos acumulativos y residuales, como el exceso de somnolencia, parecen ser un problema menor con medicamentos como el estazolam, el oxazepam y el lorazepam, que tienen semividas relativamente cortas y se metabolizan de forma directa a los glucurónidos inactivos. Algunas propiedades farmacocinéticas de benzodiacepinas seleccionadas, e hipnóticos más recientes, se enumeran en el cuadro 22-1. El metabolismo de varias benzodiacepinas de uso común, que incluyen el

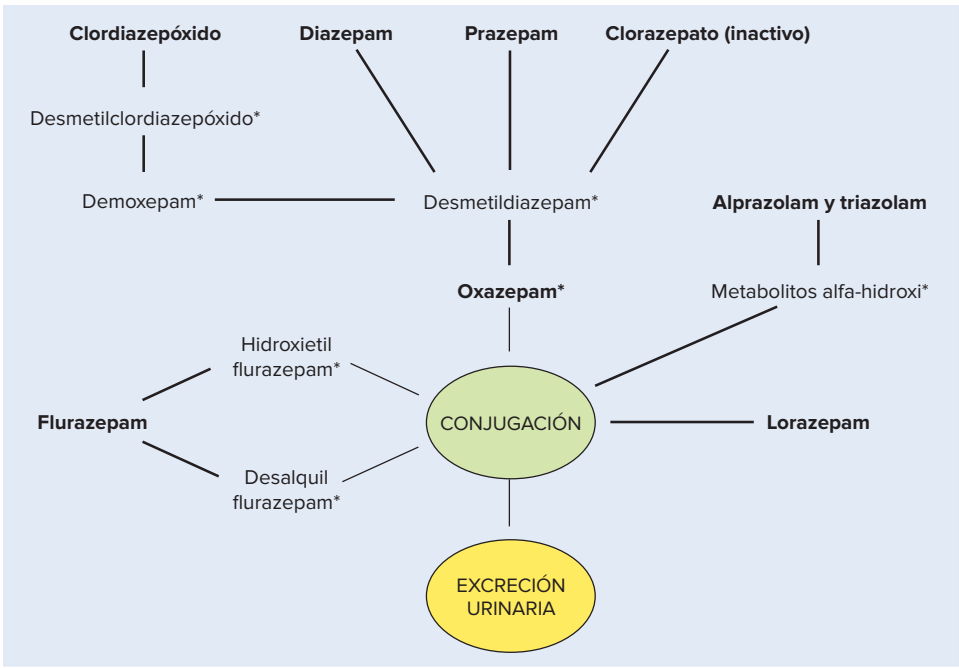


FIGURA 22-5 Biotransformación de benzodiacepinas. En **negritas**, medicamentos disponibles para uso clínico en varios países;* metabolito activo.

CUADRO 22-1 Propiedades farmacocinéticas de algunas benzodiacepinas y nuevos hipnóticos en humanos

Fármaco	Tmáx(horas)[1]	$t_{½}$(horas)[2]	Comentarios
Alprazolam	1-2	12-15	Absorción oral rápida
Clordiazepóxido	2-4	15-40	Metabolitos activos; biodisponibilidad errática a partir de inyección IM
Clorazepato	1-2 (nordiazepam)	50-100	Profármaco; hidrolizado a forma activa en el estómago
Diazepam	1-2	20-80	Metabolitos activos; biodisponibilidad errática a partir de inyección IM
Eszopiclona	1	6	Metabolitos activos menores
Flurazepam	1-2	40-100	Metabolitos activos con semividas largas
Lorazepam	1-6	10-20	Sin metabolitos activos
Oxazepam	2-4	10-20	Sin metabolitos activos
Temazepam	2-3	10-40	Lenta absorción oral
Triazolam	1	2-3	Inicio rápido; acción de corta duración
Zaleplon	<1	1-2	Metabolizado vía aldehído deshidrogenasa
Zolpidem	1-3	1.5-3.5	Sin metabolitos activos

[1] Tiempo en alcanzar el nivel máximo en sangre.

[2] Incluye semividas de los metabolitos principales

diazepam, el midazolam y el triazolam, se ve afectado por inhibidores e inductores de las isoenzimas hepáticas P450 (véase capítulo 4).

2. *Barbitúricos:* Con excepción del fenobarbital, solo cantidades insignificantes de los barbitúricos se excretan sin cambios. Las principales vías metabólicas implican la oxidación por enzimas hepáticas para formar alcoholes, ácidos y cetonas, que aparecen en la orina como conjugados glucurónidos. La tasa global de metabolismo hepático en humanos depende del fármaco individual, pero suele ser lenta (con la excepción de los tiobarbituratos). Las semividas de eliminación del secobarbital y el pentobarbital oscilan entre 18 y 48 horas en diferentes individuos. La semivida de eliminación del fenobarbital en humanos es de 4 a 5 días. La dosificación múltiple con estos agentes puede conducir a efectos acumulativos.

Buspirona

La buspirona tiene efectos ansiolíticos selectivos, y sus características farmacológicas son diferentes a las de otros medicamentos descritos en este capítulo. La buspirona alivia la ansiedad sin causar efectos sedantes, hipnóticos o eufóricos marcados. A diferencia de las benzodiacepinas, el medicamento no tiene propiedades anticonvulsivantes o de relajación muscular. La buspirona no interactúa de manera directa con los sistemas GABA-érgicos. Puede ejercer sus efectos ansiolíticos al actuar como un agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A} del cerebro, pero también tiene afinidad por los receptores D_2 de la dopamina del cerebro. Los pacientes tratados con la buspirona no muestran ansiedad de rebote, o signos de abstinencia en la interrupción abrupta. El medicamento no es efectivo para bloquear el síndrome de abstinencia aguda que resulta del cese repentino del uso de benzodiacepinas, u otros hipnóticos sedantes. La buspirona tiene una propensión mínima a crear dependencia. En marcado contraste con las benzodiacepinas, los efectos ansiolíticos de la buspirona pueden tardar de 3 a 4 semanas en establecerse, lo que hace que el medicamento sea inadecuado para el manejo de los estados de ansiedad aguda. El medicamento se usa en estados de ansiedad generalizada, pero es menos efectivo en trastornos de pánico.

La buspirona se absorbe de manera rápida por vía oral, pero experimenta un extenso metabolismo de primer paso a través de reacciones de hidroxilación y desalquilación, para formar varios metabolitos activos. El principal metabolito es la 1-(2-pirimidil)-piperazina (1-PP), que tiene acciones de bloqueo del receptor adrenérgico α_2, y que ingresa al sistema nervioso central para alcanzar niveles más altos que el fármaco original. No se sabe qué rol (si lo hay) desempeña la 1-PP en las acciones centrales de la buspirona. La semivida de eliminación de la buspirona es de 2 a 4 horas, y la disfunción hepática puede disminuir su eliminación. La rifampicina, un inductor del citocromo P450, disminuye la semivida de la buspirona; los inhibidores de la CYP3A4 (p. ej., la eritromicina, el ketoconazol, el jugo de toronja, la nefazodona) pueden aumentar marcadamente sus niveles plasmáticos.

La buspirona causa menos deterioro psicomotor que las benzodiacepinas, y no afecta la habilidad de conducir. El fármaco no potencia los efectos de los sedantes-hipnóticos convencionales, el etanol, o los antidepresivos tricíclicos; los pacientes de edad avanzada no parecen ser más sensibles a sus acciones. Se puede producir dolor torácico inespecífico, taquicardia, palpitaciones, mareos, nerviosismo, cefalea, tinnitus, molestias gastrointestinales y parestesias, y una constricción pupilar dependiente de la dosis. La presión arterial puede ser significativamente alta en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*). En términos de su uso durante el embarazo, la buspirona es un medicamento de la categoría B de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*).

3. *Hipnóticos recientes:* Tras la administración oral de la formulación estándar, el zolpidem alcanza los niveles plasmáticos máximos en 1-3 horas (cuadro 22-1). Las formulaciones sublinguales y de espray oral del zolpidem también están disponibles. El zolpidem se metaboliza de forma rápida a metabolitos inactivos a través de la oxidación e hidroxilación por la CYP3A4 hepática. La semivida de eliminación del fármaco es mayor en las mujeres, y aumenta de modo significativo en los ancianos. Una formulación de liberación prolongada bifásica extiende los niveles plasmáticos en un aproximado de 2 horas. El zaleplon se metaboliza a metabolitos inactivos principalmente por aldehído oxidasa hepático, y en parte por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450. La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática y en los ancianos. La cimetidina, que inhibe tanto a la aldehído deshidrogenasa como a la CYP3A4, aumenta en forma acentuada el nivel plasmático máximo del zaleplon. La eszopiclona es metabolizada por los citocromos hepáticos P450 (en especial el CYP3A4) para formar el derivado de *N*-óxido inactivo y la desmetileszopiclona débilmente activa. La semivida de eliminación de la eszopiclona se prolonga en los ancianos y en presencia de inhibidores de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol). Los inductores de la CYP3A4 (p. ej., la rifampicina) aumentan el metabolismo hepático de la eszopiclona. El antagonista del receptor de orexina suvorexant también es un sustrato de la CYP3A4, y su semivida es prolongada por inhibidores de la enzima que incluyen fármacos antimicóticos azólicos, la claritromicina y el verapamilo.

C. Excreción

Los metabolitos solubles en agua de los sedantes-hipnóticos, en su mayoría formados a través de la conjugación de fase II de metabolitos de fase I, se excretan principalmente a través del riñón. En la mayoría de los casos, los cambios en la función renal no tienen un efecto marcado en la eliminación de los medicamentos originales. El fenobarbital se excreta inalterado en la orina hasta cierto punto (20-30% en humanos), y su fracción de eliminación puede aumentar de forma significativa mediante la alcalinización de la orina. Esto se debe en parte al aumento de la ionización a pH alcalino, ya que el fenobarbital es un ácido débil con un pK_a de 7.4.

D. Factores que afectan la biodisponibilidad

La biodisponibilidad de los sedantes-hipnóticos puede estar influenciada por varios factores, en particular alteraciones en la función hepática, como resultado de enfermedad, o aumentos o disminuciones inducidas por fármacos en las actividades enzimáticas microsomales (véase capítulo 4).

En pacientes muy ancianos, y en pacientes con enfermedad hepática grave, las semividas de eliminación de estos fármacos a menudo aumentan de forma significativa. En tales casos, las dosis normales múltiples de estos sedantes-hipnóticos pueden provocar efectos excesivos en el SNC.

La actividad de las enzimas microsomales hepáticas que metabolizan fármacos puede aumentar en pacientes expuestos a ciertos sedantes-hipnóticos más antiguos en una base a largo plazo (inducción enzimática, véase capítulo 4). Los barbitúricos (en especial el fenobarbital) y el meprobamato tienen más probabilidad de causar este efecto, lo que puede provocar un aumento en su metabolismo hepático y así como en los de otros medicamentos. El aumento de la biotransformación de otros agentes farmacológicos, como resultado de la inducción enzimática por los barbitúricos, es un mecanismo potencial que subyace a las interacciones medicamentosas (véase capítulo 66). Por el contrario, las benzodiacepinas y los hipnóticos más recientes no cambian la actividad de la enzima hepática metabolizadora del fármaco con el uso continuado.

Farmacodinámica de las benzodiacepinas, barbitúricos e hipnóticos recientes

A. Farmacología molecular del receptor $GABA_A$

Las benzodiacepinas, los barbitúricos, el zolpidem, el zaleplon, la eszopiclona, y muchos otros fármacos, se unen a los componentes moleculares del receptor $GABA_A$ en las membranas neuronales del SNC. Este receptor, que funciona como un canal de iones de cloruro, es activado por el neurotransmisor inhibitorio GABA (véase capítulo 21).

El receptor $GABA_A$ tiene una estructura pentamérica, ensamblada a partir de cinco subunidades (cada una con cuatro dominios que abarcan la membrana) seleccionadas de múltiples clases polipeptídicas (α, β, γ, δ, ε, π, ρ, etc.). Se han caracterizado múltiples subunidades de varias de estas clases, por ejemplo, seis diferentes α, cuatro β y tres γ. En la figura 22-6 se muestra un modelo del complejo macromolecular del canal iónico del receptor $GABA_A$.

Una de las principales isoformas del receptor $GABA_A$ que se encuentra en muchas regiones del cerebro consiste en dos subunidades α1, dos subunidades β2 y una subunidad γ2. En esta isoforma, los dos sitios de unión para el GABA se localizan entre las subunidades α1 y β2 adyacentes, y la bolsa de unión para las benzodiacepinas (el **sitio BZ** del receptor $GABA_A$) está entre una subunidad α1 y la subunidad γ2. Sin embargo, los receptores $GABA_A$ en diferentes áreas del SNC consisten en varias combinaciones de las subunidades esenciales, y las benzodiacepinas se unen a muchas de ellas, incluidas las isoformas receptoras que contienen subunidades α2, α3 y α5. Los barbitúricos también se unen a múltiples isoformas del receptor $GABA_A$ pero en sitios diferentes a aquellos con los que interactúan las benzodiacepinas. A diferencia de las benzodiacepinas, el zolpidem, el zaleplon y la eszopiclona se unen de forma más selectiva, porque estos fármacos interactúan sólo con las isoformas del receptor $GABA_A$ que contienen subunidades α1. La heterogeneidad de los receptores $GABA_A$ puede constituir la base molecular de las variadas acciones farmacológicas de las benzodiacepinas y los fármacos relacionados (ver recuadro: "Heterogeneidad del receptor GABA y selectividad farmacológica").

A diferencia del GABA en sí, las benzodiacepinas y otros sedantes-hipnóticos tienen una baja afinidad por los receptores $GABA_B$, que se activan con el fármaco espasmolítico baclofeno (véanse capítulos 21 y 27).

B. Neurofarmacología

El GABA (ácido γ-aminobutírico) es un neurotransmisor inhibidor importante en el SNC (véase capítulo 21). Los estudios electrofisiológicos han demostrado que las benzodiacepinas potencian la inhibición GABA-érgica en todos los niveles del neuroeje, incluida la médula espinal, el hipotálamo, el hipocampo, la sustancia negra, la corteza cerebelosa y la corteza cerebral.

Las benzodiacepinas parecen aumentar la eficacia de la inhibición sináptica GABA-érgica. Las benzodiacepinas no sustituyen al GABA, pero parecen potenciar los efectos del GABA alostéricamente, sin activar de manera directa los receptores $GABA_A$ o abrir los canales de cloruro asociados. La mejora en la conductancia de iones cloruro inducida por la interacción de las benzodiacepinas con GABA toma la forma de un aumento en la *frecuencia* de eventos de apertura de canales.

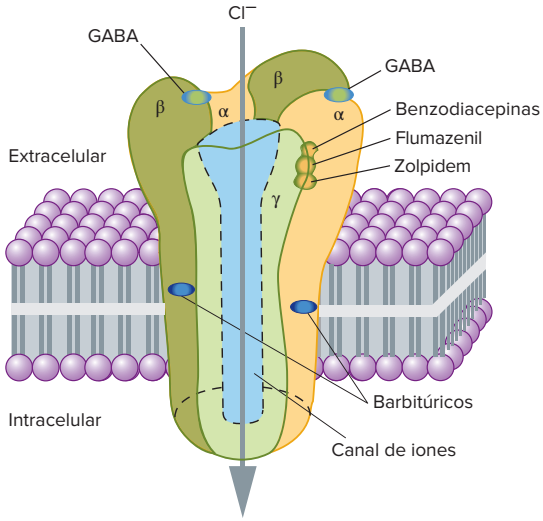


FIGURA 22-6 Un modelo del complejo macromolecular del canal ion cloruro-receptor $GABA_A$. Una glucoproteína hetero-oligomérica, el complejo consiste en cinco o más subunidades que abarcan la membrana. Múltiples formas de subunidades α, β y γ se ordenan en diferentes combinaciones pentaméricas, de modo que los receptores $GABA_A$ muestran heterogeneidad molecular. El GABA parece interactuar en dos sitios entre las subunidades α y β que desencadenan la apertura del canal de cloruro, con la hiperpolarización resultante de la membrana. La unión de las benzodiacepinas y los fármacos hipnóticos más recientes, como el zolpidem, se produce en un solo sitio entre las subunidades α y γ, lo que facilita el proceso de apertura del canal iónico de cloruro. El antagonista de la benzodiacepina, el flumazenil, también se unen a este sitio, y pueden revertir los efectos hipnóticos del zolpidem. Téngase en cuenta que estos sitios de unión son distintos de los de los barbitúricos. (Véase también texto y recuadro: "La versatilidad del complejo receptor GABA de canal de cloruro").

Los barbitúricos también facilitan las acciones del GABA en múltiples sitios del SNC pero, a diferencia de las benzodiacepinas, parecen aumentar la *duración* de las aperturas de los canales de cloruro controlados por el GABA. A altas concentraciones los barbitúricos también pueden ser GABA-miméticos, activando de forma directa los canales de cloruro. Estos efectos implican un sitio de unión, o sitios distintos de los sitios de unión de las benzodiacepinas. Los barbitúricos son menos selectivos en sus acciones que las benzodiacepinas, porque también deprimen las acciones del neurotransmisor excitador ácido glutámico, mediante la unión al receptor AMPA. Los barbitúricos también ejercen efectos de membrana no sináptica, en paralelo con sus efectos sobre la neurotransmisión del GABA y el glutamato. Esta multiplicidad de sitios de acción de los barbitúricos puede ser la base de su capacidad para inducir anestesia quirúrgica completa (véase capítulo 25), y sus efectos depresores centrales más pronunciados (que resultan en su bajo margen de seguridad) en comparación con las benzodiacepinas y los hipnóticos más recientes.

C. Ligandos del sitio de unión de benzodiacepinas

Los componentes de la macromolécula de los canales iónicos del receptor $GABA_A$ que funcionan como sitios de unión para las benzodiacepinas muestran heterogeneidad (véase recuadro: "La versatilidad del complejo del receptor GABA del canal de cloruro"). Se han reportado tres tipos de interacciones ligando-receptor de benzodiacepina: 1) Los **agonistas** facilitan las acciones de GABA, y esto ocurre en múltiples sitios de unión de BZ en el caso de las benzodiacepinas. Como se señaló con anterioridad, las no benzodiacepinas el zolpidem, el zaleplon y la eszopiclona son agonistas selectivos en los sitios BZ que contienen una subunidad α1. Se han propuesto ligandos agonistas endógenos para los sitios de unión de BZ, porque se han aislado productos químicos similares a las benzodiacepinas del tejido cerebral de animales que nunca han estado expuestos a estos fármacos. Moléculas no-benzodiacepinas que tienen afinidad por los sitios BZ en el receptor $GABA_A$ también se han detectado en el cerebro humano. 2) Los **antagonistas** están tipificados por el derivado sintético de la benzodiacepina, el **flumazenil**, que bloquea las acciones de las benzodiacepinas, la eszopiclona, el zaleplon y el zolpidem, pero no antagoniza las acciones de los barbitúricos, el meprobamato o el etanol. Ciertos neuropéptidos endógenos también son capaces de bloquear la interacción de las benzodiacepinas con los sitios de unión BZ. 3) Los **agonistas inversos** actúan como moduladores alostéricos negativos de la función del receptor GABA (véase capítulo 1). Su interacción con los sitios BZ en el receptor $GABA_A$ puede producir ansiedad y convulsiones, una acción que se ha demostrado para varios compuestos, en especial las β-carbolinas, p. ej., *n*-butil-β-carbolina-3-carboxilata (*β-CCB, β-carboline-3-carboxylate*). Además de sus acciones directas,

Heterogeneidad del receptor GABA y selectividad farmacológica

Los estudios que involucran a roedores genéticamente modificados (*knockout*) han demostrado que las acciones farmacológicas específicas provocadas por las benzodiacepinas, y otros fármacos que modulan las acciones del GABA, están influenciadas por la composición de las subunidades ensambladas para formar el receptor $GABA_A$. Las benzodiacepinas interactúan principalmente con los receptores cerebrales $GABA_A$, en los que las subunidades α (1, 2, 3 y 5) tienen un residuo de histidina conservado en el dominio *N*-terminal. Las cepas de ratones en las que se ha insertado una mutación puntual, convirtiendo histidina en arginina en la subunidad α1, muestran resistencia tanto a los efectos sedantes como a los amnésicos de las benzodiacepinas, pero los efectos ansiolíticos y relajantes musculares permanecen inalterables. Estos animales tampoco responden a las acciones hipnóticas del zolpidem y zaleplon, fármacos que se unen de modo selectivo a receptores de $GABA_A$ que contienen subunidades α1. Por el contrario, los ratones con mutaciones selectivas de histidina-arginina en las subunidades α2 o α3 de los receptores $GABA_A$ muestran resistencia selectiva a los efectos antiansiedad de las benzodiacepinas. Con base a estudios de este tipo, se ha sugerido que las subunidades α1 en los receptores $GABA_A$ median en la sedación, la amnesia y los efectos atáxicos de las benzodiacepinas, mientras que las subunidades α2 y α3 participan en sus acciones ansiolíticas y relajantes musculares. Otros estudios de mutaciones han llevado a sugerir que un subtipo α5 está involucrado en al menos parte del deterioro de la memoria causado por las benzodiacepinas. Se debe enfatizar que estos estudios, que involucran manipulaciones genéticas del receptor $GABA_A$, utilizan modelos de roedores de las acciones ansiolíticas y amnésicas de los fármacos.

La versatilidad del complejo receptor GABA del canal cloruro

El complejo macromolecular del canal de cloruro del $GABA_A$ es una de las máquinas más versátiles de respuesta a los medicamentos del cuerpo. Además de las benzodiacepinas, los barbitúricos y los hipnóticos más recientes (p. ej., el zolpidem), muchos otros medicamentos con efectos sobre el sistema nervioso central pueden modificar la función de este importante receptor ionotrópico. Éstos incluyen el alcohol y ciertos anestésicos intravenosos (el etomidato, el propofol) además del tiopental. Por ejemplo, el etomidato y el propofol (véase capítulo 25) parecen actuar de forma selectiva en los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades α2 y α3, el segundo sugiere ser el más importante con respecto a las acciones hipnóticas y relajantes musculares de estos agentes anestésicos. Se cree que el anestésico esteroideo alfaxalona interactúa con los receptores $GABA_A$, y también pueden ser objetivos para algunas de las acciones de los anestésicos volátiles (p. ej., el halotano). La mayoría de estos agentes facilitan o imitan la acción del GABA. Sin embargo, no se ha demostrado que todos estos medicamentos actúen de forma exclusiva por este mecanismo. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos convulsivos influyen de manera indirecta en la actividad del complejo macromolecular del canal de cloruro de $GABA_A$, al inhibir el metabolismo del GABA (p. ej., la vigabatrina) o la reabsorción del transmisor (p. ej., la tiagabina). Los agentes excitantes del sistema nervioso central que actúan sobre el canal de cloruro incluyen la picrotoxina y la bicuculina. Estos medicamentos convulsivos bloquean el canal directamente (la picrotoxina) o interfieren con la unión al GABA (la bicuculina).

estas moléculas pueden bloquear los efectos de las benzodiacepinas.

La importancia fisiológica de los moduladores endógenos de las funciones de GABA en el SNC sigue sin estar clara. Hasta la fecha, no se ha establecido que los ligandos endógenos que se cree existen en los sitios de unión de BZ desempeñen un papel en el control de estados de ansiedad, patrones de sueño o cualquier otra expresión conductual característica de la función del SNC.

D. Efectos a nivel de órgano

1. *Sedación:* Las benzodiacepinas, los barbitúricos y la mayoría de los sedantes-hipnóticos más antiguos ejercen efectos calmantes a dosis relativamente bajas, con la reducción concomitante de la ansiedad. Sin embargo, en la mayoría de los casos las acciones ansiolíticas de los sedantes-hipnóticos van acompañadas de algunos efectos depresores sobre las funciones psicomotoras y cognitivas. En modelos animales experimentales, las benzodiacepinas y los fármacos sedantes-hipnóticos más antiguos pueden desinhibir el comportamiento reprimido por el castigo. Esta desinhibición se ha equiparado con los efectos ansiolíticos de los sedantes-hipnóticos, y no es una característica de todos los medicamentos que tienen efectos sedantes, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos y los antihistamínicos. Sin embargo, la desinhibición del comportamiento previamente suprimido puede estar más relacionada con los efectos desinhibidores conductuales de los sedantes-hipnóticos, incluida la euforia, el raciocinio alterado y la pérdida de autocontrol, que puede ocurrir en el rango de las dosis utilizadas para el manejo de la ansiedad. Las benzodiacepinas también ejercen efectos amnésicos anterógrados, dependientes de la dosis (incapacidad para recordar los eventos que ocurren durante la duración de la acción del medicamento).

2. *Hipnosis:* Por definición, todos los sedantes-hipnóticos inducen el sueño si se administran dosis bastante altas. Los efectos de los sedantes-hipnóticos en las etapas del sueño dependen de varios factores, incluidos el fármaco específico, la dosis y la frecuencia de su administración. Los efectos generales de las benzodiacepinas y de los sedantes-hipnóticos más antiguos en los patrones de sueño normal son los siguientes: 1) la latencia del inicio del sueño disminuye (tiempo para conciliar el sueño); 2) la duración de la etapa 2 del sueño movimiento ocular no rápido (NREM, *non-rapid eye movement*) aumenta; 3) la duración del sueño movimiento ocular rápido (REM, *rapid eye movement*) disminuye, y 4) la duración de la etapa 4 del sueño de onda lenta NREM disminuye. Los hipnóticos más recientes disminuyen la latencia al sueño persistente. El zolpidem disminuye el sueño REM, pero tiene un efecto mínimo en el sueño de onda lenta. El zaleplon disminuye la latencia del inicio del sueño con poco efecto sobre el tiempo total de sueño NREM, o sueño REM. La eszopiclona aumenta el tiempo total de sueño, principalmente a través de aumentos en el sueño NREM en la etapa 2, y en dosis bajas tiene poco efecto en los patrones de sueño. En la dosis más alta recomendada, la eszopiclona disminuye el sueño REM. El suvorexant disminuye el tiempo de sueño persistente y aumenta el tiempo total de sueño.

El inicio más rápido del sueño, y la prolongación de la etapa 2, se presume sean efectos clínicamente útiles. Sin embargo, la importancia de los antiguos efectos sedantes-hipnóticos sobre la REM y el sueño de onda lenta no está clara. La interrupción deliberada del sueño REM causa ansiedad e irritabilidad, seguidas de un aumento de rebote en el sueño REM al final del experimento. Se puede detectar un patrón similar de "rebote REM" después del cese abrupto del tratamiento farmacológico con los sedantes hipnóticos más antiguos, en especial cuando se usan fármacos con una corta duración de acción en dosis altas (p. ej., el triazolam). Con respecto al zolpidem y los otros hipnóticos más recientes, hay poca evidencia de rebote de REM cuando estos medicamentos se suspenden después del uso de las dosis recomendadas. Sin embargo, el insomnio de rebote ocurre tanto con el zolpidem como con el zaleplon, si se usan en dosis más altas. A pesar de las posibles reducciones en el sueño de onda lenta, no hay informes de alteraciones en la secreción de hormonas pituitarias o suprarrenales cuando los barbitúricos o las benzodiacepinas se usan como hipnóticos. El uso de sedantes-hipnóticos por más de 1 a 2 semanas conduce a cierta tolerancia a sus efectos sobre los patrones de sueño.

3. *Anestesia:* Como se muestra en la figura 22-1, altas dosis de ciertos sedantes-hipnóticos deprimen el SNC hasta el punto conocido como estadio III de anestesia general (véase capítulo 25). Sin embargo, la idoneidad de un agente particular como adyuvante en la anestesia depende principalmente de las propiedades fisicoquímicas, que determinan su rapidez de inicio y la duración del efecto. Entre los barbitúricos, el tiopental y el metohexital son muy solubles en lípidos, penetrando muy rápido a los tejidos cerebrales tras la administración intravenosa, una característica que favorece su uso para la inducción de la anestesia. La redistribución rápida en los tejidos (no la rápida eliminación) explica la corta duración de la acción de estos fármacos, una característica útil en la recuperación de la anestesia.

Las benzodiacepinas incluyendo el diazepam, el lorazepam y el midazolam se usan por vía intravenosa en anestesia (véase capítulo 25), a menudo en combinación con otros agentes. No es sorprendente que las benzodiacepinas administradas en grandes dosis, como complementos de los anestésicos generales, puedan contribuir a una depresión respiratoria posanestésica persistente. Esto es probable que esté relacionado con sus semividas relativamente largas, y la formación de metabolitos activos. Sin embargo, tales acciones depresoras de las benzodiacepinas por lo general son reversibles con el flumazenil.

4. *Efectos anticonvulsivos:* La mayoría de los sedantes-hipnóticos son capaces de inhibir el desarrollo y la diseminación de la actividad eléctrica epileptiforme en el SNC. Existe cierta selectividad, en el sentido de que algunos miembros del grupo pueden ejercer efectos anticonvulsivos sin depresión marcada del SNC (aunque la función psicomotora se puede ver afectada). Varias benzodiacepinas que incluyen el clonazepam, el nitrazepam, el lorazepam y el diazepam, son lo bastante selectivas como para que sean clínicamente útiles en el tratamiento de las convulsiones (véase capítulo. 24). De los barbitúricos, el fenobarbital y el metabarbital (convertido en fenobarbital en el cuerpo) son efectivos en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, aunque no son los medicamentos de primera elección. Sin embargo, el zolpidem, el zaleplon y la eszopiclona carecen de actividad anticonvulsiva, presumiblemente debido a su unión más selectiva que la de las benzodiacepinas a las isoformas del receptor $GABA_A$.

5. *Relajación muscular:* Ciertos medicamentos de la clase sedante-hipnótica, en particular los miembros de los grupos carbamato (p. ej., el meprobamato) y benzodiacepina, ejercen efectos inhibitorios sobre los reflejos polisinápticos y la transmisión internuncial, y en dosis altas también pueden deprimir la transmisión en la unión neuromuscular esquelética. Las acciones algo selectivas de este tipo que conducen a la relajación muscular se pueden demostrar con facilidad en animales, y han llevado a reclamar la utilidad de relajar el músculo voluntario contraído en el espasmo muscular (véase "Farmacología clínica de sedantes-hipnóticos"). La relajación muscular no es una acción característica del zolpidem, el zaleplon y la eszopiclona.

6. *Efectos sobre la respiración y la función cardiovascular:* Con dosis hipnóticas en pacientes sanos, los efectos de los sedantes-hipnóticos sobre la respiración son comparables a los cambios durante el sueño natural. Sin embargo, incluso a dosis terapéuticas, los sedantes-hipnóticos pueden producir depresión respiratoria significativa en pacientes con enfermedad pulmonar. Los efectos sobre la respiración están relacionados con la dosis, y la depresión del centro respiratorio medular es la causa habitual de muerte debido a una sobredosis de sedantes-hipnóticos.

En dosis superiores, hasta las que causan hipnosis, no se observan efectos significativos sobre el sistema cardiovascular en pacientes sanos. Sin embargo, en estados hipovolémicos, insuficiencia cardiaca y otras enfermedades que alteran la función cardiovascular, las dosis normales de sedantes-hipnóticos pueden causar depresión cardiovascular, probablemente como resultado de acciones en los centros vasomotores medulares. En dosis tóxicas, la contractilidad del miocardio y el tono vascular se pueden deprimir, tanto por efectos centrales como periféricos, posiblemente a través de la facilitación de las acciones de la adenosina, lo que lleva al colapso circulatorio. Los efectos respiratorios y cardiovasculares son más marcados cuando los sedantes-hipnóticos se administran por vía intravenosa.

Tolerancia: dependencia psicológica y fisiológica

La tolerancia-disminución de la capacidad de respuesta a un medicamento después de una exposición repetida es una característica común del uso de sedantes-hipnóticos. Puede resultar en la necesidad de un aumento en la dosis requerida para mantener la mejoría sintomática, o para promover el sueño. Es importante reconocer que la tolerancia cruzada parcial ocurre entre los sedantes-hipnóticos descritos aquí, y también con el etanol (véase capítulo 23), característica de cierta importancia clínica como se explica a continuación. Los mecanismos responsables de la tolerancia a los sedantes-hipnóticos no se conocen bien. Un aumento en la velocidad de metabolismo del fármaco (tolerancia metabólica) puede ser parcialmente responsable en el caso de la administración crónica de barbitúricos, pero los cambios en la capacidad de respuesta del SNC (tolerancia farmacodinámica) son de mayor importancia para la mayoría de los sedantes hipnóticos. En el caso de las benzodiacepinas, el desarrollo de la tolerancia en animales se ha asociado con la baja regulación de los receptores de benzodiacepina del cerebro. Se ha reportado que ocurre tolerancia con el uso prolongado del zolpidem. Se observó una tolerancia mínima con el uso del zaleplon durante un periodo de 5 semanas, y de la eszopiclona durante un periodo de 6 meses.

El alivio percibido de la ansiedad, la euforia, la desinhibición y la promoción del sueño, han llevado al uso indebido compulsivo de prácticamente todos los sedantes-hipnóticos por parte de individuos vulnerables. (Consúltese el capítulo 32 para una discusión detallada.) Por esta razón, la mayoría de los fármacos sedantes-hipnóticos se clasifican como medicamentos de la Lista III o la Lista IV con fines de prescripción. Las consecuencias del abuso de estos agentes se pueden definir en términos psicológicos y fisiológicos. El componente psicológico puede al principio ser paralelo a patrones de comportamiento neuróticos simples, difíciles de diferenciar de los del bebedor de café inveterado, o el fumador de cigarrillos. Cuando el patrón de uso sedativo-hipnótico se vuelve compulsivo, se desarrollan complicaciones más serias, que incluyen dependencia fisiológica y tolerancia.

La dependencia fisiológica se puede describir como un estado fisiológico alterado que requiere la administración continua de medicamentos para prevenir la abstinencia o el síndrome de abstinencia. En el caso de los sedantes-hipnóticos, este síndrome se caracteriza por estados de aumento de la ansiedad, insomnio y excitabilidad del SNC que pueden progresar a convulsiones. La mayoría de los sedantes-hipnóticos, incluidas las benzodiacepinas, son capaces de causar dependencia fisiológica cuando se usan a largo plazo. Sin embargo, la severidad de los síntomas de abstinencia difiere entre los medicamentos individuales, y también depende de la magnitud de la dosis utilizada inmediatamente antes del cese de su uso. Cuando se usan dosis más altas de sedantes-hipnóticos, la abstinencia abrupta conduce a signos de abstinencia más graves. Las diferencias en la severidad de los síntomas de abstinencia que resultan de sedantes-hipnóticos individuales se relacionan en parte con la semivida, ya que los medicamentos con semividas largas se eliminan con suficiente lentitud como para lograr un retiro gradual con pocos síntomas físicos. El uso de medicamentos con semividas muy cortas para efectos hipnóticos puede conducir a signos de abstinencia, incluso entre dosis. Por ejemplo, se ha informado que el triazolam, una benzodiacepina con una semivida de

aproximadamente 4 horas, causa ansiedad diurna cuando se usa para tratar trastornos del sueño. El cese brusco del zolpidem, el zaleplon o la eszopiclona también puede provocar síntomas de abstinencia, aunque en general de menor intensidad que los observados con las benzodiacepinas.

ANTAGONISTAS DE LA BENZODIACEPINA: FLUMAZENIL

El flumazenil es uno de varios derivados de la 1,4-benzodiacepina, con una alta afinidad por el sitio de unión de benzodiacepinas en el receptor $GABA_A$, que actúan como antagonistas competitivos. Bloquea muchas de las acciones de las benzodiacepinas, el zolpidem, el zaleplon y la eszopiclona, pero no antagoniza los efectos en el SNC de otros hipnóticos sedantes como el etanol, los opioides, o anestésicos generales. El flumazenil está aprobado para su uso en la reversión de los efectos depresores del SNC de la sobredosis de benzodiacepinas, y para acelerar la recuperación después del uso de estos fármacos en procedimientos anestésicos y de diagnóstico. Aunque el medicamento revierte los efectos sedantes de las benzodiacepinas, el antagonismo de la depresión respiratoria inducida por las benzodiacepinas es menos predecible. Cuando se administra por vía intravenosa, el flumazenil actúa de manera acelerada, pero tiene una semivida corta (0.7-1.3 horas), debido a la rápida depuración hepática. Como todas las benzodiacepinas tienen una duración de acción más larga que el flumazenil, es común que la sedación recurra, requiriéndose la administración repetida del antagonista.

Los efectos adversos de flumazenil incluyen agitación, confusión, mareos y náuseas. El flumazenil puede causar un síndrome de abstinencia grave, precipitado en pacientes que han desarrollado dependencia fisiológica a las benzodiacepinas. En pacientes que han ingerido benzodiacepinas con antidepresivos tricíclicos, las convulsiones y las arritmias cardiacas pueden seguir a la administración del flumazenil.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS SEDANTES-HIPNÓTICOS

TRATAMIENTO DE LOS ESTADOS DE ANSIEDAD

Las respuestas psicológicas, conductuales y fisiológicas que caracterizan la ansiedad pueden tomar muchas formas. Es típico que la conciencia psíquica de la ansiedad se acompañe de una mayor vigilancia, tensión motora e hiperactividad autonómica. La ansiedad a menudo es secundaria a estados de enfermedad orgánica, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, cáncer, etc., que requieren una terapia específica. Otra clase de estados secundarios de ansiedad (ansiedad situacional) es el resultado de circunstancias que pueden tener que tratarse sólo una o varias veces, incluida la anticipación de procedimientos médicos o dentales aterradores, y enfermedades familiares u otro evento estresante. Aunque la ansiedad situacional tiende a ser autolimitante, el uso de sedantes-hipnóticos a corto plazo puede ser apropiado para su tratamiento, y el de ciertos estados de ansiedad asociados a la enfermedad. De manera similar, el uso de un sedante-hipnótico como premedicación antes de la cirugía, o algún procedimiento médico desagradable, es racional y adecuado (cuadro 22-2).

La ansiedad excesiva o irrazonable sobre las circunstancias de la vida (trastorno de ansiedad generalizada GAD, *generalized anxiety disorder*), los trastornos de pánico, y la agorafobia, también son susceptibles de terapia farmacológica, a veces junto con la psicoterapia.

CUADRO 22-2 Usos clínicos de los sedantes-hipnóticos

Para el alivio de la ansiedad
Para el insomnio
Para la sedación y la amnesia antes y durante los procedimientos médicos y quirúrgicos
Para el tratamiento de la epilepsia y los estados convulsivos
Como un componente de la anestesia equilibrada (administración intravenosa)
Para controlar el etanol u otros estados de abstinencia sedantes-hipnóticos
Para la relajación muscular en trastornos neuromusculares específicos
Como ayudas de diagnóstico o para el tratamiento en psiquiatría

Las benzodiacepinas continúan siendo utilizadas de manera amplia para el manejo de estados de ansiedad aguda, y para el control rápido de ataques de pánico. También se usan, aunque con menos frecuencia, en el tratamiento a largo plazo de los GAD y los trastornos de pánico. Los síntomas de ansiedad se pueden aliviar con muchas benzodiacepinas, pero no siempre es fácil demostrar la superioridad de un medicamento sobre otro. El alprazolam se ha utilizado en el tratamiento de trastornos de pánico y agorafobia, y parece ser más selectivo en estas afecciones que otras benzodiacepinas. La elección de las benzodiacepinas para la ansiedad se basa en varios principios farmacológicos sólidos: 1) un inicio de acción rápido; 2) un índice terapéutico relativamente alto (véase "Medicamento B" en la figura 22-1), más la disponibilidad del flumazenil para el tratamiento de una sobredosis; 3) un bajo riesgo de interacciones medicamentosas basado en la inducción de enzimas hepáticas, y 4) efectos mínimos sobre las funciones cardiovasculares o autonómicas.

Las desventajas de las benzodiacepinas incluyen el riesgo de dependencia, depresión de las funciones del SNC y efectos amnésicos. Además, las benzodiacepinas ejercen una depresión aditiva del SNC cuando se administran con otros medicamentos, incluido el etanol. El paciente debe ser advertido de esta posibilidad, para evitar el deterioro de la ejecución de cualquier tarea que requiera atención mental y coordinación motora. En el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizados y ciertas fobias, los antidepresivos más recientes, incluidos los inhibidores selectivos de la re-

Antagonistas del receptor de orexina: medicamentos que posibilitan el sueño

Las orexinas A y B son péptidos que se encuentran en neuronas hipotalámicas específicas, que participan en el control de la vigilia y permanecen silentes durante el sueño. Los niveles de orexina aumentan en el día y disminuyen en la noche. La pérdida de neuronas de orexina está asociada con la narcolepsia, un trastorno caracterizado por somnolencia diurna y cataplexia. Los estudios en animales muestran que los antagonistas del receptor de orexina tienen efectos que facilitan el sueño. Esto ha impulsado el desarrollo de una nueva clase de fármacos hipnóticos, antagonistas de la orexina, que incluyen los fármacos **almorexant** y **suvorexant**, el último agente aprobado por la FDA.

captación de serotonina (SSRIs, *selective serotonin reuptake inhibitors*), y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), ahora se consideran por muchas autoridades como medicamentos de primera elección (véase capítulo 30). Sin embargo, estos agentes tienen un inicio de acción lento y, por tanto, una efectividad mínima en estados de ansiedad aguda.

Los sedantes-hipnóticos se deben usar con la adecuada precaución para minimizar los efectos adversos. Se debe prescribir una dosis que no perjudique la función mental, o las funciones motoras durante las horas de vigilia. Algunos pacientes pueden tolerar mejor el medicamento si la mayor parte de la dosis diaria se administra a la hora de acostarse, con dosis más pequeñas durante el día. Las prescripciones deben ser por periodos cortos, ya que hay poca justificación para la terapia a largo plazo (definida como el uso de dosis terapéuticas durante 2 meses o más). El médico debe hacer un esfuerzo para evaluar la eficacia de la terapia a partir de las respuestas subjetivas del paciente. Se deben evitar las combinaciones de agentes ansiolíticos, y las personas que toman sedantes deben ser advertidas sobre el consumo de alcohol, y el uso concurrente de medicamentos de venta libre que contienen medicamentos antihistamínicos o anticolinérgicos (véase capítulo 63).

TRATAMIENTO DE PROBLEMAS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño son comunes y, a menudo, son el resultado de un tratamiento inadecuado de afecciones médicas subyacentes o enfermedades psiquiátricas. El verdadero insomnio primario es raro. Las terapias no farmacológicas útiles para los problemas del sueño incluyen una dieta y ejercicio adecuados, evitar los estimulantes antes de ir a la cama, asegurar un ambiente confortable para dormir, y acostarse a una hora regular todas las noches. Sin embargo, en algunos casos, el paciente necesitará, y se le debe administrar, un sedante-hipnótico por un periodo limitado. Cabe señalar que la interrupción abrupta de muchos medicamentos de esta clase puede conducir al insomnio de rebote.

Las benzodiacepinas pueden causar una disminución dosis-dependiente tanto en el sueño REM como en el de onda lenta, aunque en menor medida que los barbitúricos. Los hipnóticos más nuevos, el zolpidem, el zaleplon y la eszopiclona, tienen menos probabilidades que las benzodiacepinas de cambiar los patrones de sueño. Sin embargo, se sabe tan poco sobre el impacto clínico de estos efectos, que las afirmaciones sobre la deseabilidad de un fármaco particular en función de sus efectos sobre la arquitectura del sueño tienen un significado más teórico que práctico. Los criterios clínicos de eficacia para aliviar un problema particular de sueño son más útiles. El fármaco seleccionado debe proporcionar un sueño de inicio bastante rápido (disminución de la latencia del sueño) y duración suficiente, con efectos mínimos de "resaca" como somnolencia, disforia y depresión mental o motora al día siguiente. Se siguen utilizando fármacos más antiguos como el hidrato de cloral, el secobarbital y el pentobarbital, pero por lo general se prefieren las benzodiacepinas, el zolpidem, el zaleplon o la eszopiclona. La sedación diurna es más común con las benzodiacepinas, que tienen velocidades de eliminación lentas (p. ej., el lorazepam) y aquellas que se biotransforman en metabolitos activos (p. ej., el flurazepam, el quazepam). Si las benzodiacepinas se usan todas las noches, se puede producir tolerancia, lo que puede provocar aumentos de la dosis por parte del paciente para producir el efecto deseado. En cierto grado, la amnesia anterógrada ocurre con todas las benzodiacepinas utilizadas para hipnosis.

CUADRO 22-3 Dosis de medicamentos usadas comúnmente para sedación e hipnosis

Sedación		Hipnosis	
Medicamento	**Dosificación**	**Medicamento**	**Dosificación (a la hora de acostarse)**
Alprazolam	0.25-0.5 mg 2-3 veces al día	Hidrato de cloral	500-1 000 mg
Buspirona	5-10 mg 2-3 veces al día	Estazolam	0.5-2 mg
Clordiazepóxido	10-20 mg 2-3 veces al día	Eszopiclona	1-3 mg
Clorazepato	5-7.5 mg dos veces al día	Lorazepam	2-4 mg
Diazepam	5 mg dos veces al día	Quazepam	7.5-15 mg
Halazepam	20-40 mg 3-4 veces al día	Secobarbital	100-200 mg
Lorazepam	1-2 mg una o dos veces al día	Suvorexant	10 mg
Oxazepam	15-30 mg 3-4 veces al día	Tasimelteon	10 mg
Fenobarbital	15-30 mg 2-3 veces al día	Temazepam	7.5-30 mg
		Triazolam	0.125-0.5 mg
		Zaleplon	5-20 mg
		Zolpidem	2.5-10 mg

La eszopiclona, el zaleplon y el zolpidem tienen eficacias similares a las de las benzodiacepinas hipnóticas en el tratamiento de los trastornos del sueño. Las características clínicas favorables del zolpidem y los otros hipnóticos más nuevos incluyen el inicio rápido de la actividad, y una depresión psicomotriz moderada con pocos efectos amnésicos al día siguiente. El zolpidem, uno de los fármacos hipnóticos recetados con más frecuencia en Estados Unidos, está disponible en una formulación de liberación bifásica que proporciona niveles sostenidos de medicamentos para el mantenimiento del sueño. El zaleplon actúa rápidamente, y debido a su corta semivida, el fármaco parece tener valor en el tratamiento de pacientes que se despiertan temprano en el ciclo del sueño. En las dosis recomendadas, el zaleplon y la eszopiclona (a pesar de una semivida relativamente larga) parecen causar menos amnesia o somnolencia al día siguiente que el zolpidem o las benzodiacepinas.

El suvorexant está aprobado por la FDA para el tratamiento del insomnio, tanto al inicio como en el mantenimiento del sueño. El efecto adverso más común del suvorexant es la somnolencia al día siguiente.

Los medicamentos de esta clase comúnmente utilizados para la sedación y la hipnosis se enumeran en el cuadro 22-3 junto con las dosis recomendadas. *Nota:* La falla del insomnio para remitir después de 7-10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica o médica primaria que se debe evaluar. El uso prolongado de hipnóticos es una práctica médica irracional y peligrosa.

OTROS USOS TERAPÉUTICOS

El cuadro 22-2 resume varios otros usos clínicos importantes de los medicamentos en la clase sedante-hipnótica. Los medicamentos utilizados en el tratamiento de los trastornos convulsivos y como agentes intravenosos en la anestesia se analiza en capítulos 24 y 25.

Para sedantes y posibles efectos amnésicos durante procedimientos médicos o quirúrgicos, como endoscopia y broncoscopia, así como para la premedicación previa a la anestesia, se prefieren las formulaciones orales de fármacos de acción más corta.

Los fármacos de acción prolongada como el clordiazepóxido y el diazepam y, en menor medida, el fenobarbital, se administran en dosis progresivamente decrecientes a los pacientes durante la retirada de la dependencia fisiológica del etanol u otros sedantes-hipnóticos. El lorazepam parenteral se usa para suprimir los síntomas de *delirium tremens*.

El meprobamato y las benzodiacepinas se han usado con frecuencia como relajantes musculares centrales, aunque faltan pruebas de eficacia general sin una sedación acompañante. Una posible excepción es el diazepam, que tiene efectos relajantes útiles en la espasticidad del músculo esquelético de origen central (véase capítulo 27).

Los usos psiquiátricos de las benzodiacepinas, diferentes al tratamiento de los estados de ansiedad, incluyen el tratamiento inicial de la manía y el control de estados de hiperexcitabilidad inducidos por fármacos (p. ej., intoxicación con la fenciclidina). Los sedantes-hipnóticos también se usan en ocasiones como ayuda diagnóstica en neurología y psiquiatría.

TOXICOLOGÍA CLÍNICA DE SEDANTES-HIPNÓTICOS

Acciones tóxicas directas

Muchos de los efectos adversos comunes de los sedantes-hipnóticos son el resultado de la depresión del SNC relacionada con la dosificación. Dosis relativamente bajas pueden provocar somnolencia, raciocinio alterado y disminución de las habilidades motoras, a veces con un impacto significativo en la capacidad para conducir, el desempeño laboral y las relaciones personales. Conducir bajo los efectos del sueño, y otras conductas de sonambulismo sin memoria del evento, se han producido con los sedantes-hipnóticos utilizados en los trastornos del sueño, lo que llevó a la FDA en 2007 a emitir advertencias sobre este peligro potencial. Las benzodiacepinas pueden causar una amnesia anterógrada significativa relacionada con la dosis; pueden afectar de forma significativa la capacidad de aprender nueva información, en particular la que involucra procesos cognitivos exigentes, mientras que la recuperación de la información previamente aprendida se mantiene intacta. Este efecto se utiliza para procedimientos clínicos incómodos, por ejemplo, endoscopia, porque el paciente puede cooperar durante el procedimiento pero a la vez es amnésico al respecto. El uso criminal de las benzodiacepinas en los casos de "violación en una cita" se basa en sus efectos amnésicos dependientes de la dosis. Los efectos de resaca no son infrecuentes después del uso de fármacos hipnóticos con semividas de eliminación largas. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos de los sedantes-hipnóticos, dosis de aproximadamente la mitad de las que se usan en adultos más jóvenes son más seguras y por lo general igual de efectivas. *La causa reversible más común de los estados de confusión en los ancianos es el uso excesivo de sedantes-hipnóticos*. En dosis mayores, la toxicidad se puede presentar como letargo, o un estado de agotamiento o, alternativamente, como síntomas totales equivalentes a los de la intoxicación por etanol. El médico debe conocer la variabilidad entre los pacientes en términos de las dosis que causan efectos adversos. Una mayor sensibilidad a los sedantes-hipnóticos es más común en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria o insuficiencia hepática, y en los pacientes de mayor edad. Los sedantes-hipnóticos pueden exacerbar los problemas respiratorios en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, y en aquellos con apnea del sueño sintomático.

Los sedantes-hipnóticos son los fármacos implicados con mayor frecuencia en sobredosis deliberadas, en parte debido a su disponibilidad general como agentes farmacológicos prescritos con mucha frecuencia. Las benzodiacepinas se consideran medicamentos más seguros a este respecto, ya que tienen curvas de dosis-respuesta más niveladas. Los estudios epidemiológicos sobre la incidencia de muertes relacionadas con los medicamentos respaldan esta suposición general; por ejemplo, en un estudio, 0.3 muertes por millón de comprimidos de diazepam prescritos, *versus* 11.6 muertes por millón de cápsulas de secobarbital. En caso de sobredosis, el alprazolam se supone más tóxico que otras benzodiacepinas. Por supuesto, muchos factores distintos del sedante-hipnótico específico podrían influir en dichos datos, particularmente la presencia de otros depresores del SNC, incluido el etanol. De hecho, los casos más graves de sobredosis de medicamentos, intencionales o accidentales, implican la polifarmacia; y cuando se toman combinaciones de agentes, la seguridad práctica de las benzodiacepinas puede ser menor que lo que implicaría lo anterior.

La dosis letal de cualquier sedante-hipnótico varía con el paciente y las circunstancias (véase capítulo 58). Si el descubrimiento de la ingestión se hace temprano y se inicia un régimen de tratamiento conservador, el resultado raramente es fatal, incluso después de dosis muy altas. Por otro lado, para la mayoría de los sedantes-hipnóticos, con la excepción de las benzodiacepinas y posiblemente los fármacos hipnóticos más recientes, que tienen un mecanismo de acción similar, una dosis tan baja como 10 veces la dosis hipnótica puede ser fatal si el paciente no es descubierto o no busca ayuda a tiempo. En caso de toxicidad severa, la depresión respiratoria de las acciones centrales del fármaco se puede complicar por la aspiración de los contenidos gástricos en un paciente desatendido, una posibilidad incluso más probable si el etanol está presente. La depresión cardiovascular complica aún más la resucitación exitosa. En tales pacientes, el tratamiento consiste en asegurar una vía aérea permeable, con ventilación mecánica si es necesario, y mantenimiento del volumen plasmático, la perfusión renal y la función cardiaca. El uso de un medicamento inotrópico positivo como la dopamina, que preserva el flujo sanguíneo renal, a veces está indicado. Se puede usar hemodiálisis o hemoperfusión para acelerar la eliminación de algunos de estos medicamentos (véase cuadro 58-2).

El flumazenil revierte las acciones sedantes de las benzodiacepinas y las de la eszopiclona, el zaleplon y el zolpidem, aunque la experiencia con el uso de sobredosis en los hipnóticos más recientes es limitada. Sin embargo, su duración de acción es corta, su antagonismo de la depresión respiratoria es impredecible, y en los usuarios de benzodiacepinas a largo plazo existe un riesgo de precipitación de los síntomas de abstinencia. En consecuencia, el uso de flumazenil en la sobredosis de benzodiacepina sigue siendo controvertido, y *debe* ir acompañado de un control adecuado y el apoyo de la función respiratoria. El uso clínico extenso del triazolam ha llevado a informes de efectos graves en el SNC, que incluyen la desinhibición conductual, delirio, agresión y violencia. Sin

embargo, la desinhibición del comportamiento puede ocurrir con cualquier medicamento sedante-hipnótico, y no parece ser más prevalente con el triazolam que con otras benzodiacepinas. Las reacciones desinhibitorias durante el tratamiento con benzodiacepinas están más claramente asociadas con el uso de dosis muy altas, y el nivel de pretratamiento de la hostilidad del paciente.

Los efectos adversos de los sedantes hipnóticos que no son atribuibles a sus acciones del SNC ocurren con poca frecuencia. Las reacciones de hipersensibilidad, incluidas las erupciones cutáneas, ocurren en ocasiones con la mayoría de los medicamentos de esta clase. Los informes de teratogenicidad que conducen a la deformación fetal después del uso de ciertas benzodiacepinas, han resultado en la asignación por la FDA de benzodiacepinas individuales a la categoría D o X en términos del riesgo de embarazo. La mayoría de los barbitúricos están clasificados por la FDA como categoría D del embarazo. La eszopiclona, el ramelteon, el suvorexant, el zaleplon y el zolpidem son de categoría C, mientras que la buspirona es un medicamento de categoría B en términos de uso durante el embarazo. Debido a que los barbitúricos aumentan la síntesis de porfirina, están *absolutamente contraindicados* en pacientes con antecedentes de porfiria intermitente aguda, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria o porfiria sintomática.

Alteraciones en la respuesta a los medicamentos

En dependencia de la dosis y la duración del uso, la tolerancia se produce en grados variables con respecto a muchos de los efectos farmacológicos de los sedantes-hipnóticos. Sin embargo, no se debe suponer que el grado de tolerancia alcanzado sea idéntico para todos los efectos farmacológicos. Existe evidencia de que el rango de dosis letal no se ve alterado significativamente por el uso a largo plazo de sedantes-hipnóticos. La tolerancia cruzada entre los diferentes sedantes-hipnóticos, incluido el etanol, puede conducir a una respuesta terapéutica insatisfactoria cuando se usan dosis estándares de un fármaco en un paciente con un historial reciente de uso excesivo de estos agentes. Sin embargo, ha habido muy pocos informes de desarrollo de tolerancia cuando se usaron la eszopiclona, el zolpidem, o el zaleplon, durante menos de 4 semanas.

Con el uso prolongado de los sedantes-hipnóticos, en especial si se aumentan las dosis, puede ocurrir un estado de dependencia fisiológica. Esto se puede desarrollar en un grado no relacionado a cualquier otro grupo de medicamentos, *incluidos los opioides*. La retirada de un sedante-hipnótico puede tener manifestaciones graves y potencialmente mortales. Los síntomas de abstinencia varían desde inquietud, ansiedad, debilidad e hipotensión ortostática, hasta reflejos hiperactivos y convulsiones generalizadas. Los síntomas de abstinencia suelen ser más graves después de la interrupción de los sedantes-hipnóticos con semividas más cortas. Sin embargo, la eszopiclona, el zolpidem y el zaleplon parecen ser excepciones a esto, debido a que los síntomas de abstinencia son mínimos después de la interrupción abrupta de estos agentes más recientes de acción corta. Los síntomas son menos pronunciados con los medicamentos de acción más prolongada, que en parte pueden lograr su propia retirada "gradual" en virtud de su eliminación lenta. La dependencia cruzada, definida como la capacidad de un fármaco para suprimir los síntomas de abstinencia de la interrupción de otro fármaco, es bastante marcada entre los sedantes-hipnóticos. Esto proporciona la justificación de los regímenes terapéuticos en el tratamiento de los estados de abstinencia: los medicamentos de acción más prolongada, como el clordiazepóxido, el diazepam y el fenobarbital, se pueden usar para aliviar los síntomas de abstinencia de los fármacos de acción más breve, incluido el etanol.

Interacciones de medicamentos

Las interacciones medicamentosas más comunes que involucran sedantes-hipnóticos son las interacciones con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, lo que genera efectos aditivos. Estas interacciones tienen cierta utilidad terapéutica, cuando estos medicamentos se usan como adyuvantes en la práctica de la anestesia. Sin embargo, si no se prevé, tales interacciones pueden llevar a graves consecuencias, incluida una mayor depresión con el uso concomitante de muchos otros medicamentos. Los efectos aditivos se pueden predecir con el uso concomitante de bebidas alcohólicas, analgésicos opioides, anticonvulsivos y fenotiazinas. Menos obvio, pero igual de importante, es la mejoría en la depresión del SNC con una variedad de antihistamínicos, antihipertensivos y antidepresivos tricíclicos.

Se han discutido las interacciones que implican cambios en la actividad de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos (véanse también capítulos 4 y 66).

RESUMEN Sedantes-hipnóticos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
BENZODIACEPINAS				
• Alprazolam • Clonazepam • Clorazepato • Clordiazepóxido • Diazepam • Estazolam • Flurazepam • Lorazepam • Midazolam • Oxazepam • Quazepam • Temazepam • Triazolam	Unión a subunidades específicas del receptor $GABA_A$ en las sinapsis neuronales del sistema nervioso central (SNC), que facilitan la frecuencia de apertura del canal de iones cloruro por mediación de GABA • mejorar la hiperpolarización de la membrana	Efectos depresores dependientes de la dosis en el SNC, incluida la sedación y el alivio de la ansiedad • amnesia • hipnosis • anestesia • coma y • depresión respiratoria	Estados de ansiedad aguda • ataques de pánico • trastorno de ansiedad generalizada • insomnio y otros trastornos del sueño • relajación del músculo esquelético • anestesia (adjuvante) • trastornos convulsivos	Semivida de 2-40 h (clorazepato más tiempo) • actividad oral • metabolismo hepático: algunos metabolitos activos • *Toxicidad:* extensiones de los efectos depresores del SNC • responsabilidad de dependencia • *Interacciones:* depresión aditiva del SNC con etanol y muchos otros medicamentos

RESUMEN Sedantes-hipnóticos (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANTAGONISTA DE LA BENZODIACEPINA				
• Flumazenil	Antagonista en sitios de unión de benzodiacepina en el receptor $GABA_A$	Bloquea las acciones de las benzodiacepinas y el zolpidem, pero no de otros medicamentos sedantes-hipnóticos	Manejo de la sobredosis de benzodiacepinas	IV, corta semivida *Toxicidad:* agitación, confusión • posibles síntomas de abstinencia en la dependencia de las benzodiacepinas
BARBITÚRICOS				
• Amobarbital • Butabarbital • Fenobarbital • Mefobarbital • Pentobarbital • Secobarbital	Se une a subunidades específicas del receptor $GABA_A$ en las sinapsis neuronales del SNC, lo que facilita la duración de la apertura del canal de iones cloruro del GABA • mejora la hiperpolarización de la membrana	Efectos depresores dependientes de la dosis en el SNC, incluida la sedación y el alivio de la ansiedad • amnesia • hipnosis • anestesia • coma y depresión respiratoria • una relación dosis-respuesta más pronunciada que las benzodiacepinas	Anestesia (tiopental) • insomnio (secobarbital) • trastornos convulsivos (fenobarbital)	Semivida de 4-60 h (fenobarbital más largo) • actividad oral • metabolismo hepático-fenobarbital 20% eliminación renal • *Toxicidad:* extensiones de los efectos depresores del SNC • responsabilidad de dependencia > benzodiacepinas • *Interacciones:* depresión aditiva del SNC con etanol y muchos otros medicamentos • inducción de enzimas metabolizantes de fármacos hepáticos
HIPNÓTICOS RECIENTES				
• Eszopiclona • Zaleplon • Zolpidem	Enlazan selectivamente a un subgrupo de receptores $GABA_A$, actuando como las benzodiacepinas para mejorar la hiperpolarización de la membrana	Inicio rápido de la hipnosis con pocos efectos amnésicos o un día después de la depresión psicomotora o la somnolencia	Trastornos del sueño, en especial aquellos caracterizados por dificultad para conciliar el sueño	Actividad oral • corta semivida • sustratos CYP • *Toxicidad:* extensiones de los efectos depresores del SNC • responsabilidad de dependencia • *Interacciones:* depresión aditiva del SNC con etanol y muchos otros medicamentos
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE MELATONINA				
• Ramelteon	Activa los receptores MT_1 y MT_2 en núcleos supraquiasmáticos en el SNC	Inicio rápido del sueño con insomnio de rebote mínimo o síntomas de abstinencia	Trastornos del sueño, en especial aquellos caracterizados por dificultad para conciliar el sueño • no es una sustancia controlada	Actividad oral • forma metabolito activo a través de CYP1A2 • *Toxicidad:* mareos • fatiga • cambios endocrinos • *Interacciones:* la fluvoxamina inhibe el metabolismo.
• *Tasimelteon: agonista oralmente activo MT_1 y MT_2, aprobado recientemente para el trastorno del sueño que no es de 24 horas*				
ANTAGONISTA DE OREXINA				
• Suvorexant	Bloquea la unión de orexinas, neuropéptidos que promueven la vigilia	Promueve el inicio y la duración del sueño	Trastornos del sueño, en especial aquellos caracterizados por dificultad para conciliar el sueño	El metabolismo de CYP450 es inhibido por fluconazol, verapamilo y jugo de toronja • somnolencia al día siguiente y deterioro en la conducción
AGONISTA DEL RECEPTOR 5-HT				
• Buspirona	Mecanismo incierto: agonista parcial en los receptores 5-HT, pero también es posible la afinidad por los receptores D_2	Inicio lento de efectos ansiolíticos (1-2 semanas) • deterioro psicomotor mínimo sin depresión aditiva del SNC con fármacos sedantes-hipnóticos	Estados de ansiedad generalizada	Actividad oral • forma metabolito activo • corta semivida • *Toxicidad:* taquicardia • Parestesias • malestar gastrointestinal • *Interacciones:* inductores e inhibidores de CYP3A4

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
BENZODIACEPINAS	
Alprazolam	Genérico, Xanax
Clonazepam	Genérico, Tranxene
Clorazepato	Genérico, Klonopin
Clordiazepóxido	Genérico, Librium
Diazepam	Genérico, Valium
Estazolam	Genérico, ProSom
Flurazepam	Genérico, Dalmane
Lorazepam	Genérico, Ativan
Midazolam	Genérico, Versed
Oxazepam	Genérico, Serax
Quazepam	Genérico, Doral
Temazepam	Genérico, Restoril
Triazolam	Genérico, Halcion
ANTAGONISTA DE BENZODIACEPINA	
Flumazenil	Genérico, Romazicon
BARBITÚRICOS	
Amobarbital	Amytal
Fenobarbital	Genérico, Luminal Sodium
Mefobarbital	Mebaral (retirado)
Pentobarbital	Genérico, Nembutal Sodium
Secobarbital	Genérico, Seconal
MEDICAMENTOS VARIOS	
Buspirona	Genérico, BuSpar
Eszopiclona	Lunesta
Hidrato de cloral	Genérico, Aquachloral Supprettes
Hidroxizina	Genérico, Atarax, Vistaril
Meprobamato	Genérico, Equanil, Miltown
Paraldehído	Genérico
Ramelteon	Rozerem
Suvorexant	Belsomra
Tasimelteon	Hetlioz
Zaleplon	Sonata
Zolpidem	Genérico, Ambien, Ambien-CR

REFERENCIAS

Ancoli-Israel S, *et al*. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep Med* 2005;6:107.

Bateson AN. The benzodiazepine site of the GABA A receptor: An old target with new potential? *Sleep Med* 2004;5(Suppl 1):S9.

Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: Potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 5):7.

Clayton T, *et al*. An updated unified pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on gamma-aminobutyric acid(a) receptors: Correlation with comparative models. *Curr Med Chem* 2007;14:2755.

Cloos JM, Ferreira V. Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:90.

Da Settimo F, *et al*. GABA A/Bz receptor subtypes as targets for selective drugs. *Curr Med Chem* 2007;14:2680.

Davidson JR, *et al*. A psychopharmacological treatment algorithm for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:3.

Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives: Zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:227.

Drugs for Insomnia. *Treatment Guidelines* 2012;10:57.

Dubey AK, *et al*. Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother* 2015;6:118.

Erman M, *et al*. An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2006;7:17.

Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 2002;111:231.

Hanson SM, Czajkowski C. Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA(A) receptor. *J Neurosci* 2008;28:3490.

Hesse LM, *et al*. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs* 2003;17:513.

Jacobson LH, *et al*. Suvorexant for the treatment of insomnia. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2014;7:711.

Kato K, *et al*. Neurochemical properties of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 2005;48:301.

Kralic JE, *et al*. GABA(A) receptor alpha-1 subunit deletion alters receptor subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem. *Neuropharmacology* 2002;43:685.

Krystal AD. The changing perspective of chronic insomnia management. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 8):20.

Lader M, Tylee A, Donoghue J, *et al*. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009;23:2319.

McKernan RM, *et al*. Anxiolytic-like action of diazepam: Which GABA(A) receptor subtype is involved? *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:402.

Morairty SR, *et al*. The hypocretin/orexin antagonist almorexant promotes sleep without impairment of performance in rats. *Front Neurosci* 2014;8:3.

Neubauer DN. New directions in the pharmacologic treatment of insomnia. *Primary Psychiatry* 2006;13:51.

Rapaport MJ, *et al*. Benzodiazepine use and driving: A meta analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:663.

Rosenberg R, *et al*. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med* 2005;6:15.

Sanger DJ. The pharmacology and mechanism of action of new generation, non benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs* 2004;18(Suppl 1):9.

Silber MH. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005;353:803.

Walsh JK. Pharmacologic management of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 16):41.

Winkelman JW. Insomnia disorder. *N Engl J Med* 2015;373:1437.

Wurtman R. Ramelteon: A novel treatment for the treatment of insomnia. *Expert Rev Neurother* 2006;6:957.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Como se describió en este capítulo, los factores no farmacológico son muy importantes en el manejo de los problemas de sueño: dieta apropiada (y rechazo de algún bocado a la hora de acostarse), ejercicio, y lugar y tiempo regulares para dormir. Evitar los estimulantes es muy importante, y se debería reducir el gran consumo de cola dietética relatado por la paciente, sobre todo en la última mitad del día. Si los problemas persisten después de que estas medidas se ponen en práctica, uno de los hipnóticos más nuevos (la eszopiclona, el zaleplon o el zolpidem) se puede probar con una base a corto plazo.

CAPÍTULO

23 Los alcoholes

Anthony J. Trevor, PhD*

CASO DE ESTUDIO

Un estudiante de 19 años, en su primer año de la universidad, comenzó a beber alcohol a las 8:30 p.m. durante un evento iniciático para novatos en su nueva fraternidad. Entre las 8:30 p.m. y aproximadamente la medianoche, él y varios otros candidatos consumieron cerveza y una botella de whisky, y luego él consumió la mayor parte de una botella de ron a insistencia de compañeros de años superiores. El joven se quejó de sentir náuseas, se acostó en un sofá y comenzó a perder la conciencia. Dos estudiantes de años superiores lo llevaron a un dormitorio, lo colocaron boca abajo y le pusieron un cesto de basura cerca. Aproximadamente 10 minutos más tarde, el estudiante de primer año fue encontrado inconsciente y cubierto de vómito. Hubo un retraso en el tratamiento porque los compañeros de años superiores llamaron a la policía universitaria en lugar de llamar al 911. Después de que la llamada se transfiriera al 911, los técnicos médicos de emergencia llegaron rápidamente y descubrieron que el joven no respiraba y que se había ahogado con su propio vómito. Fue llevado de urgencia al hospital, donde permaneció en coma durante 2 días antes de ser declarado muerto. La concentración de alcohol en sangre del paciente poco después de llegar al hospital fue de 510 mg/dL. ¿Cuál fue la causa de la muerte de este paciente? Si hubiera recibido atención médica antes, ¿qué tratamiento podría haber evitado su muerte?

El alcohol, principalmente en forma de alcohol etílico (etanol), ha ocupado un lugar importante en la historia de la humanidad durante al menos 8 000 años. En la sociedad occidental la cerveza y el vino fueron una parte principal de la dieta básica en la vida cotidiana hasta el siglo XIX. Estas bebidas alcohólicas relativamente diluidas se preferían por encima del agua, la cual se conocía —mucho antes del descubrimiento de los microbios— estaba asociada con enfermedades agudas y crónicas. De modo parcial esterilizado por el proceso de fermentación y el contenido de alcohol, las bebidas alcohólicas aportaban calorías y algunos nutrientes, y servían como fuente principal para la ingesta diaria de líquidos. A medida que se introdujeron sistemas de saneamiento y purificación de agua mejorados en la década de 1 800, la cerveza y el vino se convirtieron en componentes menos importantes de la dieta humana, y el consumo de bebidas alcohólicas, incluidas las preparaciones destiladas con mayores concentraciones de alcohol, se desplazaron hacia su papel actual en muchas sociedades como una forma de recreación social aceptable.

Hoy en día, el alcohol es consumido de manera amplia. Al igual que otras drogas sedantes e hipnóticas, el alcohol en cantidades bajas a moderadas alivia la ansiedad y fomenta una sensación de bienestar o incluso euforia. Sin embargo, el alcohol es también la droga que más se consume en el mundo y es la causa de grandes costos médicos y sociales. En Estados Unidos, aproximadamente 75% de la población adulta toma alcohol con regularidad. La mayoría de esta población bebedora puede disfrutar de los efectos placenteros del alcohol sin permitir que su consumo se convierta en un riesgo para la salud. Sin embargo, entre 8-10% de la población general en Estados Unidos tiene un **trastorno por consumo de alcohol**. Las personas que consumen alcohol en situaciones peligrosas (p. ej., beben mientras conducen o combinan alcohol con otros medicamentos) o continúan bebiendo alcohol a pesar de las consecuencias adversas relacionadas de forma directa con dicho consumo sufren de **abuso del alcohol** (véase también capítulo 32). Las personas con **dependencia del alcohol** tienen características de abuso del alcohol y adicionalmente exhiben dependencia física del alcohol (tolerancia al alcohol y signos y síntomas en el momento de abstinencia). También demuestran incapacidad para controlar su consumo de alcohol, y dedican mucho tiempo a obtenerlo e ingerirlo, o a recuperarse de sus efectos. Los trastornos del consumo de alcohol son complejos, con determinantes tanto genéticos como ambientales.

Los costos sociales y médicos del abuso del alcohol son asombrosos. Se estima que más de 600 000 visitas a la unidad de emergencias, y un aproximado de 85 000 muertes anuales en Estados Unidos, se deben al consumo de alcohol. Una vez en el hospital, las

* El autor agradece a Susan B. Masters. PhD, autora anterior de este capítulo, por su contribución.

personas con alcoholismo crónico por lo general tienen peores resultados. Además, decenas de miles de niños nacen cada año con defectos morfológicos y funcionales resultantes de la exposición prenatal al etanol. A pesar de la inversión de muchos recursos y de abundante investigación básica, el alcoholismo sigue siendo una enfermedad crónica común que es difícil de tratar.

El etanol y muchos otros alcoholes con efectos tóxicos potenciales se usan como combustibles y en la industria, algunos en cantidades enormes. Además del etanol, las intoxicaciones con el metanol y el etilenglicol ocurren con una frecuencia suficiente como para justificar su análisis en este capítulo.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DEL ETANOL

Farmacocinética

El etanol es una pequeña molécula soluble en agua, que se absorbe rápido del tracto gastrointestinal. Después de la ingestión de alcohol en ayunas, las concentraciones máximas de alcohol en sangre se alcanzan en 30 minutos. La presencia de comida en el estómago retrasa la absorción al desacelerar el vaciado gástrico. La distribución es rápida, con niveles en los tejidos que se aproximan a la concentración en sangre. El volumen de distribución de etanol se aproxima al agua corporal total (0.5-0.7 L/kg). Después de una dosis oral equivalente de alcohol, las mujeres tienen una concentración máxima más alta que los hombres, en parte porque las mujeres tienen un contenido de agua corporal total más bajo, y en parte debido a las diferencias en el metabolismo de primer paso. En el sistema nervioso central (SNC, *central nervous system*), la concentración de etanol aumenta de manera rápida, ya que el cerebro recibe una gran proporción del flujo sanguíneo total y el etanol cruza con facilidad las membranas biológicas.

Más de 90% del alcohol consumido se oxida en el hígado; gran parte del resto se excreta a través de los pulmones y en la orina. La excreción de una proporción pequeña pero constante de alcohol en los pulmones se puede cuantificar con pruebas de alcohol en el aliento que sirven de base para una definición legal de "manejar bajo influencia" (DUI, *driving under the influence*) en muchos países. En la mayoría de los estados de Estados Unidos, el nivel de alcohol para conducir bajo influencia se establece en 80 mg/dL (0.08%). En niveles de etanol por lo general alcanzados en sangre, la tasa de oxidación sigue una cinética de orden cero; es decir, es independiente del tiempo y la concentración de la droga. El adulto típico puede metabolizar 7-10 g (150-220 mmol) de alcohol por hora, el equivalente de aproximadamente un "trago" [10 oz (300 mL) de cerveza, 3.5 oz (105 mL) de vino, o 1 oz (30 mL) espíritus destilados a prueba de 80]. Un producto comercial ("Palcohol"), aprobado en Estados Unidos en 2015, consiste en un polvo para mezclar que forma una bebida contentiva de 10% de etanol (con un aproximado equivalente al vino).

Se han identificado dos vías principales para el metabolismo de alcohol a acetaldehído (figura 23-1). El acetaldehído se oxida a acetato por un tercer proceso metabólico.

A. Vía de la alcohol deshidrogenasa

La vía primaria para el metabolismo del alcohol implica la alcohol deshidrogenasa (ADH, *alcohol dehydrogenase*), una familia de enzimas citosólicas que catalizan la conversión de alcohol en acetaldehído (figura 23-1, izquierda). Estas enzimas se localizan principalmente en el hígado, pero pequeñas cantidades se encuentran en

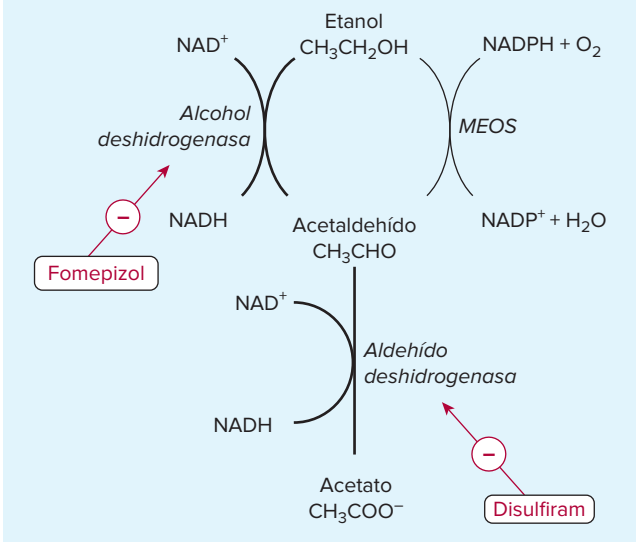


FIGURA 23-1 Metabolismo del etanol por el alcohol deshidrogenasa y por el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS, *microsomal ethanol-oxidizing system*). El alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa son inhibidas por el fomepizol y el disulfiram, respectivamente. NAD^+ (*nicotinamide adenine dinucleotide*): dinucleótido nicotinamida adenina; NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*): dinucleótido fosfato nicotinamida adenina.

otros órganos como el cerebro y el estómago. Existe una variación genética considerable en las enzimas ADH que afecta la tasa de metabolismo del etanol y también parece alterar la vulnerabilidad a los trastornos por abuso de alcohol. Por ejemplo, se ha encontrado que un alelo ADH (el alelo *ADH1B**2), el cual está asociado con la conversión rápida de etanol en acetaldehído, es protector contra la dependencia del alcohol en varias poblaciones étnicas, en especial en los asiáticos orientales.

Parte del metabolismo del etanol por ADH ocurre en el estómago en los hombres, pero una cantidad menor se produce en las mujeres, que parecen tener niveles más bajos de la enzima gástrica. Esta diferencia en el metabolismo gástrico del alcohol en las mujeres tal vez contribuye a las diferencias relacionadas con el sexo en las concentraciones de alcohol en la sangre indicadas con anterioridad.

Durante la conversión de etanol en acetaldehído por ADH, el ion hidrógeno se transfiere desde el etanol al cofactor dinucleótido nicotinamida adenina (NAD^+) para formar NADH. Como resultado neto, la oxidación del alcohol genera un exceso de equivalentes reductores en el hígado, principalmente como NADH. El exceso de producción de NADH parece contribuir a los trastornos metabólicos que acompañan al alcoholismo crónico, y tanto a la acidosis láctica como a la hipoglucemia que con frecuencia acompañan la intoxicación alcohólica aguda.

B. Sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS)

Este sistema enzimático, también conocido como sistema de función mixta oxidasa, usa NADPH como cofactor en el metabolismo del etanol (figura 23-1, derecha), y consiste principalmente en el citocromo P450 2E1, 1A2 y 3A4 (véase capítulo 4).

Durante el consumo crónico de alcohol se induce la actividad MEOS. Como resultado, el consumo crónico de alcohol produce

un aumento significativo no sólo en el metabolismo del etanol sino también en la eliminación de otros fármacos eliminados por el citocromo P450 que constituye el sistema MEOS, y en la generación de subproductos tóxicos resultantes de las reacciones del citocromo P450 (toxinas, radicales libres, H_2O_2).

C. Metabolismo de acetaldehído

Gran parte del acetaldehído formado a partir del alcohol se oxida en el hígado en una reacción catalizada por la aldehído deshidrogenasa (ALDH, *aldehyde dehydrogenase*) mitocondrial dependiente de NAD. El producto de esta reacción es el acetato (figura 23-1), que puede metabolizarse luego en CO^2 y agua, o utilizarse para formar acetil-CoA.

La oxidación del acetaldehído es inhibida por el **disulfiram**, un fármaco que se ha utilizado para impedir el consumo de alcohol en pacientes con dependencia. Cuando se consume etanol en presencia de disulfiram, el acetaldehído se acumula y provoca una reacción desagradable de enrojecimiento facial, náuseas, vómitos, mareos y dolor de cabeza. Varias otras drogas (p. ej., el metronidazol, el cefotetan, el trimetoprim) inhiben la ALDH y se ha afirmado que provocan una reacción tipo disulfiram si se combinan con etanol.

Algunas personas, principalmente de origen asiático oriental, tienen deficiencia genética en la actividad de la forma mitocondrial de ALDH, que está codificada por el gen *ALDH2*. Cuando estas personas beben alcohol, desarrollan altas concentraciones de acetaldehído en sangre y experimentan una reacción nociva similar a la observada ante la combinación de disulfiram y etanol. Esta forma de actividad reducida de ALDH protege fuertemente contra los trastornos por consumo de alcohol.

Farmacodinámica del consumo agudo de etanol

A. Sistema nervioso central

El sistema nervioso central se ve muy afectado por el consumo agudo de alcohol. El alcohol causa sedación, alivio de la ansiedad y, en concentraciones más altas, dificultad para hablar, ataxia, problemas de juicio y comportamiento desinhibido, una condición que por lo general se llama intoxicación o embriaguez (cuadro 23-1). Estos efectos en el SNC son más marcados a medida que aumenta el nivel de sangre, porque la tolerancia aguda a los efectos del alcohol se produce algunas unas horas después de beber. Para los bebedores crónicos que son tolerantes a los efectos del alcohol, se necesitan concentraciones más altas para provocar dichos efectos en el SNC. Por ejemplo, un individuo con alcoholismo crónico puede parecer sobrio o ligeramente intoxicado con una concentración de alcohol en la sangre de 300-400 mg/dL (0.30-0.40%), mientras que este nivel se asocia con una intoxicación marcada, o incluso con coma, en un paciente no tolerante. La propensión a dosis moderadas de alcohol tiene profundos efectos para inhibir la atención y las habilidades de procesamiento de la información, así como las habilidades motoras requeridas para el manejo de los vehículos de motor. Aproximadamente 30-40% de todos los accidentes de tránsito con consecuencias fatales en Estados Unidos involucran al menos a una persona con niveles de alcohol en sangre cercanos o por encima del nivel legal de intoxicación, y la conducción en estado de ebriedad es la principal causa de muerte en adultos jóvenes.

CUADRO 23-1 Concentración de alcohol en sangre (BAC, *blood alcohol concentration*) y efectos clínicos en individuos no tolerantes

BAC (mg/dL)[1]	Efecto clínico
50-100	Sedación, "alta" subjetividad, y tiempos de reacción más lentos
100-200	Dificultad de la función motora, dificultad para hablar, ataxia
200-300	Emesis, estupor
300-400	Coma
>400	Depresión respiratoria, muerte

[1] En muchas partes de Estados Unidos, un nivel en sangre por encima de 80-100 mg/dL para adultos, o de 5-20 mg/dL para personas menores de 21 años, es suficiente para ser condenado por conducir "bajo influencia".

Al igual que otras drogas sedantes e hipnóticas, el alcohol es un depresor del SNC. En concentraciones sanguíneas altas, induce coma, depresión respiratoria y muerte.

El etanol afecta un gran número de proteínas de membrana que participan en las vías de señalización, incluidos los receptores de neurotransmisores para aminas, aminoácidos, opioides y neuropéptidos; enzimas como Na^+/K^+-ATPasa, adenilil ciclasa, fosfolipasa C específica fosfoinositida; un transportador de nucleósidos y canales iónicos. Se ha centrado mucha atención en los efectos del alcohol sobre la neurotransmisión por el glutamato y el ácido γ-aminobutírico (GABA), principales neurotransmisores excitadores e inhibidores del SNC. La exposición aguda al etanol potencia la acción de GABA en los receptores $GABA_A$, lo que es consistente con la capacidad de los miméticos de GABA para intensificar muchos de los efectos agudos del alcohol y de los antagonistas de $GABA_A$ para atenuar algunas de las acciones del etanol. El etanol inhibe la capacidad del glutamato para abrir el canal de cationes asociado con el subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) de los receptores de glutamato. El receptor NMDA está implicado en muchos aspectos de la función cognitiva, incluidos el aprendizaje y la memoria. Los "apagones" —periodos de pérdida de memoria que ocurren con altos niveles de alcohol— pueden ser el resultado de la inhibición de la activación del receptor NMDA. Los experimentos que utilizan enfoques genéticos modernos eventualmente arrojarán una definición más precisa de los objetivos directos e indirectos del etanol. En los últimos años, experimentos con cepas mutantes de ratones, gusanos y moscas han reforzado la importancia de los blancos previamente identificados, y han ayudado a reconocer nuevos candidatos, incluido un canal de potasio regulado por calcio y dependiente de voltaje que puede ser uno de los objetivos directos del etanol (véase recuadro: "¿Qué pueden decirnos sobre el alcohol los gusanos, las moscas y los ratones borrachos?").

B. Corazón

Se ha observado una depresión significativa de la contractilidad del miocardio en individuos que consumen cantidades moderadas de alcohol, o sea, a una concentración en sangre superior a 100 mg/dL.

C. Músculo liso

El etanol es un vasodilatador, con una probabilidad de resultado tanto de los efectos sobre el SNC (depresión del centro vasomotor) como de la relajación directa del músculo liso causada por su metabolito, el acetaldehído. En casos de sobredosis grave, la hipotermia causada por vasodilatación puede estar marcada en ambientes fríos. La evidencia preliminar indica que la flibanserina aumenta los efectos hipotensores del etanol y puede causar hipotensión ortostática grave y síncope (véase capítulo 16). El etanol también rela-

ja el útero y antes de la introducción de relajantes uterinos más efectivos y seguros (p. ej., antagonistas del canal de calcio) se usó por vía intravenosa para la supresión del trabajo de parto prematuro.

Consecuencias del consumo crónico de alcohol

El consumo crónico de alcohol afecta de forma profunda la función de varios órganos vitales, en particular el hígado y los sistemas nervioso, gastrointestinal, cardiovascular e inmunológico. Como el etanol tiene baja potencia, requiere concentraciones miles de veces más altas que otras drogas mal empleadas (p. ej., la cocaína, los opiáceos, las anfetaminas) para producir sus efectos tóxicos. Como resultado, el etanol se consume en cantidades que son por lo inusual grandes para una droga farmacológicamente activa. El daño tisular causado por la ingestión crónica de alcohol resulta de una combinación de los efectos directos del etanol y el acetaldehído, y las consecuencias metabólicas del procesamiento de una carga pesada de una sustancia metabólicamente activa. Los mecanismos específicos implicados en el daño tisular incluyen el aumento del estrés oxidativo, acompañado por agotamiento del glutatión, daño a las mitocondrias, desregulación del factor de crecimiento y potenciación de lesión inducida por citocinas.

El consumo crónico de grandes cantidades de alcohol se asocia con un mayor riesgo de muerte. Las muertes relacionadas con el consumo de alcohol son causadas por enfermedad hepática, cáncer, accidentes y suicidio.

A. Hígado y tracto gastrointestinal

La enfermedad hepática es la complicación médica más común derivada del abuso del alcohol; se estima que entre 15-30% de los grandes bebedores crónicos eventualmente desarrollan enfermedad hepática grave. El hígado graso alcohólico, una condición reversible, puede progresar a hepatitis alcohólica y finalmente a cirrosis e insuficiencia hepática. En Estados Unidos el abuso crónico del alcohol es la principal causa de cirrosis hepática y de la necesidad de transplante hepático. El riesgo de desarrollar enfermedad hepática está relacionado tanto con la cantidad promedio de consumo diario como con la duración del abuso del alcohol. Las mujeres parecen ser más susceptibles a la hepatotoxicidad del alcohol que los hombres. La infección concurrente con el virus de la hepatitis B o C aumenta el riesgo de enfermedad hepática grave. La cirrosis contribuye a una presión arterial portal elevada, y várices venosas esofágicas y gástricas. Estas várices pueden romperse y traer como resultado un sangrado masivo.

¿Qué pueden decirnos sobre el alcohol los gusanos, las moscas y los ratones borrachos?

Para una droga como el etanol, que exhibe baja potencia y especificidad, y modifica comportamientos complejos, los roles precisos de sus muchos blancos directos e indirectos son difíciles de definir. Los investigadores de etanol están empleando cada vez más enfoques genéticos para completar la experimentación neurobiológica estándar. Tres sistemas experimentales de animales para los cuales existen poderosas técnicas genéticas (ratones, moscas y gusanos) han producido resultados intrigantes.

Las cepas de ratones con sensibilidad anormal al etanol se identificaron hace muchos años por los programas de selección y cría. Usando sofisticados mapas genéticos y técnicas de secuenciación, los investigadores han progresado en la identificación de los genes que confieren susceptibilidad al etanol o rasgos de resistencia. Un enfoque más específico es el uso de ratones transgénicos para probar hipótesis sobre genes específicos. Por ejemplo, luego de que experimentos anteriores sugirieron un vínculo entre el neuropéptido cerebral Y (NPY, *neuropeptide Y*) y el etanol, los investigadores utilizaron dos modelos de ratones transgénicos para investigar más a fondo este vínculo. Descubrieron que una cepa de ratones que carece del gen para NPY —NPY ratones *knockout*— consume más etanol que los ratones control, y son menos sensibles a los efectos sedantes del etanol. Como era de esperarse, si el aumento de las concentraciones de NPY en el cerebro hace que los ratones sean más sensibles al etanol, una cepa de ratones que sobreexpresa el NPY bebe menos alcohol que los ratones de control, aunque su consumo total de alimentos y líquidos sea normal. El trabajo con otros ratones *knockout* transgénicos respalda el papel central en las respuestas al etanol de los sistemas de señalización que durante mucho tiempo se creyó estaban envueltos (p. ej., $GABA_A$, el glutamato, la dopamina, los opiáceos y los receptores de serotonina), y ayudó a construir el caso de otros candidatos más nuevos como el NPY y la hormona liberadora de corticotropina, receptores cannabinoides, canales iónicos y proteína cinasa C.

Es fácil imaginar que los ratones tengan respuestas conductuales medibles frente al alcohol, pero los gusanos y las moscas de la fruta son más difíciles de imaginar. En realidad, ambos invertebrados responden al etanol en formas que son paralelas a las respuestas de los mamíferos. Las moscas de la fruta *Drosophila melanogaster* expuestas a vapor de etanol muestran una mayor locomoción a bajas concentraciones, pero a concentraciones más altas se vuelven mal coordinadas, sedadas, y al final quedan inmóviles. Estos comportamientos pueden controlarse mediante sofisticados métodos de seguimiento láser o de video, o con una ingeniosa columna de aire "cromatográfica" que separa las moscas relativamente insensibles de las moscas ebrias, que caen al fondo de la columna. El gusano *Caenorhabditis elegans* exhibe de manera similar una locomoción aumentada a bajas concentraciones de etanol y, en concentraciones más altas, locomoción reducida, sedación y —algo que puede convertirse en una investigación efectiva para gusanos mutantes que son resistentes al etanol— con deficiencia en la puesta de huevos. La ventaja de utilizar moscas y gusanos como modelos genéticos para la investigación del etanol es su neuroanatomía relativamente simple, las técnicas bien establecidas para su manipulación genética, las bibliotecas extensas con mutantes bien caracterizados, y los códigos genéticos completamente o casi completamente resueltos. Ya se ha acumulado mucha información sobre las proteínas candidatas implicadas con los efectos del etanol en las moscas. En un "elegante" estudio sobre *C. elegans*, los investigadores encontraron evidencia de que un canal de potasio BK activado por voltaje y activado por calcio es un blanco directo del etanol. Este canal, que es activado por el etanol, tiene homólogos cercanos en moscas y vertebrados, y se está acumulando evidencia de que el etanol tiene efectos similares en estos homólogos. Los experimentos genéticos en estos sistemas modelo deberán proporcionar información que ayudará a reducir y centrar la investigación en los complejos e importantes efectos del etanol en los humanos.

La patogénesis de la enfermedad hepática alcohólica es un proceso multifactorial que implica repercusiones metabólicas de la oxidación del etanol en el hígado, la desregulación de la oxidación y síntesis de ácidos grasos, y la activación del sistema inmune innato por una combinación de efectos directos del etanol y sus metabolitos y por endotoxinas bacterianas que acceden al hígado como resultado de cambios inducidos por el etanol en el tracto intestinal. El factor de necrosis tumoral α parece desempeñar un papel fundamental en la progresión de la enfermedad hepática alcohólica y puede ser un objetivo terapéutico fructífero.

Otras porciones del tracto gastrointestinal también pueden lesionarse. La ingestión crónica de alcohol es, con mucho, la causa más común de pancreatitis crónica en el mundo occidental. Además de su efecto tóxico directo sobre las células acinares pancreáticas, el alcohol altera la permeabilidad epitelial pancreática y promueve la formación de tapones de proteínas y cálculos que contienen carbonato de calcio.

Las personas con alcoholismo crónico son propensas a la gastritis y tienen una mayor susceptibilidad a la pérdida de proteínas en sangre y plasma durante el consumo, lo que puede contribuir a la anemia y la malnutrición proteica. El alcohol también lesiona el intestino delgado, lo que provoca diarrea, pérdida de peso y múltiples deficiencias vitamínicas.

La desnutrición por deficiencias dietéticas y deficiencias vitamínicas debidas a la malabsorción es común en el alcoholismo. La malabsorción de vitaminas solubles en agua es especialmente grave.

B. Sistema nervioso

1. *Tolerancia y dependencia:* El consumo de alcohol en altas dosis durante un periodo prolongado trae como resultado tolerancia, y dependencia física y psicológica. La tolerancia a los efectos tóxicos del alcohol es un proceso complejo que involucra cambios poco entendidos en el sistema nervioso, así como los cambios farmacocinéticos descritos con anterioridad. Al igual que con otros fármacos sedantes-hipnóticos, existe un límite para la tolerancia, por lo que sólo se produce un aumento relativamente pequeño de la dosis *letal* con el aumento del consumo de alcohol.

Los bebedores crónicos de alcohol, cuando se ven obligados a reducir o discontinuar su consumo, experimentan un síndrome de abstinencia que indica la existencia de una dependencia física. Los síntomas de la abstinencia del alcohol por lo general consisten en hiperexcitabilidad en casos leves, y convulsiones, psicosis tóxica y **delirium tremens** en casos graves. La dosis, la frecuencia y la duración del consumo de alcohol determinan la intensidad del síndrome de abstinencia. Cuando el consumo ha sido muy alto, la simple reducción de la tasa de consumo puede conducir a signos de abstinencia.

La dependencia psicológica del alcohol se caracteriza por un deseo compulsivo de experimentar los efectos gratificantes del alcohol y, para los bebedores frecuentes, un deseo de evitar las consecuencias negativas de la abstinencia. Las personas que se han recuperado del alcoholismo y se vuelven abstinentes aún experimentan periodos de intenso deseo de consumir alcohol que pueden ser desencadenados por señales ambientales asociadas con el consumo de alcohol en el pasado, como lugares familiares, grupos de personas o eventos.

La base molecular de la tolerancia y la dependencia del alcohol no se conoce con certeza, ni se sabe si los dos fenómenos reflejan efectos opuestos en una vía molecular compartida. La tolerancia puede ser el resultado de la regulación positiva inducida por el etanol de una vía en respuesta a la presencia continua de etanol. La dependencia puede ser consecuencia de la hiperactividad de esa misma ruta después de que el efecto del etanol se disipa y antes de que el sistema tenga tiempo para regresar a un estado normal libre de etanol.

La exposición crónica de animales o células cultivadas al alcohol provoca una multitud de respuestas adaptativas que implica neurotransmisores y sus receptores, canales iónicos y enzimas que participan en las vías de transducción de señales. La regulación ascendente del subtipo NMDA de los receptores de glutamato y de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje puede ser la base de las convulsiones que acompañan al síndrome de abstinencia de alcohol. Se cree que la neurotransmisión GABA desempeña un papel importante en la tolerancia y la abstinencia porque 1) los fármacos hipnóticos sedantes que mejoran la neurotransmisión GABAérgica pueden sustituir al alcohol durante la abstinencia alcohólica, y 2) hay evidencia de una regulación negativa de las respuestas mediadas por $GABA_A$ ante exposición crónica al alcohol.

Al igual que otras drogas de abuso, el etanol modula la actividad neuronal de la dopamina en el circuito mesolímbica de recompensa en el cerebro y aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (véase capítulo 32). El alcohol afecta las concentraciones locales de serotonina, opioides y dopamina-neurotransmisores, involucrados en el sistema de recompensa del cerebro. El descubrimiento de que la naltrexona, un antagonista del receptor opioide no selectivo, ayuda a los pacientes que se recuperan del alcoholismo a abstenerse de beber, respalda la idea de que un sistema de recompensa neuroquímico común es compartido por fármacos muy diferentes asociados con la dependencia física y psicológica. También hay pruebas convincentes en modelos animales de que la ingesta de etanol y el comportamiento de búsqueda se reducen por los antagonistas de otro regulador importante del sistema de recompensa cerebral, el receptor cannabinoide CB_1. Otros dos sistemas neuroendocrinos importantes que parecen realizar papeles clave en la modulación de la actividad de búsqueda de etanol en animales de experimentación son el sistema de regulación del apetito (que usa péptidos como la leptina, la grelina y el neuropéptido Y) y el sistema de respuesta al estrés, que es controlado por el factor liberador de corticotropina.

2. *Neurotoxicidad:* El consumo de grandes cantidades de alcohol durante periodos prolongados (por lo general años) a menudo conduce a déficits neurológicos. La anormalidad neurológica más común en el alcoholismo crónico es la lesión simétrica generalizada del nervio periférico, que comienza con parestesias distales de las manos y los pies. Los cambios degenerativos también pueden provocar alteraciones en la locomoción y ataxia. Otras alteraciones neurológicas asociadas con el alcoholismo incluyen la demencia y, de forma rara, la enfermedad desmielinizante.

El **síndrome de Wernicke-Korsakoff** es una entidad relativamente poco común pero importante, que se caracteriza por la parálisis de los músculos externos del ojo, ataxia y un estado confuso que puede progresar a coma y muerte. Se asocia con la deficiencia de la tiamina, pero rara vez se ve en ausencia de alcoholismo. Debido a la importancia de la tiamina en esta afección patológica, y la ausencia de toxicidad asociada con la administración de la tiamina, todos los pacientes con sospecha de síndrome de Wernicke-Korsakoff (incluidos casi todos los pacientes que acuden al servicio de urgencias con alteraciones de la conciencia, convulsiones o ambos)

deben recibir terapia con la tiamina. Con frecuencia, los signos oculares, la ataxia y la confusión mejoran de inmediato con la administración de la tiamina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se quedan con un trastorno crónico e incapacitante de la memoria conocido como psicosis de Korsakoff.

El alcohol también puede afectar la agudeza visual, con un desenfoque indoloro que ocurre durante varias semanas de consumo excesivo de alcohol. Los cambios suelen ser bilaterales y simétricos, y pueden ser seguidos por la degeneración del nervio óptico. La ingestión de sustitutos del etanol como el metanol (véase "Farmacología de otros alcoholes") causa graves alteraciones visuales.

C. Sistema cardiovascular

1. *Cardiomiopatía e insuficiencia cardiaca:* El alcohol ejerce efectos complejos sobre el sistema cardiovascular. El consumo excesivo de alcohol de larga duración se asocia con una miocardiopatía dilatada con hipertrofia ventricular y fibrosis. En animales y humanos el alcohol causa disrupción de la membrana cardiaca, función deprimida de las mitocondrias y el retículo sarcoplásmico, acumulación intracelular de fosfolípidos y ácidos grasos, y regulación positiva de los canales de calcio dependientes de voltaje. Existe evidencia de que los pacientes con miocardiopatía dilatada inducida por el alcohol sufren de manera significativa más que los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, a pesar de que el cese del consumo de alcohol se asocia con una reducción del tamaño cardiaco y una mejor función. El peor pronóstico para los pacientes que continúan bebiendo parece deberse en parte a la interferencia del etanol con los efectos beneficiosos de los bloqueadores β y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, *angiotensin-converting enzyme*).

2. *Arritmias:* El consumo frecuente de alcohol —y en especial el consumo excesivo— se asocian con arritmias tanto auriculares como ventriculares. Los pacientes que sufren el síndrome de abstinencia alcohólica pueden desarrollar arritmias graves capaces de reflejar anomalías del metabolismo de potasio o magnesio, así como una mayor liberación de catecolaminas. Las convulsiones, el síncope y la muerte súbita durante la abstinencia de alcohol pueden deberse a estas arritmias.

3. *Hipertensión:* Se ha establecido de modo firme en los estudios epidemiológicos un vínculo entre el consumo de alcohol más excesivo (más de tres bebidas por día) y la hipertensión. Se estima que el alcohol es responsable de un aproximado de 5% de los casos de hipertensión, independientemente de la obesidad, del consumo de sal, café y del tabaquismo. Una reducción en el consumo de alcohol parece ser efectiva para disminuir la presión arterial en personas hipertensas que también beben mucho; la hipertensión observada en esta población responde a los medicamentos estándar para la presión arterial.

4. *Enfermedad coronaria:* Aunque los efectos nocivos del consumo excesivo de alcohol sobre el sistema cardiovascular están bien establecidos, existe una fuerte evidencia epidemiológica de que el consumo *moderado* de alcohol en realidad *previene* la enfermedad coronaria (CDH, *coronary heart disease*), el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad de la arteria periférica. Este tipo de relación entre la mortalidad y la dosis de un medicamento se denomina relación "en forma de J". Los resultados de estos estudios clínicos están respaldados por la capacidad del etanol para elevar los niveles séricos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) (la forma de colesterol que parece proteger contra la aterosclerosis, véase capítulo 35), por su capacidad de inhibir algunos de los procesos inflamatorios que subyacen a la aterosclerosis, al tiempo que también aumentan la producción del anticoagulante endógeno, activador del plasminógeno tisular (t-PA, *tissue plasminogen activator*, véase capítulo 34), además de la presencia en bebidas alcohólicas (en especial en el vino tinto) de antioxidantes y otras sustancias que pueden proteger contra la aterosclerosis. Estos estudios observacionales son intrigantes, pero no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados que examinen el posible beneficio del consumo moderado de alcohol para la prevención de la CHD.

D. Sangre

El alcohol afecta de forma indirecta la hematopoyesis a través de efectos metabólicos y nutricionales, y también puede inhibir directamente la proliferación de todos los elementos celulares en la médula ósea. El trastorno hematológico más común que se observa en los bebedores crónicos es la anemia leve resultante de la deficiencia de ácido fólico relacionada con el alcohol. La anemia por deficiencia de hierro puede ser el resultado de una hemorragia gastrointestinal. El alcohol también ha sido implicado como causa de varios síndromes hemolíticos, algunos de los cuales se asocian con hiperlipidemia y enfermedad hepática grave.

E. Sistema endocrino y equilibrio electrolítico

El consumo crónico de alcohol tiene efectos importantes sobre el sistema endocrino y sobre el equilibrio de líquidos y electrólitos. Los informes clínicos de ginecomastia y atrofia testicular en alcohólicos con o sin cirrosis sugieren una alteración en el balance hormonal esteroideo.

Las personas con enfermedad hepática crónica pueden tener trastornos del equilibrio de líquidos y electrólitos, como ascitis, edema y efusiones. Las alteraciones del potasio corporal total inducidas por vómitos y diarrea, así como el aldosteronismo secundario grave, pueden contribuir a la debilidad muscular y pueden empeorar con la terapia diurética. Los trastornos metabólicos causados por el metabolismo de grandes cantidades de etanol pueden provocar hipoglucemia, como resultado de alteración de la gluconeogénesis hepática, y cetosis, causada por factores lipolíticos excesivos, en especial el cortisol aumentado y la hormona de crecimiento.

F. Síndrome de alcoholismo fetal

El consumo crónico de alcohol por parte de la madre durante el embarazo se asocia con efectos teratogénicos, y es la principal causa de retraso mental y malformación congénita. Las anomalías que se han caracterizado como síndrome de alcoholismo fetal incluyen 1) retraso del crecimiento intrauterino, 2) microcefalia, 3) mala coordinación, 4) subdesarrollo de la región medio-facial (apariencia de cara aplanada) y 5) anomalías menores en las articulaciones Los casos más graves pueden incluir defectos cardiacos congénitos y retraso mental. Aunque el nivel requerido de ingesta de alcohol para causar déficits neurológicos graves parece bastante alto, el umbral para déficits neurológicos más sutiles es incierto.

Los mecanismos que subyacen a los efectos teratogénicos del etanol son desconocidos. El etanol cruza de manera rápida la placenta y alcanza concentraciones en el feto que son similares a las de la sangre materna. El hígado fetal tiene poca o ninguna activi-

dad de alcohol deshidrogenasa, por lo que el feto depende de las enzimas maternales y placentarias para la eliminación del alcohol.

Las anomalías neuropatológicas observadas en humanos y en modelos animales con síndrome alcohólico fetal indican que el etanol desencadena neurodegeneración apoptótica y también causa una migración aberrante neuronal y glial en el sistema nervioso en desarrollo. En los sistemas de cultivo de tejidos, el etanol provoca una notable reducción en el crecimiento de neuritas.

G. Sistema inmune

Los efectos del alcohol sobre el sistema inmune son complejos; la función inmune en algunos tejidos se inhibe (p. ej., en el pulmón), mientras que la función inmune patológica e hiperactiva en otros tejidos se desencadena (p. ej., en el hígado, en el páncreas). Además, la exposición aguda y crónica al alcohol tiene efectos muy diferentes sobre la función inmune. Los tipos de cambios inmunológicos informados para el pulmón incluyen la supresión de la función de los macrófagos alveolares, la inhibición de la quimiotaxis de los granulocitos, y la reducción en número y función de las células T. En el hígado hay una función mejorada de las células clave del sistema inmune innato (p. ej., células de Kupffer, células estrelladas hepáticas) y una mayor producción de citocinas. Además del daño inflamatorio que el consumo crónico y abundante de alcohol precipita en el hígado y el páncreas, también predispone a infecciones, especialmente en el pulmón, y empeora la morbilidad y aumenta el riesgo de mortalidad de pacientes con neumonía.

H. Mayor riesgo de cáncer

El consumo crónico de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago e hígado. La evidencia también apunta a un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres. No se ha determinado un nivel umbral para el consumo de alcohol en relación con el cáncer. El alcohol en sí mismo no parece ser un carcinógeno en la mayoría de los sistemas de prueba. Sin embargo, su principal metabolito, el acetaldehído, puede dañar el DNA, al igual que las especies de oxígeno reactivo producidas por la actividad aumentada del citocromo P450. Otros factores implicados en el vínculo entre el alcohol y el cáncer incluyen los cambios en el metabolismo del folato y los efectos de crecimiento-promoción de la inflamación crónica.

Interacciones entre el alcohol y los medicamentos

Las interacciones entre el etanol y otros fármacos pueden tener efectos clínicos importantes como resultado de alteraciones en la farmacocinética o farmacodinámica del segundo medicamento.

Las interacciones farmacocinéticas más comunes entre el alcohol y los fármacos provienen del aumento inducido por el alcohol de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como se describe en capítulo 4. Por tanto, la ingesta prolongada de alcohol sin dañar el hígado puede mejorar la biotransformación metabólica de otros medicamentos. La inducción mediada por etanol de las enzimas hepáticas del citocromo P450 es en particular importante con respecto al acetaminofén. El consumo crónico de tres o más bebidas diarias aumenta el riesgo de toxicidad hepática debido a niveles tóxicos, o incluso altos, de acetaminofeno como resultado de una mayor conversión de acetaminofeno mediada por P450 a metabolitos hepatotóxicos reactivos (consúltese figura 4-5). Las regulaciones actuales de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) requieren que los productos de venta libre que contengan acetaminofeno muestren una advertencia sobre la relación entre el consumo de etanol y la hepatotoxicidad inducida por el acetaminofeno.

Por el contrario, el consumo *agudo* de alcohol puede inhibir el metabolismo de otros fármacos debido a la disminución de la actividad enzimática o la disminución del flujo sanguíneo hepático. Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y los sedantes hipnóticos son los medicamentos más importantes que interactúan con el alcohol a través de este mecanismo farmacocinético.

Las interacciones farmacodinámicas también son de gran importancia clínica. La depresión aditiva del SNC que se produce cuando el alcohol se combina con otros depresores del SNC, en particular los sedantes-hipnóticos, es la más importante. El alcohol también potencia los efectos farmacológicos de muchos fármacos no sedantes, incluidos los vasodilatadores y los hipoglucemiantes orales.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DEL ETANOL

El alcohol es la causa más prevenible de morbilidad y mortalidad que todas las otras drogas combinadas a excepción del tabaco. Los estudios epidemiológicos indican que para los hombres menores de 65 años, el riesgo aumenta con el consumo de más de cuatro tragos en un solo día, o más de 14 tragos por semana como promedio; para las mujeres y los hombres mayores de 65 años, el riesgo aumenta con el consumo de más de tres tragos en un solo día o siete por semana. La búsqueda de factores etiológicos específicos, o la identificación de variables predisponentes significativas para el abuso del alcohol, ha llevado a resultados decepcionantes. El tipo de personalidad, las tensiones graves de la vida, los trastornos psiquiátricos y los modelos de conducta de los padres no son predictores confiables para el abuso del alcohol. Aunque los factores ambientales claramente desempeñan un papel, la evidencia sugiere que hay una gran contribución genética al desarrollo del alcoholismo. No es de extrañar que los polimorfismos en la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa que conducen a una mayor acumulación de aldehído y al rubor facial asociado, a náuseas y a hipotensión, parecen proteger contra el alcoholismo. Mucha de la atención de los experimentos de mapeo genético se ha centrado en las proteínas de señalización de membrana que se sabe están afectadas por el etanol, y en los constituyentes proteicos de las vías de recompensa en el cerebro. Los polimorfismos asociados con una insensibilidad relativa al alcohol y, presumiblemente, un mayor riesgo de abuso del alcohol, se han identificado en genes que codifican una subunidad α del receptor $GABA_A$, un receptor muscarínico M_2, un transportador de la serotonina, la adenilil ciclasa, y un canal de potasio. El vínculo entre un polimorfismo en un gen receptor de opioides y una respuesta atenuada a la naltrexona aumenta la posibilidad de una farmacoterapia guiada por genotipos para la dependencia del alcohol.

MANEJO DE LA INTOXICACIÓN AGUDA CON ALCOHOL

Las personas no tolerantes que consumen alcohol en grandes cantidades desarrollan los efectos típicos de una sobredosis aguda sedante-hipnótica, junto con los efectos cardiovasculares descritos previamente (vasodilatación, taquicardia) y la irritación gastrointestinal. Como la tolerancia no es absoluta, incluso las personas con dependencia crónica del alcohol pueden intoxicarse con gravedad si se consume suficiente alcohol.

Los objetivos más importantes en el tratamiento de la intoxicación alcohólica aguda son prevenir la depresión respiratoria grave y la aspiración de vómitos. Incluso con niveles muy altos de etanol en sangre, la supervivencia es probable siempre que los sistemas respiratorio y cardiovascular puedan ser apoyados. La concentración promedio de alcohol en sangre en casos fatales es superior a 400 mg/dL; sin embargo, la dosis letal de alcohol varía debido a los diversos grados de tolerancia.

Los desequilibrios electrolíticos a menudo necesitan ser corregidos, y las alteraciones metabólicas pueden requerir el tratamiento de la hipoglucemia y la cetoacidosis mediante la administración de **glucosa**. La **tiamina** se administra para proteger contra el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Los pacientes que están deshidratados y que vomitan también deben recibir soluciones electrolíticas. Si el vómito es severo, se pueden requerir grandes cantidades de potasio siempre que la función renal sea normal.

MANEJO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA DEL ALCOHOL

La interrupción abrupta del consumo de alcohol en un individuo con dependencia conduce a un síndrome característico de agitación motora, ansiedad, insomnio y reducción del umbral convulsivo. La gravedad del síndrome suele ser proporcional al grado y duración del abuso de alcohol. Sin embargo, esto puede modificarse en gran medida con el uso de otros sedantes y factores asociados (p. ej., diabetes, lesiones). En su forma más leve, el síndrome de abstinencia alcohólica produce aumento del pulso y la presión arterial, temblor, ansiedad e insomnio apenas 6-8 horas después de que se interrumpe el consumo de alcohol (figura 23-2). Estos efectos por lo general disminuyen en 1-2 días, aunque algunos, como la ansiedad y los trastornos del sueño, se pueden ver a niveles decrecientes durante varios meses. En algunos pacientes se producen reacciones agudas más graves, con crisis de abstinencia o alucinaciones alcohólicas durante los primeros 1-5 días. La abstinencia de alcohol es una de las causas más comunes de convulsiones en adultos. Varios días después, los individuos pueden desarrollar el síndrome de *delirium tremens*, que se caracteriza por delirio, agitación, inestabilidad del sistema nervioso autónomo, fiebre baja y diaforesis.

El principal objetivo de la terapia farmacológica en el periodo de abstinencia del alcohol es la prevención de las convulsiones, el delirio y las arritmias. El equilibrio de potasio, magnesio y fosfato debe restablecerse tan rápido como sea compatible con la función renal. La terapia con la tiamina se inicia en todos los casos. Las personas en abstinencia leve de alcohol no necesitan ninguna otra asistencia farmacológica.

El tratamiento farmacológico específico para la desintoxicación en casos más graves implica dos principios básicos: sustituir el alcohol por un sedante hipnótico de acción prolongada, y luego reducir de manera gradual ("disminuir") la dosis del fármaco de acción prolongada. Debido a su amplio margen de seguridad, se prefieren las benzodiacepinas. Las benzodiacepinas de acción prolongada, que incluyen el **clordiazepóxido** y el **diazepam**, tienen la ventaja de requerir una dosificación menos frecuente. Dado que sus metabolitos farmacológicamente activos se eliminan despacio, los fármacos de acción prolongada proporcionan un efecto de disminución gradual. Una desventaja de los medicamentos de acción prolongada es que ellos y sus metabolitos activos pueden acumularse, en especial en pacientes con función hepática comprometida. Las drogas de acción más corta, como el **lorazepam** y el **oxazepam**, se convierten muy rápido en metabolitos inactivos solubles en agua que no se acumulan, y por esta razón los fármacos de acción corta son especialmente útiles en pacientes alcohólicos con enfermedad hepática. Las benzodiacepinas pueden administrarse por vía oral en casos leves o moderados, o por vía parenteral en pacientes con reacciones de abstinencia más graves.

Después de que el síndrome de abstinencia del alcohol ha sido tratado de forma aguda, los medicamentos hipnóticos sedantes deben reducirse lentamente durante varias semanas. La desintoxicación completa no se logra con sólo unos días de abstinencia de alcohol. Se pueden necesitar varios meses para restaurar la función normal del sistema nervioso, en especial el sueño.

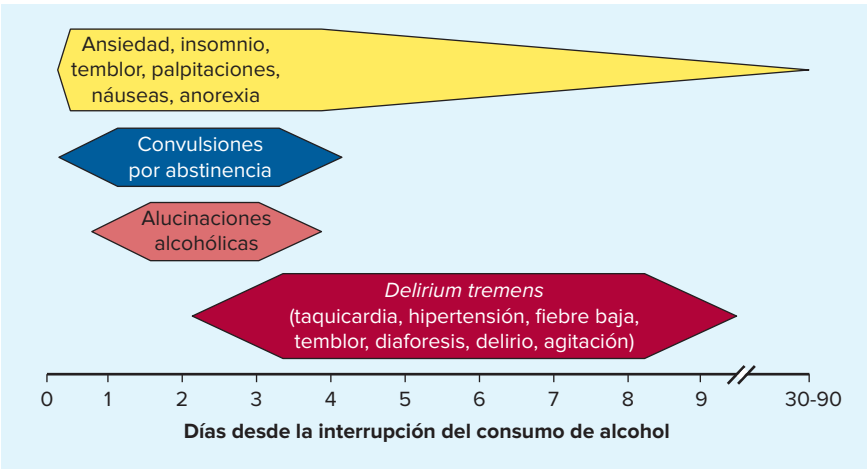

Ansiedad, insomnio, temblor, palpitaciones, náuseas, anorexia
Convulsiones por abstinencia
Alucinaciones alcohólicas
Delirium tremens (taquicardia, hipertensión, fiebre baja, temblor, diaforesis, delirio, agitación)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 30-90
Días desde la interrupción del consumo de alcohol

FIGURA 23-2 Curso de tiempo de los eventos durante el síndrome de abstinencia del alcohol. Los signos y síntomas que se manifiestan más temprano son ansiedad, insomnio, temblor, palpitaciones, náuseas y anorexia, así como también (en los síndromes graves) alucinaciones y convulsiones. El *delirium tremens* por lo general se desarrolla entre 48-72 horas después de la interrupción del consumo de alcohol. Los primeros síntomas (ansiedad, insomnio, etc.) pueden persistir, en una forma más leve, durante varios meses después de la interrupción del consumo.

TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO

Después de la desintoxicación, la terapia psicosocial en programas de rehabilitación tanto intensiva interna como ambulatoria sirve como tratamiento primario para la dependencia del alcohol. Otros problemas psiquiátricos, mayormente trastornos depresivos o de ansiedad, coexisten a menudo con el alcoholismo y, si no se tratan, pueden contribuir a la tendencia de los alcohólicos desintoxicados a recaer. El tratamiento de estos trastornos asociados mediante asesoramiento y medicamentos puede ayudar a disminuir la tasa de recaídas en pacientes alcohólicos.

Tres fármacos —el disulfiram, la naltrexona y el acamprosato— cuentan con la aprobación de la FDA para el tratamiento coadyuvante contra la dependencia del alcohol.

Naltrexona

La naltrexona, un antagonista opioide de acción relativamente prolongada, bloquea los receptores μ-opioides (véase capítulo 31). Solo y en combinación con asesoramiento conductual, la naltrexona ha demostrado en varios ensayos a corto plazo (de 12 a 16 semanas) controlados con placebo, reducir la tasa de recaídas a la dependencia al alcohol o a beber, y reducir el ansia por el alcohol, en especial en pacientes con altas tasas de adherencia a la naltrexona. Este fármaco está aprobado por la FDA para el tratamiento de la dependencia del alcohol. El nalmefene, otro antagonista de los opioides, parece tener efectos similares sobre el trastorno por consumo de alcohol, pero aún no ha sido aprobado por la FDA para esta indicación.

La naltrexona por lo general se toma una vez al día, en una dosis oral de 50 mg, para el tratamiento del alcoholismo. Una formulación de liberación prolongada administrada como inyección intramuscular una vez cada 4 semanas también es efectiva. El fármaco puede causar toxicidad hepática dependiendo de la dosis, y debe usarse con precaución en pacientes con evidencia de anormalidades en la actividad de la aminotransferasa sérica. La combinación de la naltrexona y disulfiram debe evitarse, ya que ambas drogas son hepatotoxinas potenciales. La administración de naltrexona a pacientes que dependen físicamente de los opioides precipita un síndrome de abstinencia aguda, por lo que los pacientes deben estar libres de opioides antes de iniciar la terapia con naltrexona. Este fármaco también bloquea los efectos analgésicos terapéuticos de las dosis habituales de opioides.

Acamprosato

El acamprosato se ha utilizado en Europa durante varios años para tratar la dependencia del alcohol y está aprobado para este uso por la FDA. Al igual que el etanol, el acamprosato tiene muchos efectos moleculares, incluidas las acciones sobre receptores GABA, el glutamato, los serotoninérgicos, los noradrenérgicos y los dopaminérgicos. Tal vez sus acciones mejor caracterizadas sean como un antagonista débil del receptor NMDA y un activador del receptor $GABA_A$. En ensayos clínicos europeos, el acamprosato redujo las tasas de recaída a corto y largo plazos (más de 6 meses) cuando se combinó con psicoterapia. Sin embargo, en un gran ensayo estadounidense que comparó el acamprosato con la naltrexona, y con el tratamiento combinado con el acamprosato y la naltrexona (el estudio COMBINE), el acamprosato solo o en combinación con la naltrexona no mostró un efecto estadístico significativo.

El acamprosato se administra en una o dos tabletas de 333 mg con recubrimiento entérico tres veces al día. No se absorbe bien y la comida reduce aún más su absorción. El acamprosato se distribuye ampliamente y se elimina por vía renal. No parece participar en las interacciones medicamentosas. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y erupción cutánea. No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Disulfiram

El disulfiram actúa inhibiendo la aldehído deshidrogenasa. El alcohol se metaboliza como de costumbre, pero el acetaldehído se acumula. Por tanto, el disulfiram causa incomodidad extrema en pacientes que ingieren bebidas alcohólicas. El disulfiram solo tiene poco efecto; sin embargo, si algunos minutos después de que una persona tome disulfiram bebe también alcohol, se produce enrojecimiento, dolor de cabeza punzante, náuseas, vómitos, sudoración, hipotensión y confusión. Los efectos pueden durar 30 minutos en casos leves o varias horas en casos severos. Debido a que la adherencia al tratamiento con disulfiram es baja, y debido a que la evidencia de los ensayos clínicos para su efectividad es débil, este fármaco ya no se usa comúnmente.

El disulfiram se absorbe rápido y completamente del tracto gastrointestinal; sin embargo, se requiere un periodo de 12 horas para su acción completa. Su eliminación es lenta y su acción puede persistir durante varios días después de la última dosis. La droga inhibe el metabolismo de muchos otros agentes terapéuticos, incluidos la fenitoína, anticoagulantes orales y la isoniazida. No debe administrarse con medicamentos que contengan alcohol, incluidas las medicinas sin prescripción médica, como las que se enumeran en el cuadro 63-3. El disulfiram puede causar pequeños aumentos en las transaminasas hepáticas. Su seguridad durante el embarazo no ha sido demostrada.

Otros medicamentos

Varios otros fármacos han demostrado eficacia para mantener la abstinencia y reducir las ansias en el alcoholismo crónico, aunque ninguno cuenta todavía con la aprobación de la FDA para este uso. Dichos medicamentos incluyen agentes anticonvulsivos (el topiramato, la gabapentina y el valproato, véase capítulo 24); y el baclofeno, un antagonista del receptor GABA utilizado como espasmolítico (véase capítulo 27). Los estudios sobre la vareniclina (véase capítulo 7) indican que este fármaco agonista nicotínico puede reducir el consumo excesivo de alcohol en ratones. Los ensayos clínicos con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs, *selective serotonin reuptake inhibitors*, véase capítulo 30) y el ondansetrón, un antagonista de $5\text{-}HT_3$ (véase capítulo 62) arrojaron resultados negativos en general, pero sugirieron que estos agentes pueden tener beneficios en ciertos subgrupos de pacientes. Con base en la evidencia de los sistemas modelo, se están realizando esfuerzos para explorar agentes que modulen los receptores CB_1 de cannabinoides, los receptores de factores liberadores de la corticotropina, y los sistemas receptores de GABA, así como otros posibles blancos. Se ha demostrado que el rimonabant, un antagonista del receptor CB_1, suprime los comportamientos relacionados con el alcohol en modelos animales y se está probando en ensayos clínicos de alcoholismo.

FARMACOLOGÍA DE OTROS ALCOHOLES

Otros alcoholes relacionados con el etanol tienen amplias aplicaciones como disolventes industriales y en ocasiones causan envenenamiento grave. De estos, el **metanol** y el **etilenglicol** son dos de

las causas más comunes de intoxicación. El **alcohol isopropílico** (el isopropanol, el alcohol de fricción) es otro alcohol que a veces se ingiere cuando no hay etanol disponible. Produce coma e irritación gastrointestinal, náuseas y vómitos, pero por lo general no se asocia con lesión retiniana o renal.

METANOL

El metanol (el alcohol metílico, el alcohol de madera) se usa ampliamente en la producción industrial de compuestos orgánicos sintéticos y como componente de muchos solventes comerciales. En el hogar, el metanol se encuentra con mayor frecuencia en forma de "combustible enlatado" o en productos para el lavado de parabrisas. Los envenenamientos ocurren por ingestión accidental de productos que contienen metanol, o cuando se ingiere erróneamente como un sustituto del etanol.

El metanol puede ser absorbido a través de la piel o del tracto respiratorio o gastrointestinal, y luego se distribuye en el agua del cuerpo. El principal mecanismo de eliminación de metanol en humanos es por oxidación a formaldehído, ácido fórmico y CO_2 (figura 23-3).

Las especies animales muestran una gran variabilidad en las dosis letales promedio del metanol. La susceptibilidad especial de los seres humanos a la toxicidad del metanol se debe a su metabolismo a formiato y formaldehído, y no al metanol mismo. Dado que la conversión de metanol a sus metabolitos tóxicos es relativamente lenta, a menudo hay un retraso de 6-30 horas antes de la aparición de una toxicidad grave.

Los hallazgos físicos en el envenenamiento temprano por metanol son por lo general inespecíficos, como embriaguez y gastritis, y posiblemente una brecha osmolar elevada (véase capítulo 58). En casos graves, el olor del formaldehído puede estar presente en la respiración o en la orina. Después de un retraso, el síntoma más característico en el envenenamiento por metanol —la alteración visual— ocurre junto con la acidosis metabólica con anión gap elevado. La alteración visual frecuentemente se describe semejante a "como estar en una tormenta de nieve", y puede progresar a ceguera. Los cambios en la retina a veces se pueden detectar en el examen, pero generalmente son tardíos. El desarrollo de bradicardia, coma prolongado, convulsiones y acidosis resistente, implica un mal pronóstico. La causa de muerte en casos fatales es el cese repentino de la respiración. Una concentración sérica de metanol superior a 20 mg/dL justifica el tratamiento, y una concentración superior a 50 mg/dL se considera lo suficientemente grave como para requerir hemodiálisis. Los niveles de formiato en suero son una mejor indicación de la patología clínica, pero no están ampliamente disponibles.

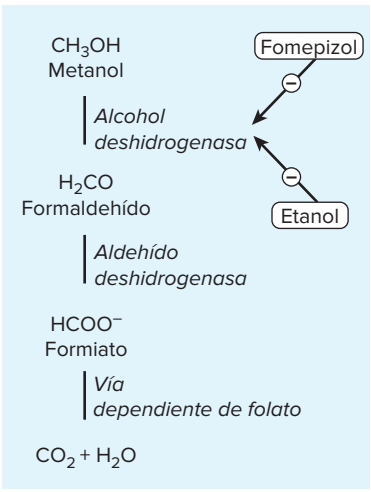


FIGURA 23-3 El metanol se convierte en los metabolitos tóxicos formaldehído y formiato por la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa. Al inhibir la alcohol deshidrogenasa, el fomepizol y el etanol reducen la formación de metabolitos tóxicos.

El primer tratamiento para la intoxicación por metanol, como en todas las situaciones críticas de envenenamiento, es el apoyo a la respiración. Hay tres modalidades específicas de tratamiento para el envenenamiento por metanol severo: supresión del metabolismo por alcohol deshidrogenasa a productos tóxicos, hemodiálisis para mejorar la eliminación de metanol y sus productos tóxicos, y alcalinización para contrarrestar la acidosis metabólica.

La enzima principalmente responsable de la oxidación del metanol en el hígado es la alcohol deshidrogenasa (figura 23-3). El **fomepizol**, un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa, está aprobado para el tratamiento del envenenamiento por metanol y etilenglicol. Se administra por vía intravenosa en una dosis de carga de 15 mg/kg, seguida de 10 mg/kg cada 12 horas durante 48 horas, y luego 15 mg/kg cada 12 horas desde ese momento hasta que el nivel de metanol en suero caiga por debajo de 20-30 mg/dL. El aumento de la dosis después de las 48 horas se basa en la evidencia de que el fomepizol induce rápidamente su propio metabolismo por el sistema del citocromo P450. Los pacientes sometidos a hemodiálisis reciben el fomepizol con mayor frecuencia (6 horas después de la dosis de carga y cada 4 horas a partir de ese momento). El fomepizol parece ser seguro durante el corto tiempo que se administra para el tratamiento del envenenamiento con metanol o etilenglicol. Los efectos adversos más comunes son ardor en el sitio de la infusión, dolor de cabeza, náuseas y mareos. El etanol intravenoso es una alternativa al fomepizol. Tiene una afinidad más alta que el metanol por la alcohol deshidrogenasa; por tanto, la saturación de la enzima con etanol reduce la producción de formiato. El etanol se usa por vía intravenosa como tratamiento para el envenenamiento por el metanol y el etilenglicol. Las características dependientes de la dosis del metabolismo del etanol y la variabilidad del metabolismo del etanol requieren un monitoreo frecuente de los niveles de etanol en sangre para garantizar una concentración de alcohol adecuada.

En casos de intoxicación grave, la hemodiálisis (analizada en capítulo 58) puede usarse para eliminar de la sangre tanto al metanol como al formiato. Comúnmente se toman otras dos medidas. Debido a la acidosis metabólica profunda en el envenenamiento por el metanol, a menudo es necesario el tratamiento con el bicarbonato. Dado que los sistemas dependientes del folato son responsables de la oxidación del ácido fórmico a CO_2 en humanos (figura 23-3), el ácido folínico y el ácido fólico se administran a menudo a pacientes envenenados con el metanol, aunque esto nunca se ha probado completamente en estudios clínicos.

ETILENGLICOL

Los alcoholes polihídricos, como etilenglicol (CH_2OHCH_2OH), se usan como intercambiadores de calor, en formulaciones anticongelantes y como disolventes industriales. Los niños pequeños y los animales a veces se sienten atraídos por el sabor dulce del etilenglicol y, en raras ocasiones, se ingiere intencionalmente como un sus-

tituto del etanol o en intentos de suicidio. Aunque el etilenglicol en sí mismo es relativamente inocuo y es eliminado por el riñón, se metaboliza a aldehídos y oxalato tóxicos.

Se producen tres etapas en la sobredosis de etilenglicol. Dentro de las primeras horas después de la ingestión hay una excitación transitoria seguida de depresión del SNC. Después de un retraso de 4 a 12 horas, se desarrolla una acidosis metabólica severa a partir de la acumulación de metabolitos ácidos y lactato. Finalmente, se produce la deposición de cristales de oxalato en los túbulos renales, seguido de insuficiencia renal tardía. La clave para el diagnóstico del envenenamiento por etilenglicol es el reconocimiento de la acidosis metabólica con anión gap elevado, osmolar gap, y los cristales de oxalato en la orina de pacientes sin síntomas visuales.

Al igual que con el envenenamiento por el metanol, el fomepizol temprano es el tratamiento estándar para el envenenamiento con el etilenglicol. El tratamiento intravenoso con el fomepizol se inicia de inmediato, como se describió con anterioridad para la intoxicación por el metanol, y continúa hasta que la concentración sérica de etilenglicol del paciente caiga por debajo del umbral tóxico (20-30 mg/dL). El etanol intravenoso es una alternativa al fomepizol para el envenenamiento con etilenglicol. La hemodiálisis elimina eficazmente el etilenglicol y sus metabolitos tóxicos, y se recomienda para los pacientes con una concentración sérica de etilenglicol por encima de 50 mg/dL, con acidosis metabólica e insuficiencia renal significativas. El fomepizol ha reducido la necesidad de hemodiálisis, especialmente en pacientes con acidosis menos severa y función renal intacta.

RESUMEN Los alcoholes y los fármacos asociados

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción, efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ALCOHOLES			
• Etanol	Múltiples efectos sobre los receptores de neurotransmisores, canales iónicos y vías de señalización	Antídoto en el envenenamiento por metanol y etilenglicol; antiséptico tópico	Metabolismo de orden cero • la duración depende de la dosis • *Toxicidad:* de manera aguda, depresión del sistema nervioso central e insuficiencia respiratoria • de manera crónica, daño a muchos sistemas, incluyendo hígado, páncreas, tracto gastrointestinal y sistemas nerviosos central y periférico • *Interacciones:* induce CYP2E1 • aumento de la conversión de acetaminofeno en metabolito tóxico
• *Metanol: los envenenamientos producen niveles tóxicos de formiato, lo que causa trastornos visuales característicos más coma, convulsiones, acidosis y muerte debido a insuficiencia respiratoria.*			
• *Etilenglicol: el envenenamiento crea aldehídos y oxalato tóxicos, que causan daño renal y acidosis severa*			
FÁRMACOS UTILIZADOS PARA LA ABSTINENCIA AGUDA DE ETANOL			
• Benzodiacepinas (p. ej., clordiazepóxido, diazepam, lorazepam)	Agonistas del receptor BDZ que facilitan la activación mediada por GABA de los receptores $GABA_A$	Prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia aguda de etanol	Véase capítulo 22
Tiamina (vitamina B_1)	Vitamina esencial requerida para la síntesis de la coenzima tiamina pirofosfato	Se administra a pacientes con sospecha de alcoholismo (que presentan intoxicación alcohólica aguda o síndrome de abstinencia alcohólica) para prevenir el síndrome de Wernicke-Korsakoff	Se administra por vía parenteral • *Toxicidad:* ninguna • *Interacciones:* ninguna
FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL ALCOHOLISMO CRÓNICO			
• Naltrexona	Antagonista competitivo no selectivo de los receptores opioides	Reducción del riesgo de recaída en personas con alcoholismo	Disponible como formulación oral o parenteral de acción prolongada • *Toxicidad:* efectos gastrointestinales y toxicidad hepática; precipitará una reacción de abstinencia en individuos físicamente dependientes de opioides y evitará el efecto analgésico de los opioides
• Acamprosato	Pobre comprensión de los efectos de los antagonistas del receptor NMDA y del agonista $GABA_A$	Menor riesgo de recaída en personas con alcoholismo	*Toxicidad:* efectos gastrointestinales y erupción
• Disulfiram	Inhibe la aldehído deshidrogenasa, lo que resulta en la acumulación de aldehído durante la ingestión de etanol	Disuade de beber a personas con dependencia al alcohol; raramente utilizado	*Toxicidad:* poco efecto por sí solo, pero rubor grave y potencialmente peligroso, dolor de cabeza, náuseas, vómitos e hipotensión cuando se combina con etanol

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción, efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
FÁRMACOS UTILIZADOS EN INTOXICACIONES AGUDAS CON METANOL O ETILENGLICOL			
• Fomepizol	Inhibe la alcohol deshidrogenasa, previene la conversión de metanol y etilenglicol a metabolitos tóxicos	Envenenamiento con metanol y etilenglicol	Medicamento huérfano • *Toxicidad:* dolor de cabeza, náuseas, mareos, reacciones alérgicas raras
• *Etanol: mayor afinidad que el metanol o el etilenglicol por la alcohol deshidrogenasa; usado para reducir el metabolismo de metanol y etilenglicol a productos tóxicos*			

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA AGUDA DEL ALCOHOL (VÉASE TAMBIÉN CAPÍTULO 22 PARA OTRAS BENZODIACEPINAS)	
Clordiazepóxido HCl	Genérico, Librium
Diazepam	Genérico, Valium
Lorazepam	Genérico, Ativan
Oxazepam	Genérico, Serax
Tiamina HCl	Genérico

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
FÁRMACOS PARA LA PREVENCIÓN DEL ABUSO DE ALCOHOL	
Acamprosato cálcico	Genérico, Campral
Disulfiram	Genérico, Antabuse
Naltrexona HCl	Genérico, Vivitrol, ReVia
FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ENVENENAMIENTO AGUDO CON METANOL O ETILENGLICOL	
Etanol	Genérico
Fomepizol	Genérico, Antizol

REFERENCIAS

Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359:715.

Anton RF, *et al*. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: The COMBINE study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003.

Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:2216.

Brodie MS, *et al*. Ethanol interactions with calcium-dependent potassium channels. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1625.

Centers for Disease Control and Prevention: Fetal alcohol spectrum disorder. Disponible en: https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/

Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1115.

Chen YC, *et al*. Polymorphism of ethanol-metabolism genes and alcoholism: Correlation of allelic variations with the pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. *Chem Biol Interact* 2009;178:2.

Colombo G, *et al*. The cannabinoid CB1 receptor antagonist, rimonabant, as a promising pharmacotherapy for alcohol dependence: Preclinical evidence. *Mol Neurobiol* 2007;36:102.

Crabbe JC, *et al*. Alcohol-related genes: Contributions from studies with genetically engineered mice. *Addict Biol* 2006;11:195.

Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci* 2007; 81:177.

Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* 2007; 30:5.

Heffernan TM. The impact of excessive alcohol use on prospective memory: A brief review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:36.

Hendricson AW, *et al*. Aberrant synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors underlies ethanol withdrawal hyperexcitability. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:60.

Johnson BA. Pharmacotherapy for alcohol use disorder. In: Saitz R (ed.). UpToDate. Waltham, MA. http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-alcohol-use-disorder.

Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008;75:34.

Jonas DE, *et al*. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311:1889.

Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:499.

Lepik KJ, *et al*. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: A comparison of ethanol and fomepizole. *Ann Emerg Med* 2009;53:439.

Lobo IA, Harris RA. GABA(A) receptors and alcohol. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90:90.

Mann K, *et al*. Acamprosate: Recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1105.

Mayfield RD, Harris RA, Schuckit MA, *et al*. Genetic factors influencing alcohol dependence. *Br J Pharmacol* 2008;154:275.

Mitchell JM. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology* (Berl) 2012;223:299.

National Institutes of Health: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Disponible en: http://www.niaaa.nih.gov/

O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ, *et al*. Alcohol and cardiovascular health: The razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol* 2007:50:1009.

Olson KR, *et al*. (eds.). Poisoning and Drug Overdose. 7a ed. McGraw-Hill; 2017.

Patkar OL, *et al*. The effect of varenicline on binge-like ethanol consumption in mice is β4 nicotinic acetylcholine receptor-independent. *Neurosci Lett* 2016;633:235.

Qiang M, Denny AD, Ticku MK, *et al*. Chronic intermittent ethanol treatment selectively alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit surface expression in cultured cortical neurons. *Mol Pharmacol* 2007;72:95.

Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:599.

Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD001867.

Wolf FW, Heberlein U. Invertebrate models of drug abuse. *J Neurobiol* 2003; 54:161.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este joven exhibió signos y síntomas clásicos de intoxicación alcohólica aguda, que se confirma por la concentración de alcohol en la sangre. No sabemos por el caso si el paciente era tolerante a los efectos del alcohol, pero téngase en cuenta que su concentración de alcohol en sangre estaba en el rango letal para un individuo no tolerante. Probablemente, la muerte se debió al colapso respiratorio y cardiovascular antes del tratamiento médico, complicada por una neumonitis química secundaria a la aspiración de vómito. El tratamiento ante envenenamiento agudo por alcohol incluye cuidados de apoyo estándar a las vías respiratorias, la respiración y la circulación ("ABC", *airway, breathing, and circulation*, véase capítulo 58). Lo que es más importante, la tráquea se intubaría, se retiraría el vómito y se iniciaría la ventilación mecánica. Se obtendría acceso intravenoso y se usaría para administrar dextrosa y tiamina, así como electrólitos y vitaminas. Si una persona joven, previamente sana, recibe atención médica a tiempo, lo más probable es que la atención de apoyo sea altamente efectiva. A medida que el paciente se recupera, es importante estar atento a los signos y síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol. (Para un caso que involucra el alcoholismo crónico y el manejo de la abstinencia, véase Nejad SH, *et al*. Case 39-2012: A 55-year old man with alcoholism, recurrent seizures, and agitation. *N Engl J Med* 2012;367:2428.)

CAPÍTULO

24

Fármacos anticonvulsivos

Roger J. Porter, MD
y Michael A. Rogawski, MD, PhD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 23 años se presenta a la consulta para preguntar sobre sus medicamentos anticonvulsivos. Hace siete años, esta joven, por lo demás sana, tuvo una crisis tónico clónica en casa. Fue llevada con rapidez al servicio de urgencias, momento en el que estaba alerta, pero se quejaba de dolor de cabeza. En la consulta, el neurólogo le indicó levetiracetam, 500 mg dos veces al día. Cuatro días más tarde, la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*) mostró ondas agudas temporales derechas raras. La imagen de la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) fue normal. Un año después de este episodio, el EEG se le repitió y no se modificó, y el levetiracetam se aumentó gradualmente a 1 000 mg dos veces al día. La paciente no tuvo efectos adversos significativos con esta dosis. A los 21 años tuvo una segunda crisis tónico clónica mientras estaba en la universidad; una conversación posterior con su compañera de habitación de entonces reveló un historial de dos episodios recientes de 1-2 minutos de alteración de la conciencia con chasquidos en los labios (*crisis focal con deterioro de la conciencia*, antigua *convulsión parcial compleja*). Un EEG repetido mostró espigas temporales derechas ocasionales. ¿Cuál es una posible estrategia para controlar sus síntomas actuales?

La epilepsia es un trastorno crónico de la función cerebral que se caracteriza por la recurrencia e imprevisibilidad de las convulsiones. Aproximadamente 1% de la población mundial tiene epilepsia, que es el cuarto trastorno neurológico más común después de la migraña, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de Alzheimer. Las convulsiones que ocurren en personas con epilepsia son alteraciones transitorias en el comportamiento, la sensación o la conciencia causadas por una descarga eléctrica anormal y sincronizada en el cerebro. Muchos casos de epilepsia son el resultado de daños al cerebro, como ocurre en las lesiones cerebrales traumáticas, enfermedades cerebrovasculares o infecciones, mientras que en otros casos, la epilepsia es provocada por un tumor cerebral o lesión del desarrollo como una malformación cortical o vascular; estas epilepsias se conocen como "sintomáticas". En otros casos, se considera que la causa principal son los factores genéticos. Las epilepsias genéticas a menudo se llaman *idiopáticas*. En la mayoría de los casos, la herencia es compleja (poligénica). En raras ocasiones, se puede identificar un solo gen defectuoso. Puede estar afectada una amplia diversidad de genes, incluidos 1) los que codifican canales iónicos activados por voltaje y receptores sinápticos, como los receptores $GABA_A$; 2) los componentes de la maquinaria de liberación de neurotransmisores, incluida la proteína de unión a la sintaxina (STXBP1, *syntaxin binding protein*); 3) las moléculas de adhesión neural como la PCDH19, y 4) las proteínas implicadas en el desarrollo de las sinapsis como la proteína 1-inactivada del glioma rico en leucina (LGI1, *leucine-rich glioma inactivated-1*).

Los medicamentos anticonvulsivos descritos en este capítulo suelen usarse de manera crónica para prevenir la aparición de convulsiones en personas con epilepsia. En ocasiones también se usan en personas que no tienen epilepsia —para prevenir convulsiones que pueden ocurrir como parte de una enfermedad aguda como la meningitis o en el periodo inicial después de una neurocirugía o una lesión cerebral traumática—. Además, ciertos medicamentos anticonvulsivos se emplean para terminar convulsiones en curso, como en el estado epiléptico o convulsiones febriles prolongadas, o después de la exposición a toxinas nerviosas inductoras de convulsiones. A veces un tóxico subyacente agudo o un trastorno metabólico, como la hipocalcemia, es la causa de las convulsiones, en cuyo caso la terapia apropiada debe dirigirse hacia la corrección de la anormalidad específica.

DESARROLLO DE FÁRMACOS PARA LA EPILEPSIA

La mayoría de los medicamentos anticonvulsivos se identificaron mediante pruebas en modelos de roedores (ratas o ratones). La prueba de **electrochoque máximo** (**MES**, *maximal electroshock*), en la que los animales reciben un estímulo eléctrico, con la extensión tónica de las patas traseras como punto final, ha sido el modelo más productivo. La prueba de MES condujo a la identificación de muchos de los fármacos bloqueadores de los canales de sodio. También se ha utilizado ampliamente otro modelo, el de la prueba con

pentilenetetrazol (**PTZ**, *pentylenetetrazol*), en la cual los animales reciben una dosis del convulsivo químico PTZ (un antagonista de los receptores $GABA_A$) suficiente para causar convulsiones clónicas. Los animales con susceptibilidad genética a episodios similares a la ausencia son útiles para identificar fármacos para el tratamiento de las crisis de ausencia. En el modelo kindling los ratones o ratas reciben repetidamente un estímulo eléctrico leve en la amígdala o el hipocampo en el transcurso de varios días, lo que hace que desarrollen una propensión permanente a las convulsiones límbicas cuando más tarde son estimulados. El **modelo de kindling** se puede usar para evaluar la capacidad de un compuesto químico para proteger contra las crisis focales. Además de la detección empírica de compuestos químicos en dichos modelos animales, se han identificado algunos fármacos anticonvulsivos mediante detección *in vitro* frente a un blanco molecular. Los ejemplos de blancos que se han usado para identificar fármacos anticonvulsivos aprobados incluyen ácido γ-aminobutírico transaminasa (GABA, *γ-aminobutyric acid transaminase*) (vigabatrina), el transportador GABA GAT-1 (tiagabina), receptores AMPA (perampanel) o la proteína de vesícula sináptica SV2A (brivaracetam).

CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

Las convulsiones epilépticas se clasifican en dos categorías principales: 1) *crisis focales* (en el pasado llamadas crisis "parciales" o "de inicio parcial"), que comienzan en un sitio cortical local, y 2) *crisis generalizadas*, que involucran ambos hemisferios cerebrales desde el inicio (consúltese cuadro 24-1). Las *crisis focales* pueden pasar a *crisis tónico clónicas bilaterales* (antes llamadas "secundariamente generalizadas"). Las *crisis focales sin pérdida de conciencia* (anteriormente "crisis parciales simples") tienen preservación de la conciencia; las *crisis focales con deterioro de la conciencia* (anteriormente "crisis parcial compleja") tienen afectación de la conciencia. Las *crisis tónico clónicas* (denominadas "gran mal" en el pasado) son lo que la mayoría de la gente suele considerar como convulsión: la persona pierde la conciencia, se cae, se pone rígida (fase tónica) y se sacude (fase clónica). Las crisis tónico clónicas generalmente duran menos de 3 minutos, pero son seguidas de confusión y cansancio con duración variable ("periodo posictal"). Las *crisis tónico clónicas generalizadas* involucran ambos hemisferios desde el inicio; se producen en pacientes con epilepsia generalizada idiopática, en algunas clasificaciones denominada epilepsia genética generalizada, y se han denominado convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias. Las *crisis de ausencia generalizadas* (antes llamadas "pequeño mal") son breves episodios de inconsciencia (4-20 segundos, usualmente <10 segundos) sin advertencia y reanudación inmediata de la consciencia (sin anormalidad posictal). Las crisis de ausencia generalizadas ocurren con mayor frecuencia en niños con crisis de ausencia infantil, un síndrome de epilepsia idiopática específica generalizada que comienza entre los 4 y los 10 años (generalmente de 5-7 años); la mayoría remiten a los 12 años. Otros síndromes epilépticos importantes son los espasmos infantiles (síndrome de West), el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia mioclónica juvenil y el síndrome de Dravet. El tipo de convulsión principal en los espasmos infantiles es el espasmo epiléptico, que consiste en una flexión repentina, extensión, o flexión y extensión mixta de los músculos predominantemente proximales y del tronco. Pueden ocurrir formas limitadas, como muecas, cabeceo o sutiles movimientos oculares. Las crisis mioclónicas son contracciones repentinas, breves (<100 milisegundos), involuntarias, únicas o múltiples de músculos o grupos musculares de topografía variable (axial, extremidad proximal, extremidad distal). El mioclono es, regularmente, menos repetitivo y menos sostenido que el *clonus*.

CUADRO 24-1 Clasificación de los tipos de crisis de la Liga Internacional contra la Epilepsia

Crisis de inicio focal (en el pasado, de *inicio parcial*)
Crisis focal con conciencia (en sus inicios *crisis parcial simple*)
Crisis focal con afectación de la conciencia (inicialmente *crisis parcial compleja*)
Crisis tónico clónica focal a bilateral (en el pasado *crisis parcial secundariamente generalizada* o *crisis de gran mal*)
Crisis generalizadas
Crisis tónico clónica generalizada (inicialmente *crisis tónico clónica generalizada primaria* o *convulsión de gran mal*)
Crisis de ausencia generalizada (inicialmente *crisis de pequeño mal*, ocurre, por ejemplo, en crisis de ausencia de la epilepsia)
Crisis mioclónica (ocurre, por ejemplo, en la epilepsia mioclónica juvenil y el síndrome de Dravet)
Crisis atónica (*crisis astática* o *crisis acinética*; ocurre, por ejemplo, en el síndrome de Lennox-Gastaut)
Espasmos epilépticos (como en los espasmos infantiles también conocidos como síndrome de West)

El síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y la epilepsia mioclónica juvenil son síndromes epilépticos en los que existen diferentes tipos de crisis.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

Los medicamentos anticonvulsivos utilizados en el tratamiento crónico de la epilepsia se administran por vía oral; el objetivo es prevenir la ocurrencia de las crisis. La elección del medicamento depende del tipo de crisis que se manifieste o de la clasificación de los síndromes del paciente. Los fármacos anticonvulsivos seleccionados correctamente proporcionan un control convulsivo adecuado en alrededor de dos tercios de los pacientes. Al diseñar una estrategia terapéutica, se prefiere el uso de un solo fármaco, especialmente en pacientes que no están severamente afectados; tales pacientes se pueden beneficiar de la ventaja de tener menos efectos adversos con la monoterapia. Para los pacientes con convulsiones difíciles de controlar, por lo general se usan varios medicamentos a la vez. Los pacientes que no logran controlar las convulsiones después de las pruebas adecuadas con dos o más medicamentos apropiados se consideran "resistentes a los fármacos". La base de la resistencia a los fármacos no se conoce bien. En los niños, algunos síndromes convulsivos graves (epilepsias infantiles catastróficas) asociados con daño cerebral progresivo, son muy difíciles de tratar. Las crisis focales también pueden ser refractarias a los medicamentos. En algunos casos, la epilepsia se puede curar mediante resección quirúrgica de la región cerebral afectada. La cirugía que se realiza con mayor frecuencia es la resección del lóbulo temporal para la epilepsia del lóbulo temporal medio; la resección cortical extratemporal, cuando está indicada, es menos exitosa. La exéresis de la lesión puede ser curativa cuando las convulsiones ocurren por una lesión cortical, una malformación, un tumor o una lesión vascular. Además de los medicamentos y la cirugía, varios dispositivos de estimulación eléctrica se utilizan en el tratamiento de la epilepsia. El estimulador del nervio vago (VNS, *vagus nerve stimulator*) es un generador de impulsos programable implantado con un electrodo he-

licoidal que se envuelve alrededor del nervio vago izquierdo en el cuello. El dispositivo, que suministra continuamente estimulación de circuito abierto de acuerdo con un ciclo de trabajo, está aprobado para el tratamiento de crisis focales refractarias a fármacos, pero también puede ser una buena opción para las epilepsias generalizadas sintomáticas (o criptogénicas) del tipo Lennox-Gastaut, incluidas aquellas con crisis atónicas intratables. Otro dispositivo para el tratamiento de la epilepsia focal refractaria a los medicamentos es el neuroestimulador sensible (RNS, *responsive neurostimulator*). El RNS es un sistema de circuito cerrado que detecta un patrón de actividad eléctrica anormal en el foco de la crisis y luego proporciona estimulación eléctrica para prevenir la aparición de convulsiones. Están en desarrollo clínico otros dispositivos, que emplean varios paradigmas de estimulación eléctrica. Uno de éstos, un dispositivo de estimulación cerebral profunda, ha sido aprobado en Canadá y Europa, pero no en Estados Unidos.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los medicamentos anticonvulsivos protegen contra las convulsiones al interactuar con uno o más blancos moleculares en el cerebro. El efecto final de estas interacciones es inhibir la generación local de descargas convulsivas, tanto al reducir la capacidad de las neuronas para disparar potenciales de acción a gran velocidad como al reducir la sincronización neuronal. Además, los medicamentos anticonvulsivos inhiben la propagación de la actividad epiléptica a sitios cercanos y distantes, ya sea fortaleciendo el entorno inhibitorio mediado por interneuronas GABAérgicas o reduciendo la neurotransmisión excitadora mediada por glutamato (el medio a través del cual una neurona presináptica se despolariza y excita una neurona siguiente postsináptica). Las acciones específicas de los fármacos anticonvulsivos en sus blancos se describen de manera amplia como: 1) modulación de los canales de sodio, calcio o potasio activados por voltaje; 2) potenciación de la inhibición rápida sináptica mediada por GABA; 3) modificación de los procesos de liberación sináptica, y 4) disminución de la excitación rápida mediada por el glutamato. Estas acciones se pueden ver en el contexto del equilibrio entre la excitación mediada por neuronas glutamaérgicas y la inhibición mediada por neuronas GABAérgicas. La propensión a la generación de convulsiones ocurre cuando existe un desequilibrio que favorece la excitación sobre la inhibición, que puede ser el resultado de una excitación excesiva o de una inhibición disminuida, o ambas. Por tanto, los tratamientos que inhiben la excitación o intensifican la inhibición tienen acciones anticonvulsivas para reducir la generación de convulsiones. La inhibición de la excitación puede producirse por los efectos en los mecanismos de excitabilidad intrínseca en las neuronas excitadoras (p. ej., los bloqueadores de los canales de sodio) o en la transmisión sináptica excitadora (p. ej., la modificación de la liberación del neurotransmisor excitador glutamato, antagonistas del receptor AMPA). La intensificación de la inhibición se produce por una mayor activación de los receptores de $GABA_A$, los mediadores de la inhibición en las áreas corticales relevantes para las convulsiones. Algunos tratamientos farmacológicos (p. ej., benzodiacepinas, fenobarbital) actúan como moduladores alostéricos positivos de los receptores $GABA_A$, mientras que otros (p. ej., tiagabina, vigabatrina) conducen a una mayor disponibilidad del neurotransmisor GABA. Los canales de potasio activados por voltaje del tipo K_v7 también sirven como una influencia inhibidora sobre la actividad epileptiforme. La retigabina (ezogabina), un modulador alostérico positivo de los canales K_v7, ejerce una acción anticonvulsiva única en virtud de su capacidad de potenciar la influencia inhibidora natural de estos canales. En la figura 24-1 se ilustran los sitios específicos en las neuronas y sinapsis excitatorias e inhibitorias donde los fármacos anticonvulsivos actualmente disponibles actúan para ejercer estas diversas acciones. En el cuadro 24-2 se enumeran los diversos blancos en los que se considera que actúan los fármacos anticonvulsivos actualmente disponibles y los medicamentos que actúan sobre esos blancos. Para algunos medicamentos, no hay consenso en cuanto al blanco molecular específico (p. ej., valproato, zonisamida, la rufinamida) o puede haber blancos múltiples (p. ej., topiramato, felbamato).

FARMACOCINÉTICA

La administración crónica de fármacos anticonvulsivos previene la aparición de convulsiones, que en ocasiones pueden ser potencialmente mortales. Así, debe mantenerse continuamente una exposición adecuada al medicamento. Sin embargo, muchos fármacos anticonvulsivos también tienen una ventana terapéutica estrecha; por tanto, la dosificación debe evitar la exposición excesiva y tóxica. Es esencial la comprensión de las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos. También es necesario que el clínico conozca los factores especiales que afectan la dosificación; estos factores incluyen las relaciones no lineales entre la dosis y la exposición al fármaco y la influencia de la insuficiencia hepática o renal en la depuración (véanse capítulos 3 y 4). Además, se producen interacciones entre medicamentos con muchos de los agentes —un problema especial ya que los medicamentos a menudo se usan en combinación—. Para algunos fármacos anticonvulsivos, las interacciones entre medicamentos son complejas (consúltese capítulo 66). Por ejemplo, la adición de un nuevo fármaco puede afectar la eliminación de la medicación actual, de forma tal que debe modificarse la dosis de dicho medicamento actual. Además, éste puede requerir una dosificación diferente a la del nuevo fármaco —diferente de la dosificación en un sujeto sin tratamiento previo—. Las enzimas hepáticas metabolizan muchos fármacos anticonvulsivos, y algunos de éstos, como la carbamazepina, la oxcarbazepina, el acetato de eslicarbazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la primidona, son fuertes inductores de las enzimas hepáticas citocromo P450 y de la glucuronil transferasa. Un nuevo medicamento anticonvulsivo puede aumentar la concentración de un fármaco existente al inhibir su metabolismo; alternativamente, el nuevo fármaco puede reducir la concentración al inducir el metabolismo del fármaco existente. Otros medicamentos anticonvulsivos se excretan en el riñón y son menos susceptibles a las interacciones entre medicamentos. Algunos medicamentos anticonvulsivos tienen metabolitos activos. La presencia de otros fármacos puede afectar el grado de conversión a las formas activas. Algunos medicamentos anticonvulsivos, como la fenitoína, la tiagabina, el valproato, el diazepam y el perampanel, se unen en gran medida (>90%) a las proteínas plasmáticas. Estos fármacos pueden ser desplazados de las proteínas plasmáticas por otros fármacos que se unen a las proteínas, lo que da como resultado un aumento temporal de la fracción libre. Dado que el fármaco libre (no unido) está activo, puede haber toxicidad transitoria. Sin embargo, la depuración sistémica aumenta junto al incremento de la fracción libre, por lo que la elevación en la concentración libre se corrige eventualmente. Algunos medicamentos anticonvulsivos, especialmente el levetiracetam, la gabapentina y la pregabalina, no tienen interacciones farmacológicas conocidas. Los medicamentos anticonvulsivos también pueden interactuar con otros fármacos. Es importante destacar que los niveles de anti-

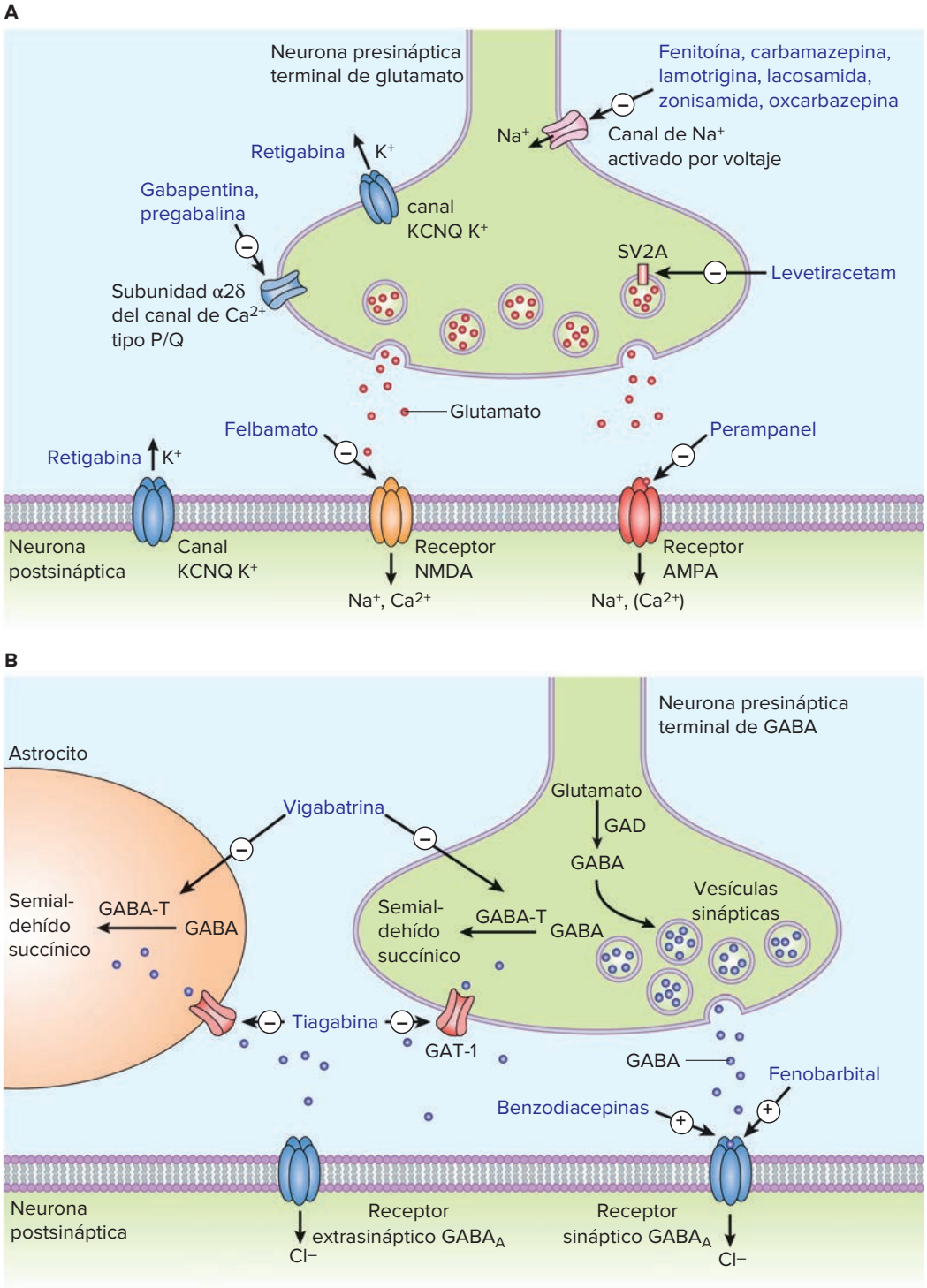


FIGURA 24-1 Blancos moleculares de los fármacos anticonvulsivos en la sinapsis excitadora glutamaérgica (**A**) y la sinapsis inhibidora GABAérgica (**B**). Los blancos presinápticos que disminuyen la liberación de glutamato incluyen los canales de sodio activados por voltaje $Na_v1.6$ (carbamazepina, derivado monohidroxilado (MHD, *monohydroxy derivative*), fenitoína, lamotrigina y lacosamida), canales de potasio activados por voltaje K_v7 (retigabina [ezogabina]) y α2δ (gabapentina y pregabalina). Los blancos postsinápticos en la sinapsis excitadora son los receptores AMPA (perampanel), los canales de calcio tipo T activados por voltaje Ca_v (etosuximida, dimetadiona) y los canales de potasio activados por voltaje K_v7 (retigabina [ezogabina]). En la sinapsis inhibidora y en los astrocitos, la vigabatrina inhibe la GABA-transaminasa (GABA-T) y la tiagabina bloquea el transportador 1 del GABA (GAT-1). El fenobarbital, la primidona (por el metabolismo a fenobarbital) y las benzodiacepinas son moduladores alostéricos positivos de los receptores sinápticos $GABA_A$; los niveles elevados de GABA que resultan del bloqueo de la GABA-T pueden actuar sobre los receptores $GABA_A$ extrasinápticos.

CUADRO 24-2 Objetivos moleculares de los fármacos anticonvulsivos

Objetivo molecular	Fármacos anticonvulsivos que actúan sobre el blanco
Canales iónicos activados por voltaje	
Canales de sodio activados por voltaje (Na_v)	Fenitoína, fosfenitoína,[1] carbamazepina, oxcarbazepina,[2] acetato de eslicarbazepina,[3] lamotrigina, lacosamida; posiblemente topiramato, zonisamida, rufinamida
Canales de calcio activados por voltaje (tipo T)	Etosuximida
Canales de potasio activados por voltaje (K_v7)	Retigabina (ezogabina)
Inhibición GABA	
Receptores $GABA_A$	Fenobarbital, primidona, benzodiacepinas, que incluyen diazepam, lorazepam y clonazepam; posiblemente topiramato, felbamato, ezogabina
Transportador GAT-1 GABA	Tiagabina
GABA transaminasa	Vigabatrina
Maquinaria de liberación sináptica	
SV2A	Levetiracetam, brivaracetam
α2δ	Gabapentina, gabapentina enacarbil,[4] pregabalina
Receptores ionotrópicos de glutamato	
Receptor AMPA	Perampanel
Mixto/desconocido[5]	Valproato, felbamato, topiramato, zonisamida, rufinamida, adrenocorticotropina

[1] La fosfenitoína es un profármaco para la fenitoína.

[2] La oxcarbazepina sirve principalmente como un profármaco para la licarbazepina, principalmente la S-licarbazepina.

[3] El acetato de eslicarbazepina es un profármaco para S-licarbazepina.

[4] La gabapentina enacarbil es un profármaco para la gabapentina.

[5] No hay consenso en cuanto al mecanismo del valproato; el felbamato, el topiramato, la zonisamida y la rufinamida pueden tener acciones en blancos aún no identificados además de los que se muestran en el cuadro.

Modificado de Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a022780.

conceptivos orales pueden reducirse por inductores fuertes, lo que resulta en un fallo en el control de la natalidad.

Los medicamentos anticonvulsivos deben tener una biodisponibilidad oral razonable y deben ingresar al sistema nervioso central. Estos medicamentos se distribuyen predominantemente en el agua corporal total. La depuración plasmática es relativamente lenta; muchos fármacos anticonvulsivos se consideran, por tanto, como de mediana a larga duración, de modo que se administran dos o tres veces al día. Algunos tienen semivida de más de 12 horas. Unos, como la zonisamida y el perampanel, a menudo se pueden administrar una vez al día. Para ciertos medicamentos con semivida, están disponibles las preparaciones de liberación prolongada, lo cual da como resultado un mejor desempeño. En el resto del capítulo se revisan los medicamentos anticonvulsivos más utilizados, así como algunos que se usan sólo en circunstancias especiales. En primer lugar se describen los fármacos para crisis focales (inicio parcial), seguidos de los medicamentos para las crisis de inicio generalizadas y ciertos síndromes epilépticos.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA LAS CRISIS FOCALES (CRISIS PARCIAL)

La **carbamazepina** es un prototipo de medicamentos anticonvulsivos utilizados principalmente en el tratamiento de las crisis de inicio focal. Además de ser efectiva en el tratamiento de las crisis focales, la carbamazepina está indicada para el tratamiento de las crisis tónico clónicas (gran mal). Esta indicación se deriva de estudios en pacientes cuyas crisis de inicio focal progresaron a crisis tónico clónicas bilaterales (llamadas con anterioridad "convulsiones tónico clónicas secundariamente generalizadas"). Los fármacos como la carbamazepina *exacerban* ciertos tipos de convulsiones en las epilepsias idiopáticas generalizadas, incluidas las crisis mioclónicas y de ausencia, y generalmente se evitan en pacientes con dicho diagnóstico. Existe evidencia de informes anecdóticos y pequeños estudios que indican que la carbamazepina, la fenitoína y la lacosamida pueden ser efectivas y seguras en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas en las epilepsias idiopáticas generalizadas. Los medicamentos más populares para el tratamiento de las crisis focales son la carbamazepina, la lamotrigina, la fenitoína y la lacosamida; también es común el uso de levetiracetam. Por una cuestión de costos puede usarse fenobarbital. La vigabatrina y el felbamato son medicamentos de tercera línea debido al riesgo de toxicidad.

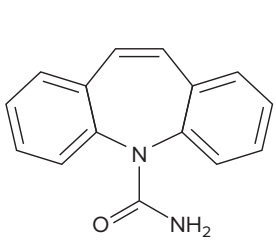
CARBAMAZEPINA

La carbamazepina es uno de los fármacos anticonvulsivos utilizados en mayor medida a pesar de su limitado rango de actividad como tratamiento para crisis focales (de inicio parcial) y crisis tónico clónicas focales a bilaterales. En el inicio se comercializó para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, para lo cual es altamente efectiva; por lo general es el fármaco de primera elección para esta afección. Además, la carbamazepina es un estabilizador del estado de ánimo, que se emplea para tratar el trastorno bipolar.

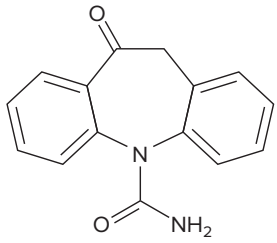
Química

Estructuralmente, la carbamazepina es un iminostilbeno (dibenzazepina), un compuesto tricíclico que consta de dos anillos de

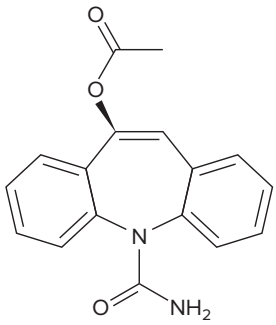
benceno fusionados a un grupo azepina. La estructura de la carbamazepina es similar a la de los antidepresivos tricíclicos como la imipramina, pero a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, la carbamazepina no inhibe a los transportadores de monoaminas (serotonina y norepinefrina) con alta afinidad; por tanto, la carbamazepina no se usa como antidepresivo a pesar de su capacidad para tratar el trastorno bipolar.



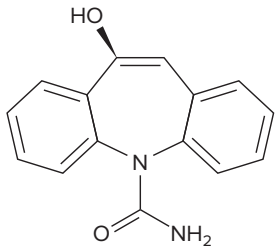
Carbamazepina



Oxcarbazepina



S(+)-Acetato de licarbazepina



S(+)-licarbazepina

Mecanismo de acción

La carbamazepina es un fármaco anticonvulsivo prototípico, bloqueador de los canales de sodio, que se considera que protege contra las convulsiones al interactuar con los canales de sodio activados por voltaje (Na_v1) responsables de la fase ascendente de los potenciales de acción neuronal (véanse capítulos 14 y 21). En estado normal, cuando las neuronas se despolarizan al umbral del potencial de acción, la proteína del canal de sodio detecta la despolarización y, en unos pocos cientos de microsegundos, sufre un cambio conformacional (apertura) que convierte el canal desde su estado cerrado (reposo) no conductivo a un estado abierto conductivo que permite el flujo de sodio (véase figura 24-2). Luego, en menos de un milisegundo, el canal entra en el estado inactivo y termina el flujo de iones de sodio. El canal debe ser repolarizado antes de que pueda ser activado nuevamente por una despolarización subsecuente. Los canales de sodio del cerebro pueden pasar rápidamente a través de los estados de reposo, abierto e inactivo, lo que permite a las neuronas disparar series de alta frecuencia de potenciales de acción.

Los canales de sodio son complejos de proteínas multiméricas, compuestos de 1) una subunidad α grande que forma cuatro dominios homólogos de tipo subunidad (denominados I-IV) y 2) una o más subunidades β más pequeñas. El poro conductor de iones está contenido dentro de la subunidad α, al igual que los elementos del canal que experimentan cambios conformacionales en respuesta a la despolarización de la membrana. La carbamazepina y otros fármacos anticonvulsivos que bloquean el canal de sodio, como la fenitoína y la lamotrigina, se unen preferentemente al canal cuando está inactivado, lo que provoca que se estabilice en este estado. Durante el disparo de alta frecuencia, los canales de sodio pasan rápidamente a través del estado inactivado, lo cual permite que el bloqueo se acumule. Esto conduce a una característica acción de bloqueo dependiente del uso en la que las series de potenciales de acción de alta frecuencia se inhiben más efectivamente que los potenciales de acción individuales o que los disparos a bajas frecuencias (véanse capítulo 14, figuras 14-9 y 14-10). Además, los fármacos anticonvulsivos que bloquean el canal de sodio exhiben una dependencia del voltaje a su acción de bloqueo debido a que existe una mayor fracción de canales de sodio en el estado inactivado en los potenciales despolarizados. Así, los potenciales de acción, que se superponen en un potencial de meseta despolarizada como ocurre de forma característica con las convulsiones, se inhiben de manera efectiva. La dependencia de uso y la dependencia de voltaje de la acción de bloqueo de fármacos como la carbamazepina proporcionan la capacidad de inhibir preferentemente los potenciales de acción durante las descargas convulsivas y de interferir eficazmente menos con el disparo del potencial de acción en curso ordinario (consúltese figura 24-3). Se considera que tal acción permite que dichos medicamentos eviten la aparición de convulsiones sin causar un daño neurológico inaceptable. Es digno de mencionar que los agentes anticonvulsivos que bloquean el canal de sodio actúan principalmente en el disparo del potencial de acción; los fármacos no alteran directamente las respuestas sinápticas excitatorias o inhibitorias. Sin embargo, el efecto sobre los potenciales de acción se traduce en una reducción de la salida del transmisor en las sinapsis.

Usos clínicos

La carbamazepina es efectiva para el tratamiento de las crisis tónico clónicas focales y focales a bilaterales. Como se señaló anteriormente, existe evidencia anecdótica de que la carbamazepina puede ser efectiva en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas en la epilepsia idiopática generalizada, pero debe utilizarse con precaución, ya que puede agravar las crisis de ausencia y mioclónicas. También es efectiva para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo y la manía en el trastorno bipolar.

Farmacocinética

La carbamazepina tiene casi 100% de biodisponibilidad oral, pero la tasa de absorción tiene amplia variación entre los pacientes. Por lo general los niveles máximos se alcanzan 6-8 horas después de la administración. La disminución de la absorción del medicamento con la administración después de las comidas provoca una reducción en los niveles máximos y ayuda al paciente a tolerar dosis diarias totales más grandes. Las formulaciones de liberación prolongada también pueden disminuir la incidencia de efectos adversos.

La distribución es lenta, el volumen de distribución es aproximadamente 1 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 70%. La carbamazepina tiene una depuración sistémica muy baja, de aproximadamente 1 L/kg/d al inicio de la terapia. El fármaco tiene una capacidad notable para inducir su propio metabolismo, lo que provoca a menudo la caída de las concentraciones séricas después de unas semanas de tratamiento. Típicamente, la semivida de 36 horas observada en sujetos después de una dosis única inicial disminuye a tan sólo 8-12 horas en sujetos que reciben terapia continua. Por tanto, se esperan ajustes de dosis considerables durante las primeras semanas de terapia.

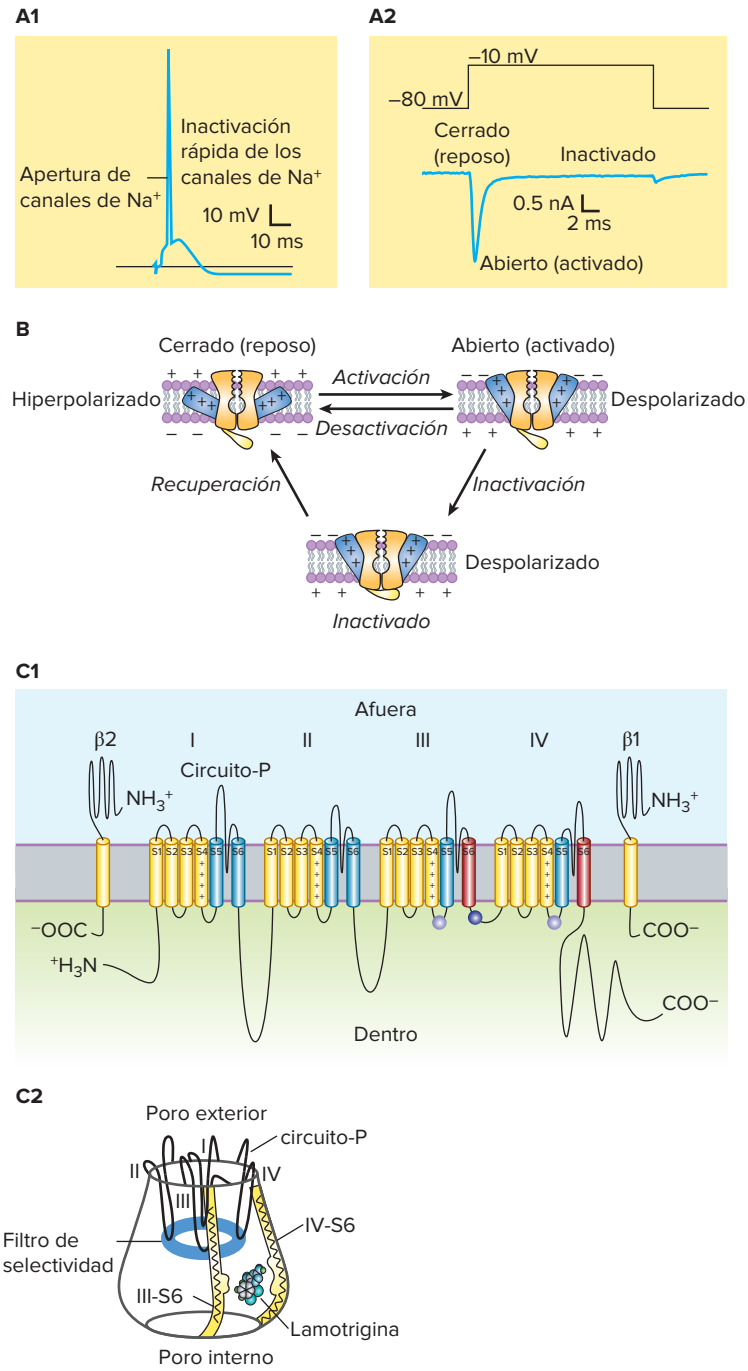


FIGURA 24-2 **A1**) Los canales de sodio activados por voltaje median el ascenso de los potenciales de acción en las neuronas cerebrales. La inactivación rápida de los canales de sodio (junto con la activación de los canales de potasio) termina el potencial de acción. **A2**) Registro del pinzamiento del voltaje de la corriente del canal de sodio después de la despolarización, que ilustra el curso temporal de la activación del canal de sodio. **B**) Ilustración esquemática de la activación de canales de sodio con apertura activados por voltaje entre estados cerrados, abiertos e inactivados. **C1**) Estructuras primarias de las subunidades de los canales de sodio. La subunidad α principal, que consta de cuatro repeticiones homólogas (I-IV), se muestra flanqueada por las dos subunidades β auxiliares. Los cilindros representan segmentos transmembrana α-helicoidales. Los segmentos α-helicoidales azules (S5, S6) forman la región de poro. Sensores de voltaje +, S4; los círculos grises, partícula de inactivación en el circuito de puerta de inactivación; III-S6 y IV-S6 (rojo) son regiones de unión del fármaco anticonvulsivo. **C2**) Ilustración esquemática del poro del canal de sodio compuesto de repeticiones homólogas dispuestas alrededor del poro del canal central a través del cual el sodio fluye hacia la neurona. Los segmentos α-helicoidales transmembrana S5 y S6 de cada repetición homóloga (I-IV) forman las cuatro paredes del poro. La boca del poro exterior y el filtro de selectividad iónica están formados por circuitos P reentrantes. Se destacan los segmentos clave S6 α-helicoidales en la repetición III y IV, que contienen los sitios de unión del fármaco anticonvulsivo. Se ilustra una molécula de lamotrigina en asociación con su sitio de unión.

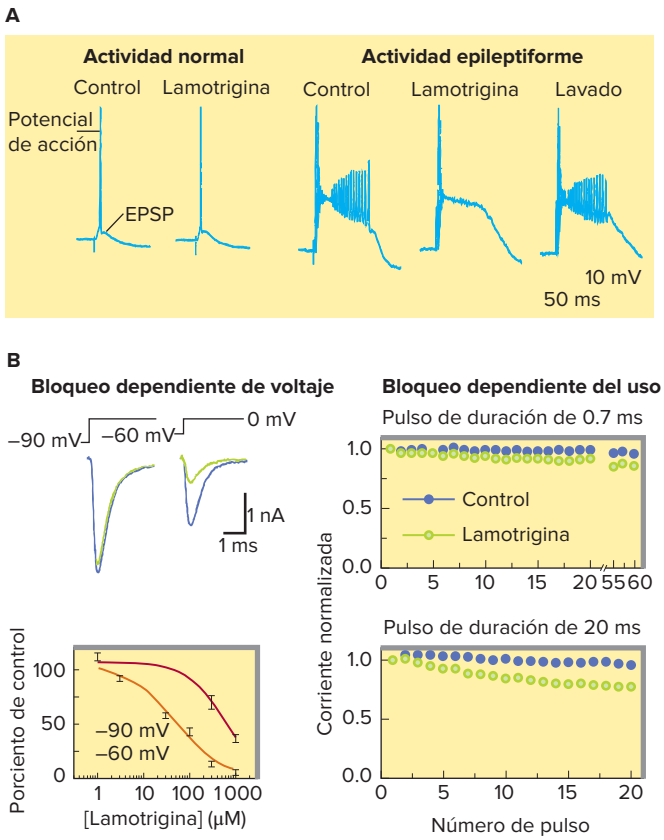


FIGURA 24-3 (**A**) Efecto selectivo de una concentración clínicamente relevante de lamotrigina (50 μM) sobre los potenciales de acción y descargas de tipo epiléptico en neuronas del hipocampo de ratas evaluadas con registro intracelular. En condiciones normales de registro, la lamotrigina no tiene efecto sobre los potenciales de acción o sobre los potenciales postsinápticos excitadores evocados (EPSP, *evoked excitatory postsynaptic potentials*) que provocan el potencial de acción. En condiciones de tipo epiléptico (bajo contenido de magnesio), la activación provoca espigas iniciales seguidas de disparos epileptiformes repetidos de la espiga (luego de la descarga). La lamotrigina inhibe la descarga patológica, pero no las espigas iniciales. Los EPSP se obtuvieron por estimulación de las fibras colaterales/comisurales de Schaffer (triángulos). (**B**) Dependencia de voltaje y uso del bloque de canales de sodio activados por voltaje $Na_V1.2$ humanos. Las corrientes de sodio provocadas por la despolarización a partir de un potencial de retención de −90 mV (donde hay poca inactivación) son mínimamente afectadas por 100 μM de lamotrigina, mientras que existe un fuerte bloqueo de corriente provocado por −60 mV (donde hay una inactivación más sustancial). Las series de pulsos de 0.7 milisegundos (ms) de duración a partir de −90 mV (inactivación mínima) se bloquean mínimamente de forma dependiente del uso por 100 μM de lamotrigina, mientras que los pulsos de 20 ms (inactivación marcada) muestran una dependencia sustancial del uso. (Adaptada, con autorización, de Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998;38:119.)

La carbamazepina se metaboliza en el hígado y sólo aproximadamente 5% del medicamento se excreta sin cambios. La principal vía del metabolismo es la conversión a carbamazepina-10,11-epóxido, que ha demostrado tener actividad anticonvulsiva. Esta reacción se cataliza principalmente por el CYP3A4, aunque el CYP2C8 también desempeña una función y el CYP3A5 puede estar involucrado. Se desconoce la contribución de este y otros metabolitos a la actividad clínica de la carbamazepina.

Recomendaciones de dosificación y niveles terapéuticos

La carbamazepina está disponible en forma oral (tabletas y suspensiones) y una formulación intravenosa para el reemplazo temporal de la terapia oral. El medicamento es efectivo en niños, en quienes es apropiada una dosis de 15-25 mg/kg/d. En adultos, la dosis de mantenimiento diaria típica es de 800-1 200 mg/d; la dosis máxima recomendada es de 1 600 mg/d; no obstante, en raras ocasiones los pacientes han requerido dosis de hasta 2 400 mg/d. Se consigue una dosis más alta al administrar varias dosis divididas diariamente. Las preparaciones de liberación prolongada permiten una dosificación dos veces al día para la mayoría de los pacientes. En pacientes a los que se les extrae sangre justo antes de la dosis de la mañana (nivel mínimo), las concentraciones terapéuticas suelen ser de 4 a 8 mcg/mL. Aunque muchos pacientes se quejan de diplopía con niveles de fármaco superiores a 7 mcg/mL, otros pueden tolerar niveles superiores a 10 mcg/mL, especialmente con monoterapia. La iniciación del fármaco debe ser lenta, con aumentos graduales en la dosis.

Interacciones farmacológicas

La carbamazepina estimula la sobrerregulación transcripcional del CYP3A4 y del CYP2B6. Esta autoinducción conduce no sólo a una

reducción en las concentraciones de carbamazepina en estado estacionario, sino también a una mayor tasa de metabolismo de los fármacos anticonvulsivos concomitantes incluyendo primidona, fenitoína, etosuximida, ácido valproico y clonazepam. Algunos medicamentos anticonvulsivos como el ácido valproico pueden inhibir la eliminación de la carbamazepina y aumentar sus niveles en sangre en estado estable. Otros medicamentos anticonvulsivos, en particular la fenitoína y el fenobarbital, pueden disminuir las concentraciones de carbamazepina en estado estacionario a través de la inducción enzimática. Estas interacciones pueden requerir cambios de dosificación. No se han informado interacciones de unión a proteínas clínicamente significativas.

Efectos adversos

La carbamazepina puede causar molestia gastrointestinal leve dependiente de la dosis, mareos, visión borrosa, diplopía o ataxia; la sedación ocurre sólo con dosis altas, y en raras ocasiones puede ocurrir aumento de peso. La diplopía suele ocurrir primero y puede durar menos de una hora durante un momento particular del día. La reorganización de la dosis diaria dividida, a menudo puede remediar este síntoma. En muchos pacientes ocurre una leucopenia benigna, pero generalmente no hay necesidad de intervención a menos que el recuento de neutrófilos caiga por debajo de 1 000/mm^3. La erupción y la hiponatremia son las razones más comunes para la interrupción. El síndrome de Stevens-Johnson es raro, pero el riesgo es significativamente mayor en pacientes con el alelo HLA-B*1502. Se recomienda que los asiáticos, que tienen una incidencia 10 veces mayor del síndrome de Stevens-Johnson inducido por la carbamazepina en comparación con otros grupos étnicos, se hagan pruebas antes de comenzar a tomar el medicamento.

OXCARBAZEPINA

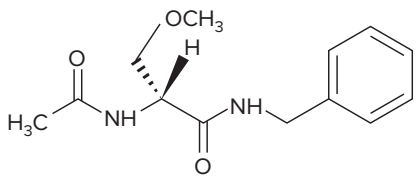
La oxcarbazepina es el análogo 10-ceto de la carbamazepina. A diferencia de la carbamazepina, no puede formar un metabolito epóxido. Aunque se ha formulado la hipótesis de que el epóxido está asociado con los efectos adversos de la carbamazepina, hay poca evidencia disponible para documentar la afirmación de que la oxcarbazepina se tolera mejor. Se considera que la oxcarbazepina protege contra las convulsiones al bloquear los canales de sodio activados por voltaje de la misma manera que la carbamazepina. La oxcarbazepina tiene una semivida de sólo 1-2 horas; su actividad anticonvulsiva reside casi exclusivamente en los metabolitos 10-hidroxi activos, *S*(+)- y *R*(−)-licarbazepina (también denominados derivados monohidroxilados o MHD), a los que la oxcarbazepina se convierte rápidamente y ambos tienen semividas similares a las de la carbamazepina (8-12 horas). El volumen (80%) de oxcarbazepina se convierte en la forma *S*(+). El medicamento se excreta principalmente como glucurónido del metabolito 10-hidroxi.

La oxcarbazepina es menos potente que la carbamazepina, tanto en las pruebas en animales como en pacientes; la dosis clínica de oxcarbazepina puede necesitar ser 50% más alta que la de carbamazepina para obtener un control equivalente de las convulsiones. Algunos estudios informan menos reacciones de hipersensibilidad a la oxcarbazepina, y no siempre ocurre reactividad cruzada con la carbamazepina. Además, el fármaco parece inducir enzimas hepáticas en menor medida que la carbamazepina, lo que minimiza las interacciones farmacológicas. Aunque puede ocurrir hiponatremia más comúnmente con la oxcarbazepina que con la carbamazepina, la mayoría de los efectos adversos de la oxcarbazepina son similares a los de la carbamazepina.

ACETATO DE ESLICARBAZEPINA

El acetato de eslicarbazepina, un profármaco de *S*(+)- licarbazepina, proporciona una alternativa a la oxcarbazepina, con algunas diferencias menores. Al igual que la oxcarbazepina, el acetato de eslicarbazepina se convierte en eslicarbazepina, pero la conversión ocurre más rápidamente y es casi completamente a la forma *S*(+), con sólo una pequeña cantidad del isómero *R*(−) (5%) formado por inversión quiral. No se sabe con certeza si hay un beneficio para la conversión más selectiva a *S*(+)-licarbazepina, dado especialmente que ambos enantiómeros actúan de manera similar en los canales de sodio activados por voltaje. La semivida efectiva de *S*(+)-licarbazepina después de la administración oral del acetato de eslicarbazepina es de 20-24 horas, por lo que el profármaco se puede administrar una vez al día, lo que es una ventaja potencial. El medicamento se administra a una dosis de 400-1 600 mg/d; la titulación normalmente se requiere para las dosis más altas. La *S*(+)-licarbazepina se elimina principalmente por excreción renal; por tanto, se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se observan efectos farmacocinéticos mínimos con la coadministración de carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, topiramato y valproato. Puede ser necesario reducir la dosis de fenitoína si se usa concomitantemente con el acetato de eslicarbazepina. Los anticonceptivos orales pueden ser menos efectivos con la administración concomitante del acetato de eslicarbazepina.

LACOSAMIDA



Lacosamida

La lacosamida es un medicamento anticonvulsivo bloqueador de canales de sodio aprobado para el tratamiento de las crisis focales. Tiene propiedades farmacocinéticas favorables y una buena tolerabilidad. Es frecuente la prescripción del medicamento.

Mecanismo de acción

Los primeros estudios sugirieron que la lacosamida mejora un tipo de inactivación del canal de sodio poco conocido, llamada inactivación lenta. Estudios recientes, sin embargo, contradicen esta visión e indican que el fármaco se une selectivamente al estado de inactivación rápida de los canales de sodio —como es el caso de otros fármacos anticonvulsivos que bloquean el canal de sodio, excepto que la unión es mucho más lenta—.

Usos clínicos

La lacosamida está aprobada para el tratamiento de las crisis de inicio focal en pacientes mayores de 17 años. En ensayos clínicos con más de 1 300 pacientes, la lacosamida fue efectiva a dosis de 200 mg/d y tuvo una eficacia general mayor y aproximada a 400 y 600 mg/d, respectivamente. Aunque la eficacia general fue similar a 400 y 600 mg/d, la dosis más alta puede proporcionar un mejor control de las crisis tónico clónicas focales a bilaterales (secundariamente generalizadas); sin embargo, esta dosis se asocia con una

mayor incidencia de efectos adversos. Los efectos adversos incluyen mareos, dolor de cabeza, náuseas y diplopía. El medicamento suele administrarse dos veces al día, comenzando con una dosis de 50 mg y con aumentos semanales de 100 mg. Una formulación intravenosa proporciona una sustitución a corto plazo para el medicamento oral. La solución oral contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina y podría ser perjudicial en personas con fenilcetonuria.

Farmacocinética

La lacosamida oral se absorbe rápida y completamente en adultos, sin efecto con los alimentos. La biodisponibilidad es casi 100%. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis oral de hasta 800 mg. Las concentraciones máximas ocurren de 1 a 4 horas después de la administración oral, con una semivida de eliminación de 13 horas. No hay metabolitos activos y la unión a proteínas es mínima. La lacosamida no induce ni inhibe las isoenzimas del citocromo P450, por lo que las interacciones entre medicamentos son mínimas.

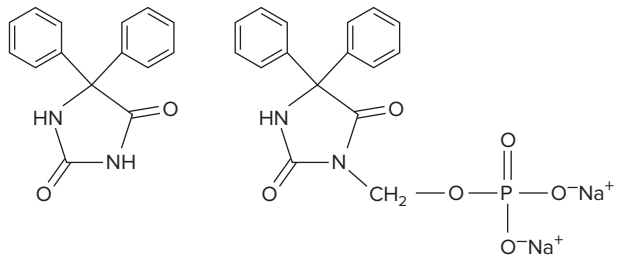
FENITOÍNA

La fenitoína, cuya actividad anticonvulsiva fue identificada por primera vez en 1938, es el fármaco no sedante más antiguo utilizado en el tratamiento de la epilepsia. Se prescribe para la prevención de las crisis focales y crisis tónico clónicas generalizadas y para el tratamiento agudo del estado epiléptico. La fenitoína se identificó mediante pruebas en animales de laboratorio en busca de barbitúricos mejor tolerados.

Química

La fenitoína, a veces denominada difenilhidantoína, es el análogo 5,5-difenil-sustituido de la hidantoína. La hidantoína es miembro de una molécula de cinco anillos similar estructuralmente a los barbitúricos, que se basan en un anillo de seis miembros. La base libre de la fenitoína (pK_a = 8.06-8.33) es poco soluble en agua, pero la fenitoína sódica sí se disuelve en agua (17 mg/mL). La fenitoína se receta con mayor frecuencia en una cápsula de liberación prolongada que contiene fenitoína sódica y otros excipientes para proporcionar una tasa de absorción lenta y prolongada con concentraciones máximas en sangre de 4 a 12 horas. Esta forma difiere de la forma rápida de la cápsula de fenitoína sódica que proporciona una velocidad de absorción rápida con una concentración máxima en sangre de 1.5 a 3 horas. Además, la base libre está disponible como suspensión de liberación inmediata y tabletas masticables. La fenitoína está disponible como solución intravenosa que contiene propilenglicol y alcohol ajustado a un pH de 12. La absorción después de la inyección intramuscular es impredecible, y ocurre algo de precipitación del fármaco en el músculo; esta vía de administración no es recomendable.

Con la administración intravenosa, existe el riesgo, grave en potencia, de "síndrome del guante púrpura", en el cual se produce una decoloración púrpuro negruzca acompañada de edema y dolor distal al sitio de la inyección. La **fosfenitoína** es un profármaco de la fenitoína soluble en agua que puede tener una incidencia menor del síndrome de guante púrpura. Este compuesto de éster de fosfato se convierte rápidamente en fenitoína en el plasma y se usa para la administración intravenosa y en el tratamiento del estado epiléptico. La fosfenitoína se absorbe bien después de la administración intramuscular, pero esta vía rara vez es apropiada para el tratamiento del estado epiléptico.



Fenitoína Fosfenitoína

Mecanismo de acción

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivo que bloquea los canales de sodio y actúa de manera similar a la carbamazepina y otros agentes de la clase.

Usos clínicos

La fenitoína es efectiva para prevenir las crisis de inicio focal y también las crisis tónico clónicas, ya sean tónico clónicas focales a bilaterales (secundariamente generalizadas) o que ocurran en el contexto de un síndrome de epilepsia generalizada idiopática. La fenitoína puede empeorar otros tipos de convulsiones en las epilepsias generalizadas primarias, incluida la epilepsia de ausencia, la epilepsia mioclónica juvenil y el síndrome de Dravet.

Farmacocinética e interacciones farmacológicas

La absorción de la fenitoína es altamente dependiente de la formulación. El tamaño de las partículas y los aditivos farmacéuticos afectan tanto la velocidad como el grado de absorción. Así, mientras la absorción en el tracto gastrointestinal es casi completa en la mayoría de los pacientes, el tiempo máximo puede variar de 3 a 12 horas. La fenitoína se une en gran medida (~90%) a la albúmina sérica y es propensa al desplazamiento en respuesta a una variedad de factores (p. ej., hiperbilirrubinemia o fármacos como la warfarina o el ácido valproico), que pueden provocar toxicidad. Además, la albúmina plasmática baja (como en la enfermedad hepática o el síndrome nefrótico) puede dar como resultado concentraciones libres anormalmente altas y toxicidad. Pequeños cambios en la fracción unida afectan drásticamente la cantidad de fármaco libre (activo). Las proporciones aumentadas del fármaco libre también están presentes en recién nacidos y ancianos. Algunos agentes como el ácido valproico, la fenilbutazona y las sulfonamidas pueden competir con la fenitoína por la unión a proteínas plasmáticas. El ácido valproico también inhibe el metabolismo de la fenitoína. El efecto combinado puede conducir a incrementos marcados en la fenitoína libre. En todas estas situaciones, los pacientes pueden mostrar signos de toxicidad cuando los niveles totales del fármaco se encuentran dentro del rango terapéutico. Debido a su alta unión a proteínas, la fenitoína tiene un bajo volumen de distribución (0.6-0.7 L/kg en adultos).

La fenitoína se metaboliza por los CYP2C9 y CYP2C19 a metabolitos inactivos que se excretan en la orina. Sólo una pequeña proporción de la dosis se excreta sin cambios. La eliminación de la fenitoína depende de la dosis. A niveles sanguíneos bajos, el metabolismo de la fenitoína sigue una cinética de primer orden. Sin embargo, a medida que los niveles en sangre aumentan dentro del rango terapéutico, se alcanza la capacidad máxima del hígado para metabolizar el fármaco (cinética de saturación). Incluso pequeños incrementos en la dosis pueden estar asociados con grandes cam-

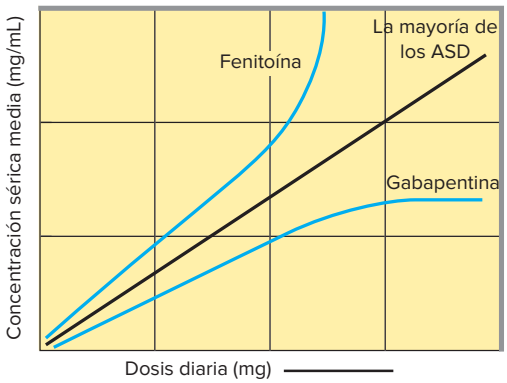


FIGURA 24-4 Relación entre dosis y exposición para los fármacos anticonvulsivos (ASD, *antiseizure drugs*). La mayoría de los fármacos anticonvulsivos siguen una cinética lineal (de primer orden), en la que se elimina una fracción constante por unidad de tiempo del fármaco (la eliminación es proporcional a la concentración del fármaco). En el caso de la fenitoína, a medida que aumenta la dosis, se produce una saturación del metabolismo y un cambio de la cinética de primer orden a cero, en la que se metaboliza una cantidad constante por unidad de tiempo. Un pequeño aumento en la dosis puede resultar en un gran aumento en la concentración. La gabapentina administrada por vía oral también exhibe una cinética de orden cero, pero a diferencia de la fenitoína donde el metabolismo puede estar saturado, en el caso de la gabapentina, la absorción intestinal, que está mediada por el transportador L del sistema de aminoácidos grande, es susceptible a la saturación. La biodisponibilidad de la gabapentina cae a altas dosis a medida que el transportador está saturado, por lo que los aumentos en los niveles sanguíneos no se mantienen al mismo ritmo que aumenta la dosis.

bios en las concentraciones séricas de la fenitoína (véase figura 24-4). En tales casos, la semivida del fármaco aumenta notablemente, el estado estacionario no se logra de manera rutinaria (ya que el nivel en plasma continúa aumentando) y los pacientes desarrollan rápidamente síntomas de toxicidad.

La semivida de la fenitoína en la mayoría de los pacientes varía de 12 a 36 horas, con un promedio de 24 horas en el rango terapéutico bajo a medio. Se observan semividas mucho más largas a concentraciones más altas. A bajos niveles en sangre, se necesitan de 5 a 7 días para alcanzar los niveles sanguíneos en estado estable después de cada cambio de dosis; a niveles más altos, pueden pasar de 4 a 6 semanas antes de que los niveles en sangre sean estables. La fenitoína —de forma similar a la carbamazepina, el fenobarbital y la primidona— es el principal medicamento anticonvulsivo que induce enzimas que estimulan el metabolismo de muchos medicamentos anticonvulsivos coadministrados, incluyendo el ácido valproico, la tiagabina, la etosuximida, la lamotrigina, el topiramato, la oxcarbazepina y los MHD, la zonisamida, el felbamato, muchas benzodiacepinas y el perampanel. La autoinducción de su propio metabolismo, sin embargo, es insignificante.

Niveles terapéuticos y dosificación

El nivel plasmático terapéutico de fenitoína para la mayoría de los pacientes está entre 10 y 20 mcg/mL. Se puede administrar una dosis de carga por vía oral o intravenosa, con inyección de fosfenitoína sódica (de preferencia) o inyección de fenitoína sódica. Cuando se inicia la terapia oral, es común comenzar en los adultos con una dosis de 300 mg/d, independientemente del peso corporal. Esto es aceptable en algunos individuos, pero con frecuencia produce niveles en sangre en estado estable por debajo de 10 µg/mL, que es el nivel terapéutico mínimo para la mayoría de los pacientes. Si las convulsiones continúan, generalmente se necesitan dosis más altas para alcanzar niveles plasmáticos en el rango terapéutico superior. Debido a los factores cinéticos discutidos anteriormente, los niveles tóxicos pueden ocurrir con sólo pequeños incrementos en la dosificación. La dosis de fenitoína debe aumentarse en no más de 25-30 mg/d en adultos, y debe permitirse un tiempo amplio para alcanzar el nuevo estado estable antes de aumentar aún más la dosis. Un error clínico frecuente es aumentar la dosis directamente de 300 mg/d a 400 mg/d; después de ello con frecuencia ocurre toxicidad en un tiempo variable. En niños, una dosis de 5 mg/kg/d debe ser seguida por un reajuste después de que se obtienen niveles plasmáticos en estado estacionario.

Actualmente hay dos tipos de fenitoína oral disponibles en Estados Unidos, que difieren en sus respectivas tasas de disolución. La forma predominante es la sal de sodio en una píldora de liberación prolongada para usar una o dos veces al día. Además, el ácido libre está disponible como suspensión de liberación inmediata y tabletas masticables. Aunque se ha demostrado que unos pocos pacientes que reciben fenitoína a largo plazo tienen bajos niveles sanguíneos debido a una absorción deficiente o un metabolismo rápido, la causa más común de bajos niveles es un desempeño deficiente. Como se señaló, la fosfenitoína sódica está disponible para uso intravenoso o intramuscular y por lo general reemplaza a la fenitoína sódica intravenosa, una forma mucho menos soluble del medicamento.

Toxicidad

Los primeros signos de la administración de la fenitoína incluyen nistagmo y pérdida de los movimientos de búsqueda extraoculares suaves; ninguno es indicación para disminuir la dosis. Los efectos adversos más comunes relacionados con la dosis que requieren un ajuste de ésta son la diplopía y la ataxia; la sedación generalmente ocurre sólo con niveles considerablemente más altos. La hiperplasia gingival y el hirsutismo ocurren hasta cierto punto en la mayoría de los pacientes; este último puede ser especialmente desagradable en las mujeres. El uso a largo plazo está asociado en algunos pacientes con engrosamiento de las características faciales y con neuropatía periférica leve, que generalmente se manifiesta por la disminución de los reflejos tendinosos profundos en las extremidades inferiores. Asimismo, puede causar anormalidades en el metabolismo de la vitamina D, lo que provoca osteomalacia. Se han informado niveles bajos de folato y anemia megaloblástica, pero se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Las reacciones idiosincrásicas a la fenitoína son relativamente raras. La erupción cutánea puede indicar hipersensibilidad del paciente al fármaco. También puede haber fiebre y, en casos raros, las lesiones cutáneas pueden ser graves y exfoliativas. En raras ocasiones ocurre linfadenopatía; esto debe distinguirse del linfoma maligno. Las complicaciones hematológicas son extremadamente raras, aunque se ha informado agranulocitosis en combinación con fiebre y erupción cutánea.

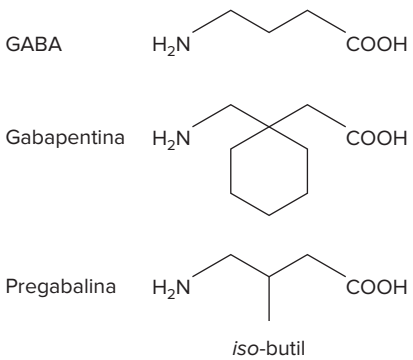
MEFENITOÍNA, ETOTOÍNA Y FENACEMIDA

Se han sintetizado muchos congéneres de la fenitoína, pero sólo tres se han comercializado en Estados Unidos y uno de éstos (la fenacemida) ha sido retirado. Los otros dos congéneres, la mefeni-

toína y la etotoína, como la fenitoína, parecen ser más efectivos contra las crisis focales tónico clónicas y generalizadas. Ningún ensayo clínico bien controlado ha documentado su efectividad; estos medicamentos no suelen usarse. La incidencia de reacciones graves como dermatitis, agranulocitosis o hepatitis es mayor para la mefenitoína que para la fenitoína. La mefenitoína se metaboliza a 5-etil-5-fenil-hidantoína (nirvanol) a través de la desmetilación; el nirvanol contribuye a la mayor parte de la actividad anticonvulsiva de la mefenitoína.

GABAPENTINA Y PREGABALINA

La gabapentina y la pregabalina, conocidas como "gabapentinoides", son moléculas similares a los aminoácidos que se sintetizaron originalmente como análogos del GABA, pero ahora se conoce que no actúan a través de los mecanismos GABA. Se usan en el tratamiento de crisis focales y en varias afecciones no epilépticas, como el dolor neuropático, el síndrome de piernas inquietas y los trastornos de ansiedad.



Mecanismo de acción

A pesar de su parecido estructural con el GABA, la gabapentina y la pregabalina no actúan a través de los efectos sobre los receptores GABA o cualquier otro mecanismo relacionado con la neurotransmisión mediada por GABA. Por el contrario, los gabapentinoides se unen con avidez a la α2δ, una proteína que sirve como subunidad auxiliar de los canales de calcio activados por voltaje, pero también puede tener otras funciones. Se desconoce la forma precisa en que la unión de los gabapentinoides a la α2δ protege contra las convulsiones, pero puede relacionarse con una disminución en la liberación del glutamato en la sinapsis excitatoria.

Usos clínicos

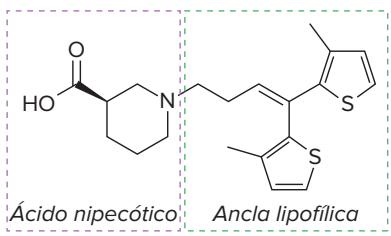
La gabapentina y la pregabalina son efectivas en el tratamiento de las crisis focales; no hay evidencia de que sean eficaces en las crisis generalizadas. De hecho, la gabapentina puede agravar las crisis de ausencia y las crisis mioclónicas. La gabapentina generalmente se inicia con una dosis de 900 mg/d (divididas en tres dosis), pero se pueden usar dosis iniciales tan altas como 3 600 mg/d si se requiere una respuesta rápida. Algunos médicos han descubierto que se necesitan dosis aún mayores para lograr una mejoría en el control de las convulsiones. La dosis inicial recomendada de pregabalina es de 150 mg/d, pero una dosis inicial menor (50-75 mg/d) evitaría los efectos adversos que pueden ocurrir al iniciar el medicamento; el rango efectivo de dosis de mantenimiento es de 150 a 600 mg/d. Aunque faltan estudios comparativos, los gabapentinoides generalmente se consideran menos efectivos que otros medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento de las crisis focales. Los gabapentinoides se utilizan con frecuencia en el tratamiento de afecciones de dolor neuropático, incluida la neuralgia posherpética y la neuropatía diabética dolorosa, y en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. La pregabalina también está aprobada para el tratamiento de la fibromialgia. La gabapentina y la pregabalina generalmente son bien toleradas. Los efectos adversos más comunes son somnolencia, mareos, ataxia, cefalea y temblor. Estos efectos adversos son más problemáticos al comienzo de la terapia y a menudo se resuelven con la dosificación continua. Ambos gabapentinoides pueden causar aumento de peso y edema periférico.

Farmacocinética

La gabapentina y la pregabalina no se metabolizan y no inducen enzimas hepáticas; se eliminan sin cambios en la orina. Ambos fármacos se absorben por el sistema de transporte de L-aminoácidos, que se encuentra sólo en el intestino delgado superior. La biodisponibilidad oral de la gabapentina disminuye al aumentar la dosis debido a la saturación de este sistema de transporte. Por el contrario, la pregabalina muestra absorción lineal dentro del rango de la dosis terapéutica. Esto se explica, en parte, por el hecho de que la pregabalina se usa a dosis mucho más bajas que la gabapentina, por lo que no satura el sistema de transporte. Además, la pregabalina puede absorberse por mecanismos distintos al sistema de transporte de L-aminoácidos. Debido a la dependencia del sistema de transporte, la absorción de la gabapentina muestra variabilidad de paciente a paciente y la dosificación requiere individualización. La biodisponibilidad de la pregabalina se excede de 90% y es independiente de la dosis por lo que puede producir una respuesta del paciente más predecible. Los gabapentinoides no se unen a las proteínas plasmáticas. Las interacciones farmacológicas son insignificantes. La semivida de ambos medicamentos es relativamente corta (oscila entre 5 y 8 horas para la gabapentina y 4.5 a 7.0 horas para la pregabalina); por lo general, se administran dos o tres veces por día. Se encuentran disponibles preparaciones de gabapentina de liberación prolongada para una vez al día. El profármaco de la gabapentina, la gabapentina enacarbil también está disponible en una formulación de liberación prolongada. Este profármaco se absorbe activamente por los transportadores de nutrientes de alta capacidad, que son abundantes en todo el tracto intestinal y luego se convierten en gabapentina, presumiblemente en el intestino, por lo que existe una exposición sistémica proporcional a la dosis de gabapentina en un amplio rango de dosis.

TIAGABINA

La tiagabina, que es un inhibidor selectivo del transportador GAT-1 GABA, es un tratamiento de segunda línea para las crisis focales. Está contraindicado en las epilepsias de crisis generalizadas.



Tiagabina

Mecanismo de acción

La tiagabina es un análogo lipofílico, permeable a la barrera hematoencefálica, del ácido nipecótico, un inhibidor de la absorción de GABA que no está activo sistémicamente. La estructura química de la tiagabina consiste en la fracción activa —ácido nipecótico— y un ancla lipofílica que permite que la molécula atraviese la barrera hematoencefálica. La tiagabina es altamente selectiva para la isoforma transportadora GAT-1 GABA, el transportador GABA más abundante expresado en el cerebro, y tiene poca o ninguna actividad en los otros transportadores GABA dependientes de sodio y cloruro, GAT-2, GAT-3 o BGT-1. La acción del GABA que se libera por las neuronas inhibidoras normalmente se termina por la recaptura por estos transportadores en la neurona y la glía circundante. La tiagabina inhibe el movimiento del GABA desde el espacio extracelular —donde el GABA puede actuar sobre los receptores neuronales— al compartimiento intracelular, donde está inactivo. Esta acción de la tiagabina causa la prolongación de las respuestas sinápticas inhibitorias mediadas por el GABA y la potenciación de la inhibición tónica; esta última es causada por la acción del GABA en los receptores GABA extrasinápticos. La tiagabina se considera un fármaco anticonvulsivo "racionalmente diseñado" porque se desarrolló con el entendimiento de que la potenciación de la acción del GABA en el cerebro es un posible mecanismo anticonvulsivo.

Usos clínicos

La tiagabina está indicada para el tratamiento adyuvante de las crisis focales, con o sin generalización secundaria. En los adultos, la dosis inicial recomendada es de 4 mg/d con incrementos semanales de 4-8 mg/d hasta una dosis total de 16-56 mg/d. Las dosis iniciales se pueden administrar dos veces al día, pero se recomienda cambiar a tres veces al día por encima de 30-32 mg/d. A veces se requieren dosis divididas cuatro veces al día. Los efectos adversos y la aparente falta de eficacia limitan el uso de este fármaco. Los eventos adversos menores se relacionan con la dosis e incluyen nerviosismo, mareos, temblor, dificultad para concentrarse y depresión. La confusión excesiva, la somnolencia o la ataxia pueden requerir su interrupción. En raras ocasiones ocurre psicosis. El medicamento puede *causar* convulsiones en algunos pacientes, especialmente en aquellos que lo toman para otras indicaciones. La erupción es un efecto adverso idiosincrásico poco común.

Farmacocinética

La tiagabina es 90-100% biodisponible, tiene cinética lineal y una alta unión a proteínas. La semivida es de 5-8 horas y disminuye en presencia de fármacos inductores de enzimas. Los alimentos disminuyen la concentración plasmática máxima, pero no el área bajo la curva de concentración (véase capítulo 3). Para evitar efectos adversos, el medicamento debe tomarse con alimentos. La insuficiencia hepática causa una ligera disminución de la depuración y puede requerir una dosis más baja. El medicamento se oxida en el hígado por el CYP3A. La eliminación se produce principalmente en las heces (60-65%) y en la orina (25%).

RETIGABINA (EZOGABINA)

La retigabina (nombre adoptado en Estados Unidos: ezogabina), un abridor del canal de potasio, es un tratamiento de tercera línea para las crisis focales. Debido a la decoloración del pigmento de la retina y la piel que causa este fármaco, su uso se limita a aquellos que no han respondido a otros agentes.

Mecanismo de acción

La retigabina es un abridor alostérico de los canales de potasio activados por voltaje KCNQ2-5 (K_v7.2-K_v7.5), que están localizados, en parte, en los axones y terminales nerviosas. La apertura de los canales de potasio KCNQ en las terminales presinápticas inhibe la liberación de varios neurotransmisores, incluido el glutamato, que puede ser responsable de la protección contra las convulsiones.

Uso clínico

La dosis de retigabina varía de 600 a 1 200 mg/d, y se espera que 900 mg/d sea la más habitual. El medicamento se administra en tres dosis divididas, y la dosis debe titularse comenzando con 300 mg/d. La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la dosis e incluyen mareos, somnolencia, visión borrosa, confusión y disartria. Se pueden presentar síntomas urinarios, entre los que se encuentran retención, vacilación y disuria, que se considera se deben a los efectos del medicamento en los canales de potasio KCNQ en el músculo liso del detrusor. Generalmente son leves y no requieren la interrupción del tratamiento. En 2013 comenzaron a aparecer informes de pigmentación azul, principalmente en la piel y los labios, pero también en el paladar, la esclerótica y la conjuntiva. La despigmentación de la piel se debe a la presencia de gránulos de melanina gruesa dentro de las células dérmicas y no a la acumulación del fármaco dentro del tejido. La decoloración de la piel no se ha asociado con efectos adversos más graves, pero puede tener una importancia en la apariencia física. Además, las anormalidades del pigmento de la retina pueden ocurrir independientemente de los cambios en la piel. De particular preocupación son los informes posteriores a la comercialización sobre anomalías maculares caracterizadas como lesiones viteliformes, como las que se observan en la degeneración macular o la distrofia. Se ha informado disminución de la agudeza visual, pero falta documentación. Sin embargo, debido a las reacciones oftalmológicas adversas, las agencias reguladoras han recomendado el uso de la retigabina sólo en casos donde otros medicamentos anticonvulsivos no son adecuados o no son tolerados.

Farmacocinética

La absorción de la retigabina no se ve afectada por los alimentos, y la cinética es lineal; las interacciones con medicamentos son mínimas. Las principales vías metabólicas en humanos son la N-glucuronidación y la N-acetilación. El medicamento no inhibe ni induce las principales enzimas del CYP involucradas en el metabolismo de los medicamentos.

FÁRMACOS EFECTIVOS PARA LAS CRISIS FOCALES Y DETERMINADOS TIPOS DE CRISIS GENERALIZADAS

El diagnóstico correcto es importante para la selección de los medicamentos anticonvulsivos. Los agentes descritos en la sección anterior son efectivos para el tratamiento de las crisis de inicio focal, incluidas las crisis tónico clónicas focales a bilaterales (convulsiones tónico clónicas secundariamente generalizadas), pero algunos pueden empeorar ciertos tipos de convulsiones en los síndromes de epilepsia generalizada. Inicialmente, se demostró que una variedad de medicamentos era efectiva en el tratamiento de las crisis de inicio focal y se usan principalmente para tratar este tipo de convulsiones. Además, dichos fármacos también han encontrado usos

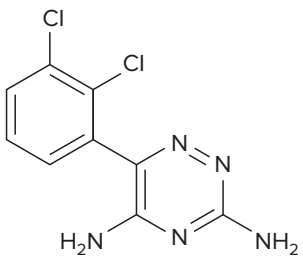
en el tratamiento de ciertos tipos de crisis generalizada. Éstos se describen a continuación.

LAMOTRIGINA

La lamotrigina se considera un fármaco anticonvulsivo que bloquea los canales de sodio; es efectivo para el tratamiento de las convulsiones focales, al igual que otros en esta categoría. Además, los ensayos clínicos con lamotrigina han demostrado eficacia en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas (en la epilepsia idiopática generalizada) y en el tratamiento de la epilepsia de ausencia generalizada. En este último, la lamotrigina no es tan efectiva como la etosuximida o el valproato. El medicamento suele tolerarse bien; sin embargo, puede producir una erupción potencialmente fatal (síndrome de Stevens-Johnson). Aunque los efectos adversos son similares a los de otros anticonvulsivos bloqueadores del canal de sodio, la lamotrigina, paradójicamente, puede causar insomnio en lugar de sedación. La lamotrigina causa menos efectos cognitivos adversos que la carbamazepina o el topiramato. También puede mejorar la depresión en pacientes con epilepsia y reduce el riesgo de recaída en el trastorno bipolar.

Química

La lamotrigina se desarrolló cuando los investigadores pensaron que los efectos antifolato de ciertos medicamentos anticonvulsivos como la fenitoína podrían contribuir a su efectividad. Se desarrollaron varias feniltriazinas; aunque sus propiedades antifolato eran débiles, algunas eran activas en las pruebas de detección de crisis. No se considera que la actividad antifolato de la lamotrigina contribuya a su acción terapéutica en la epilepsia.



Lamotrigina

Mecanismo de acción

La acción de la lamotrigina en los canales de sodio activados por voltaje es similar a la de la carbamazepina. No se conoce el mecanismo por el cual la lamotrigina es efectiva contra las crisis de ausencia.

Usos clínicos

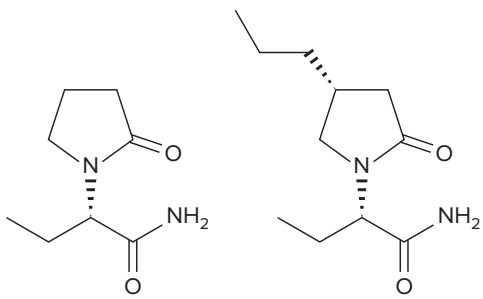
Aunque la mayoría de los estudios controlados han evaluado la lamotrigina como terapia complementaria, el medicamento es eficaz como monoterapia para las crisis focales, y se prescribe en gran medida para esta indicación debido a su excelente tolerabilidad. A pesar de ser menos eficaz que la etosuximida y el valproato para la epilepsia de ausencia, la lamotrigina se puede prescribir, debido a su tolerabilidad, en mujeres en edad fértil porque tiene menos riesgos fetales que el valproato. También está aprobada para las crisis tónico clónicas generalizadas primarias y las crisis generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut. Los efectos adversos incluyen mareo, dolor de cabeza, diplopía, náuseas, insomnio, somnolencia y erupción cutánea. La erupción es una reacción típica de hipersensibilidad. Aunque el riesgo de erupción cutánea puede disminuir al introducir el medicamento lentamente, los pacientes pediátricos corren un mayor riesgo. La erupción grave ocurre en aproximadamente 0.3-0.8% de niños de 2-17 años, mientras que en adultos la tasa es de 0.08-0.3%.

Farmacocinética

La lamotrigina se absorbe casi por completo y tiene un volumen de distribución de 1-1.4 L/kg. La unión a proteínas es sólo alrededor de 55%. El fármaco tiene una cinética lineal y se metaboliza principalmente por glucuronidación en el hígado al 2-*N*-glucurónido inactivo, que se excreta en la orina. La lamotrigina tiene una semivida de aproximadamente 24 horas en voluntarios normales; esto disminuye a 13-15 horas en pacientes que toman medicamentos inductores de enzimas. La lamotrigina es eficaz en el tratamiento de las crisis focales en adultos a dosis por lo común entre 100 y 300 mg/d. La dosis inicial es de 25 mg/d, y aumenta a 50 mg/d después de 2 semanas; posteriormente, la titulación puede avanzar en 50 mg/d cada 1-2 semanas hasta una dosis de mantenimiento habitual de 225-375 mg/d (en dos dosis divididas). No se han establecido los niveles séricos terapéuticos, pero la toxicidad es infrecuente con niveles <10 mcg/mL. Se considera que es particularmente eficaz la combinación de la lamotrigina y el valproato. Sin embargo, el valproato aumenta al doble en la semivida de la lamotrigina y puede incrementar consecuentemente los niveles sanguíneos, lo que conduce a un riesgo de erupción cutánea si se agrega este fármaco a un régimen estable de lamotrigina. En pacientes que reciben valproato, la dosis inicial de lamotrigina debe reducirse a 12.5-25 mg cada dos días, con aumentos de 25-50 mg/d cada 2 semanas según sea necesario a una dosis de mantenimiento habitual de 100-200 mg/d.

LEVETIRACETAM

El levetiracetam es un agente anticonvulsivo de amplio espectro y uno de los fármacos más comúnmente prescritos para la epilepsia, principalmente debido a su percibido perfil favorable de efectos adversos, amplia ventana terapéutica, propiedades farmacocinéticas favorables y falta de interacciones farmacológicas.



Levetiracetam Brivaracetam

Mecanismo de acción

El levetiracetam es un análogo del piracetam, que se supone que sea un potenciador de la cognición. El levetiracetam no es activo en las pruebas de MES o de PTZ en animales, pero sí tiene actividad contra las convulsiones en los modelos de 6 Hz y de kindlind. El le-

vetiracetam se une selectivamente a la SV2A, una proteína de membrana integral de vesícula sináptica ubicua, que puede funcionar como un efector positivo de la exocitosis de la vesícula sináptica. El medicamento accede al lado luminal del reciclaje de vesículas sinápticas mediante endocitosis vesicular. La unión a la SV2A en la vesícula reduce la liberación del neurotransmisor excitador glutamato durante las series de actividad de alta frecuencia.

Usos clínicos

El levetiracetam es eficaz en el tratamiento de las crisis focales en adultos y niños, crisis tónico clónicas generalizadas primarias y las crisis mioclónicas de la epilepsia mioclónica juvenil. La dosificación en los adultos puede comenzar con 500 o 1 000 mg/d. La dosificación puede aumentarse cada 2-4 semanas en 1 000 mg hasta una dosis máxima de 3 000 mg/d. El medicamento se administra dos veces al día. Los efectos adversos incluyen somnolencia, astenia, ataxia, infección (resfriados) y mareos. Menos comunes pero más graves son los cambios en el comportamiento y el estado de ánimo, como irritabilidad, agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, depresión y labilidad emocional. Las formulaciones orales incluyen tabletas de liberación prolongada; también está disponible una preparación intravenosa.

Farmacocinética

La absorción oral del levetiracetam es rápida y casi completa, con concentraciones plasmáticas máximas en 1.3 horas. El alimento disminuye la velocidad de absorción pero no afecta la cantidad absorbida. La cinética es lineal. La unión a las proteínas es inferior a 10%. La semivida plasmática es de 6-8 horas, pero puede ser más prolongada en los ancianos. Dos tercios del medicamento se excretan sin cambios por la orina y el resto como el metabolito desaminado inactivo ácido 2-pirrolidona-*N*-butírico. El metabolismo del levetiracetam ocurre en la sangre. No hay metabolismo en el hígado y las interacciones entre medicamentos son mínimas.

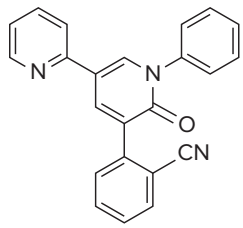
BRIVARACETAM

El brivaracetam, el análogo 4-*n*-propilo del levetiracetam, es un ligando de alta afinidad a la SV2A recientemente aprobado para el tratamiento de las crisis de inicio focal (parciales). Queda por demostrar si tiene la actividad de amplio espectro del levetiracetam, dada la similitud de los mecanismos de acción; sin embargo, se espera un amplio espectro. El brivaracetam es activo en modelos animales con epilepsias generalizadas. En pacientes con epilepsias generalizadas mejoró o abolió la respuesta fotoparoxística (aparición anormal de espigas corticales o espigas y descargas de ondas en el EEG en respuesta a la estimulación con luz intermitente). Además, el medicamento redujo la frecuencia de las crisis generalizadas en un pequeño número de pacientes con crisis generalizadas incluidos en un ensayo clínico. El brivaracetam exhibe una farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis (10-600 mg, dosis oral única). Se absorbe rápida y completamente después de la administración oral; tiene una semivida de eliminación de 7-8 horas, lo que permite una dosificación dos veces al día, y tiene una baja unión a proteínas plasmáticas (<20%).

La administración concomitante de brivaracetam con carbamazepina puede aumentar la exposición al epóxido de carbamazepina, el metabolito activo de la carbamazepina, que puede dar lugar a efectos adversos; se debe considerar la reducción de la dosis de carbamazepina. Del mismo modo, la coadministración de brivaracetam con fenitoína puede aumentar los niveles de fenitoína. Es poco probable que la administración concomitante de otros medicamentos anticonvulsivos afecte la exposición al brivaracetam. El brivaracetam no proporciona ningún beneficio terapéutico añadido cuando se administra junto con el levetiracetam; ambos fármacos actúan sobre la SV2A.

PERAMPANEL

El perampanel es un antagonista del receptor AMPA activo por vía oral aprobado para el tratamiento de crisis focales y tónico clónicas generalizadas primarias en las epilepsias idiopáticas generalizadas.



Perampanel

Mecanismo de acción

El perampanel es un potente antagonista no competitivo del receptor AMPA, un subtipo del receptor ionotrópico de glutamato que es el principal mediador de la excitación sináptica en el sistema nervioso central (consúltese figura 24-1). Los receptores AMPA son importantes para la generación local de actividad convulsiva en focos epilépticos y también son responsables de la propagación de la excitación neurona a neurona. El bloqueo parcial de los receptores AMPA por concentraciones terapéuticas de perampanel reduce la probabilidad de aparición de convulsiones. En las crisis convulsivas generalizadas, ya sea que ocurran como una crisis secundariamente generalizada después de una crisis focal o como una crisis generalizada primaria, las neuronas excitadoras corticales se ocupan de los centros subcorticales, incluido el tálamo, que transmiten la excitación a través de ambos hemisferios. Esta propagación de la excitación a sitios distantes está mediada por receptores AMPA en las sinapsis excitatorias que los axones largos producen en sus blancos distantes. El perampanel es por tanto muy adecuado para inhibir esta propagación de la excitación, lo que puede explicar su actividad en la prevención de crisis convulsivas generalizadas secundarias y primarias. El perampanel se une a un sitio alostérico en el lado extracelular del canal, actuando como una cuña para evitar la apertura del canal.

Uso clínico

Una dosis de mantenimiento típica de perampanel para pacientes de 12 años o más, es de 4, 6 u 8 mg/d. Se pueden necesitar dosis más altas en pacientes que están recibiendo medicamentos anticonvulsivos inductores del CYP3A4. El uso del perampanel a menudo se asocia con reacciones adversas conductuales que incluyen agresión, hostilidad, irritabilidad e ira. La frecuencia de estos efectos adversos aumenta de una manera dependiente de la dosis, y ocurren con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes y en aquellos con discapacidades de aprendizaje o demencia. El consumo de alcohol puede exacerbar el nivel de ira. Otros efectos adversos comunes son mareo, somnolencia y dolor de cabeza. Las caídas son más comunes en dosis más altas.

Farmacocinética

El perampanel tiene una semivida larga, generalmente en el rango de 70 a 110 horas, lo que permite una dosificación una vez al día. Debido a la larga semivida, el estado estacionario no se logra durante 2-3 semanas; el prescriptor debe realizar cambios en la dosificación con una frecuencia no mayor a intervalos de 2 semanas (o más). La cinética es lineal en el rango de dosis de 2-12 mg/d. La semivida se prolonga en la insuficiencia hepática moderada. La absorción es rápida y el medicamento está completamente biodisponible. Aunque el alimento disminuye la velocidad de absorción, la extensión no se ve afectada. El perampanel está 95% ligado a las proteínas plasmáticas. El fármaco se metaboliza ampliamente a través de la oxidación inicial por el CYP3A4 y la posterior glucuronidación.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas más importantes del perampanel son con medicamentos anticonvulsivos inductores potentes del CYP3A4, como la carbamazepina, la oxcarbazepina y la fenitoína. El uso concomitante con dichos agentes aumenta la depuración del perampanel 50-70%, lo que puede requerir el uso de dosis más altas del perampanel. Algo menos preocupante es la posibilidad de que los inhibidores potentes del CYP3A4 aumenten los niveles de perampanel. El fármaco puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales que contienen levonorgestrel.

FENOBARBITAL

En 1903, químicos alemanes descubrieron que los derivados lipofílicos del ácido barbitúrico inducían sueño en los perros. El fenobarbital se introdujo en el mercado clínico en 1912 como una ayuda para dormir; se descubrió fortuitamente que era útil en el tratamiento de la epilepsia. En comparación con los barbitúricos anestésicos, como el pentobarbital, se prefiere el fenobarbital en el tratamiento crónico de la epilepsia porque es menos sedante a dosis anticonvulsivas. El pentobarbital intravenoso, sin embargo, se usa con frecuencia para inducir anestesia general en el tratamiento del estado epiléptico refractario al medicamento. El fenobarbital es el fármaco anticonvulsivo disponible más antiguo; no obstante, el medicamento ya no es una primera opción en el mundo desarrollado debido a sus propiedades sedantes y a muchas interacciones medicamentosas. Todavía es útil para las convulsiones neonatales.

Química

Se han utilizado cuatro derivados del ácido barbitúrico para la epilepsia: el fenobarbital, el mefobarbital, el metarbital y la primidona. Sólo el fenobarbital y la primidona permanecen en uso común.

Mecanismo de acción (véase también capítulo 22)

Los barbitúricos como el fenobarbital actúan como moduladores alostéricos positivos de los receptores $GABA_A$ a bajas concentraciones (véase figura 22-6); a concentraciones más altas, los fármacos activan directamente los receptores $GABA_A$. A diferencia de las benzodiacepinas, que aumentan la frecuencia de apertura del canal del cloruro del receptor $GABA_A$, los barbitúricos aumentan la duración media del canal abierto sin alterar la conductancia del canal o la frecuencia de apertura. El fenobarbital también ejerce otras acciones sobre la función sináptica y los mecanismos intrínsecos de excitabilidad neuronal; algunos de éstos podrían ser relevantes para su actividad anticonvulsiva clínica, incluido el bloqueo de los receptores de AMPA o los canales de calcio activados por voltaje.

Usos clínicos

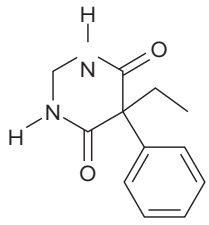
El fenobarbital es útil en el tratamiento de las crisis focales y las crisis tónico clónicas generalizadas. Las comparaciones basadas en la evidencia del fenobarbital con la fenitoína y la carbamazepina no mostraron diferencias en el control de las convulsiones, pero el fenobarbital tenía más probabilidades de suspenderse debido a los efectos adversos. El fenobarbital puede ser útil en el tratamiento de las crisis mioclónicas, como en la epilepsia mioclónica juvenil, pero no es un fármaco de primera elección. El fenobarbital puede empeorar las crisis de ausencia y los espasmos infantiles. La administración a largo plazo del fenobarbital conduce a una dependencia física tal que el umbral convulsivo se reduce con la abstinencia. El medicamento debe suspenderse gradualmente durante varias semanas para evitar la aparición de convulsiones graves o estado epiléptico.

Farmacocinética, niveles terapéuticos y dosis

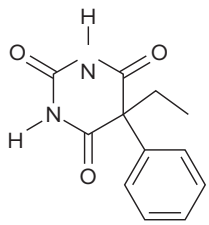
Para la farmacocinética, las interacciones medicamentosas y la toxicidad del fenobarbital, véase el capítulo 22. La dosis de fenobarbital es individualizada basada en la respuesta clínica. La información de dosificación de los ensayos clínicos es limitada. Generalmente se usan dosis en el rango de 60-200 mg, divididas en dos o tres veces al día. La dosis mínimamente efectiva puede ser de 60 mg/d, y el rango medio de dosis efectiva puede ser de 100-150 mg/d. El rango de referencia de concentración en suero aceptado es de 15 a 40 mcg/mL, aunque muchos pacientes toleran niveles crónicos superiores a 40 mcg/mL. Los niveles medios de fenobarbital plasmático en estado estacionario con dosis de 60 y 100 mg/d son 14 y 21 mcg/mL, respectivamente.

PRIMIDONA

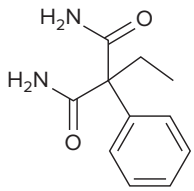
La primidona (2-desoxifenobarbital) es un derivado del fenobarbital. A principios de la década de 1950 se descubrió que el medicamento tenía una actividad anticonvulsiva en modelos animales; la evidencia posterior demostró que es clínicamente activo en el tratamiento de la epilepsia. Fue ampliamente utilizada hasta la década de 1960, pero luego fue en gran parte abandonada debido a la alta incidencia de efectos adversos. Es efectiva para el tratamiento del temblor esencial y aún se usa para esta indicación.



Primidona



Fenobarbital



PEMA

Mecanismo de acción

La primidona se metaboliza a fenobarbital y a feniletilmalonamida (PEMA, *phenylethylmalonamide*). Los tres compuestos son agentes anticonvulsivos activos. Aunque el fenobarbital es aproximadamente igual de activo en las pruebas de MES y de PTZ en animales, la primidona tiene una mayor actividad en la prueba MES que en la prueba PTZ, lo que indica que actúa más como fármaco anticonvulsivo bloqueador del canal de sodio que el fenobarbital. Además, en modelos animales, la primidona causa un deterioro motor relativamente menos agudo que el fenobarbital. Con el tratamiento crónico, se considera que el fenobarbital media la mayor parte de la actividad anticonvulsiva de la primidona. Se han realizado intentos para determinar las contribuciones relativas del fármaco original y sus dos metabolitos en recién nacidos, en los que los sistemas de enzimas metabolizadoras de fármacos son muy inmaduros y en los que la primidona se metaboliza lentamente. En estos pacientes, la primidona es eficaz para controlar las convulsiones, lo que confirma que tiene actividad anticonvulsiva intrínseca. Esta conclusión fue reforzada por estudios en pacientes mayores que iniciaron el tratamiento con primidona, en los cuales se obtuvo control de las crisis antes de que las concentraciones de fenobarbital alcanzaran el rango terapéutico.

Usos clínicos

La primidona es efectiva contra las crisis focales y las tónico clónicas generalizadas, pero su efectividad global es menor que la de medicamentos como la carbamazepina y la fenitoína debido a la alta incidencia de toxicidad aguda en la administración inicial y a los efectos sedantes crónicos en dosis efectivas. La primidona también se usa en algunos trastornos del movimiento (véase capítulo 28).

Farmacocinética

La primidona se absorbe por completo, por lo general alcanza concentraciones máximas aproximadamente 3 horas después de la administración oral. La primidona se une sólo 30% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 0.6 L/kg. Como se muestra en la figura del texto, la primidona se metaboliza por oxidación a fenobarbital, el cual se acumula lentamente, y por escisión del anillo heterocíclico para formar la PEMA. Tanto la primidona como el fenobarbital se someten a la conjugación y excreción posterior. La primidona tiene una depuración más amplia que la mayoría de los otros medicamentos anticonvulsivos (2 L/kg/d), correspondiente a una semivida de 6-8 horas. La eliminación de la PEMA es aproximadamente la mitad en comparación con la primidona, pero el fenobarbital tiene una depuración muy baja (consúltese el cuadro 3-1). La aparición del fenobarbital corresponde a la desaparición de la primidona. Durante la terapia crónica, los niveles de fenobarbital derivados de la primidona son generalmente de dos a tres veces más altos que los niveles de primidona.

Niveles terapéuticos y dosis

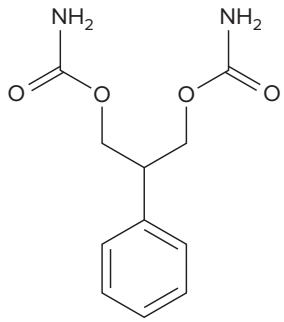
La primidona es más eficaz cuando los niveles plasmáticos están en el rango de 8-12 mcg/mL. Los niveles concomitantes de su metabolito, el fenobarbital, en estado estable, por lo general varían de 15 a 30 mcg/mL. Se necesitan dosis de 10-20 mg/kg/d para obtener estos niveles. La primidona debe comenzarse a una dosis diaria baja, que luego se aumenta gradualmente durante varios días a algunas semanas para evitar una sedación prominente y las molestias gastrointestinales. Al ajustar las dosis del medicamento, el fármaco original alcanza el estado estable rápidamente (30-40 horas), pero los metabolitos activos, el fenobarbital y la PEMA, alcanzan un estado estable mucho más lentamente, aproximadamente a los 20 días y 3-4 días, respectivamente.

Toxicidad

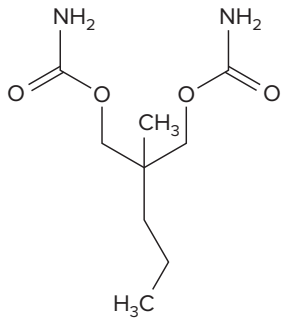
Los efectos adversos relacionados con la dosis de primidona son similares a los de su metabolito, el fenobarbital, excepto que muchos pacientes experimentan efectos adversos graves en la dosificación inicial, que incluyen somnolencia, mareos, ataxia, náuseas y vómitos. La tolerancia a estos efectos adversos se desarrolla en un lapso de horas a días y se puede minimizar mediante una titulación lenta.

FELBAMATO

El felbamato es un dicarbamato que se usa en el tratamiento de las crisis focales y en el síndrome de Lennox-Gastaut. Está estructuralmente relacionado con el meprobamato, un hipnótico sedante. El felbamato es generalmente bien tolerado; algunos pacientes informan un *mejor* estado de alerta. Sin embargo, debido a que el medicamento puede causar anemia aplásica y hepatitis grave, se usa sólo para pacientes con convulsiones refractarias que responden mal a otros medicamentos. A pesar de la gravedad de los efectos adversos, miles de pacientes en todo el mundo usan este medicamento.



Felbamato



Meprobamato

El felbamato parece tener múltiples mecanismos de acción. Produce un bloqueo dependiente del uso de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), con selectividad para aquellos que contienen la subunidad GluN2B (NR2B); el fármaco también produce una potenciación de tipo barbitúrico de las respuestas del receptor $GABA_A$. El felbamato oral se absorbe bien (>90%). De la dosis absorbida, 30-50% se excreta sin cambios en la orina. El resto es metabolizado por CYP3A4 y CYP2E1 en el hígado. La semivida terminal promedio de 20 horas en monoterapia disminuye a 13-14 horas en presencia de la fenitoína o la carbamazepina. La dosis inicial típica de felbamato es de 400 mg tres veces al día. Puede aumentarse lentamente hasta una dosis máxima de 3 600 mg/d, aunque algunos pacientes han recibido dosis tan altas como 6 000 mg/d. Los niveles plasmáticos efectivos varían de 30 a 100 mcg/mL. Además de su utilidad en las crisis focales, el felbamato aminora las crisis atónicas y otros tipos de crisis en el síndrome de Lennox-Gastaut. El felbamato disminuye la eliminación de la fenitoína y el ácido valproico y aumenta sus niveles en sangre; puede necesitarse la reducción de la dosis de estos medicamentos cuando se inicia con el felbamato. Éste reduce los niveles de carbamazepina, pero aumenta los niveles del metabolito epóxido de carbamazepina, el cual puede estar asociado con efectos adversos, incluidos mareos, diplopía o dolor de cabeza.

FÁRMACOS EFECTIVOS PARA LAS CRISIS GENERALIZADAS

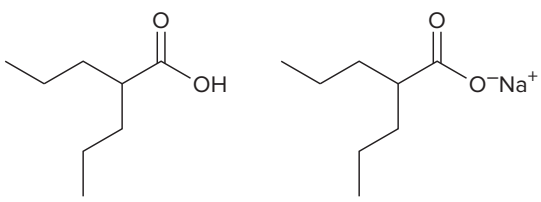
Un número limitado de medicamentos anticonvulsivos son agentes de primera línea en el tratamiento de pacientes, que presentan diferentes tipos de crisis generalizadas. El valproato es especialmente eficaz y se considera el tratamiento de primera elección para tales pacientes. Sin embargo, tiene varios efectos secundarios problemáticos y es un teratógeno humano conocido; se evita su uso en mujeres en edad fértil. Otros medicamentos que pueden tener una amplia actividad en las epilepsias generalizadas son el topiramato y la zonisamida.

VALPROATO Y DIVALPROEX SÓDICO

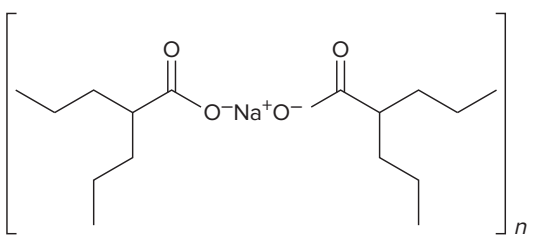
El valproato es un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro de primera línea que se considera que ofrece protección contra muchos tipos de convulsiones. Además, se usa como un estabilizador del estado de ánimo en el trastorno bipolar y como tratamiento profiláctico para la migraña. Se encontró que el valproato tenía propiedades anticonvulsivas cuando se usó como solvente en la búsqueda de otros medicamentos efectivos contra las convulsiones.

Química

El ácido valproico es un ácido graso ramificado de cadena corta que es líquido a temperatura ambiente; se formula como una solución de jarabe oral o en cápsulas de gelatina. Sin embargo, el fármaco se usa más comúnmente, en un complejo de coordinación —denominado divalproex sódico— compuesto por partes iguales de ácido valproico y la sal valproato sódico. Una formulación de divalproex de liberación prolongada en una matriz de polímero hidrófilo permite la administración oral una vez al día. El ácido valproico tiene un valor de pK_a de 4.56 y, por tanto, está completamente ionizado a pH corporal; por esa razón, la forma activa del medicamento es el ion valproato, independientemente de si se administra ácido valproico o la sal del ácido. El ácido valproico es uno de una serie de ácidos grasos carboxílicos que tienen actividad anticonvulsiva; esta actividad parece ser mayor para longitudes de cadena de carbono de cinco a ocho átomos. Las amidas y ésteres del ácido valproico también son agentes anticonvulsivos activos.



Ácido valproico Valproato de sodio



Divalproex sódico

Mecanismo de acción

El mecanismo o los mecanismos por los cuales el valproato ejerce sus acciones terapéuticas no se conocen. El valproato tiene una eficacia de amplio espectro en modelos animales, que confiere protección anticonvulsiva en diversos modelos de crisis quimioconvulsivas, la prueba de MES y los modelos kindlind. El curso de tiempo de la actividad anticonvulsiva del valproato está pobremente correlacionado con los niveles sanguíneos o tisulares del fármaco original, una observación que ha llevado a la especulación con respecto a la especie activa.

Usos clínicos

El valproato es uno de los medicamentos anticonvulsivos más versátiles y efectivos. Es muy utilizado para las crisis mioclónicas (como la epilepsia mioclónica juvenil), atónicas (como en el síndrome de Lennox-Gastaut) y tónico clónicas generalizadas. El valproato también es efectivo en el tratamiento de las crisis de ausencia generalizadas, y con frecuencia se prefiere a la etosuximida cuando el paciente tiene crisis tónico clónicas generalizadas concomitantes. El valproato también es efectivo en las crisis focales, pero puede no ser tan eficaz como la carbamazepina o la fenitoína. Las formulaciones intravenosas se pueden usar para tratar el estado epiléptico.

Farmacocinética

El valproato se absorbe bien después de una dosis oral, con una biodisponibilidad superior a 80%. Los niveles máximos en sangre se observan en 2 horas. Los alimentos pueden retrasar la absorción, y el medicamento puede tener una tolerabilidad mejorada, si se administra después de las comidas. El valproato tiene alta unión a las proteínas plasmáticas, pero la unión a éstas se satura al aumentar la concentración en el extremo superior del rango terapéutico, lo que da como resultado un aumento de la fracción libre de valproato en plasma de 10% a concentraciones plasmáticas de 75 mcg/mL hasta 30% con niveles superiores a 150 mcg/mL. Tales aumentos conducen a un incremento aparente en la depuración del valproato total a dosis altas. La semivida varía de 9 a 18 horas; se prefieren las formulaciones de liberación prolongada. Debido a que el valproato está altamente unido a las proteínas, se limita en gran parte al plasma sanguíneo; el medicamento tiene un bajo volumen de distribución de aproximadamente 0.15 L/kg. Alrededor de 20% del fármaco se excreta como un conjugado directo.

Dosificación y niveles terapéuticos

Se recomienda una dosis diaria inicial de 15 mg/kg con una titulación lenta hasta la dosis terapéutica. Las dosis de 25-30 mg/kg/d puede ser adecuada en algunos pacientes, pero otros pueden requerir 60 mg/kg/d o incluso más. Los niveles terapéuticos de valproato varían de 50 a 100 mcg/mL, pero por lo general se toleran, y pueden ser necesarias concentraciones de hasta 150 mcg/mL.

Interacciones farmacológicas

El valproato inhibe el metabolismo de varios medicamentos, incluidos el fenobarbital y la etosuximida, lo que conduce a concentraciones más elevadas en el estado estacionario de estos agentes. Los niveles de fenobarbital pueden elevarse bruscamente, causando estupor o coma. El valproato desplaza a la fenitoína de las proteínas plasmáticas, lo que provoca un aumento en la fracción libre de la fenitoína; las concentraciones totales de la fenitoína en el rango terapéutico pueden estar asociadas con toxicidad. Aunque el val-

proato no aumenta los niveles de la carbamazepina en sí, los niveles de epóxido de la carbamazepina pueden incrementar. El valproato puede disminuir drásticamente la eliminación de la lamotrigina, lo que resulta en una prolongación de dos a tres veces de la semivida de la lamotrigina.

Toxicidad

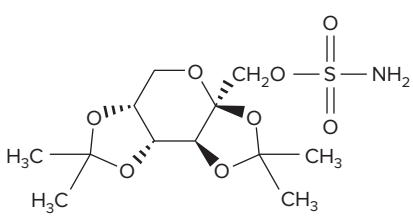
Los efectos adversos más comunes relacionados con la dosis del valproato son las náuseas, los vómitos y otras molestias gastrointestinales, como el dolor abdominal y la acidez estomacal. El medicamento debe iniciarse gradualmente para evitar estos síntomas. Un temblor fino se observa a menudo con niveles más altos. Otros efectos adversos reversibles que ocurren en algunos pacientes incluyen aumento de peso, incremento del apetito y pérdida del cabello.

El valproato rara vez causa toxicidad hepática idiosincrásica, que puede ser grave y fatal. El riesgo es mayor para pacientes menores de 2 años de edad y para aquellos que toman varios medicamentos. Los valores iniciales de aspartato aminotransferasa pueden no estar elevados en pacientes susceptibles, aunque estos valores eventualmente se vuelven anormales. La mayoría de las muertes se han producido dentro de los 4 meses posteriores al inicio de la terapia. El otro efecto adverso idiosincrático observado con el valproato es la trombocitopenia, aunque faltan casos documentados de sangrado anormal. El valproato puede interferir con la conversión de amoniaco a urea. Puede causar letargo asociado con el aumento de las concentraciones de amoniaco en la sangre. Se ha producido encefalopatía hiperamonémica fatal en pacientes con defectos genéticos en el metabolismo de la urea; el medicamento está contraindicado en estos pacientes.

El tratamiento con valproato durante el primer trimestre del embarazo se asocia con 1-2% de riesgo de defectos del tubo neural, incluida la espina bífida. Además, se ha observado una mayor incidencia de anomalías cardiovasculares, orofaciales y digitales. Finalmente, se ha reportado sobre el deterioro cognitivo en la descendencia. Estas observaciones deben ser fuertemente consideradas en la selección de fármacos en mujeres con capacidad potencial de gestación.

TOPIRAMATO

El topiramato es un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro, cuya estructura química es la de un monosacárido sustituido por el sulfamato derivado de la D-fructosa. Se usa en el tratamiento de las crisis focales, las crisis generalizadas primarias y en el síndrome de Lennox-Gastaut. El topiramato también se usa comúnmente para la profilaxis de la migraña.



Topiramato

Mecanismo de acción

El topiramato probablemente actúa a través de varios blancos celulares, lo que puede explicar su actividad de amplio espectro en la epilepsia y la migraña. Los posibles sitios de acción relevantes para sus actividades clínicas son 1) los canales de sodio activados por voltaje, 2) los subtipos del receptor $GABA_A$ y 3) los receptores AMPA o kainato. El fármaco es un inhibidor débil de las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica, pero no se considera que esto explique sus efectos anticonvulsivos. En casos raros, la inhibición de la anhidrasa carbónica puede causar acidosis metabólica de importancia clínica.

Usos clínicos

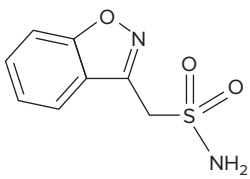
El topiramato es efectivo en el tratamiento de las crisis focales en adultos y niños, y en las crisis tónico clónicas generalizadas primarias. El medicamento está aprobado para el síndrome de Lennox-Gastaut y puede ser eficaz en la epilepsia mioclónica juvenil, los espasmos infantiles, el síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica severa de la infancia) e incluso las crisis de ausencia de la niñez. La dosis inicial en pacientes recién diagnosticados suele ser de 100 mg/d, pero las dosis de mantenimiento generalmente oscilan entre 200 y 400 mg/d. La mayoría de los médicos comienzan con una dosis baja (25-50 mg/d) y aumentan lentamente para evitar los efectos adversos. Con el topiramato es común que ocurran efectos cognitivos secundarios, motivo frecuente de interrupción. Los pacientes afectados experimentan deterioro de la función del lenguaje expresivo (disnomia y disminución de la fluidez verbal), deterioro de la memoria verbal y un enlentecimiento general del proceso cognitivo. Estos efectos son diferentes a los de otros medicamentos anticonvulsivos y a menudo ocurren sin sedación o cambios de humor. La incidencia de efectos secundarios cognitivos aumenta de forma dependiente de la dosis, y alcanza 26% a una dosis de 400 mg/d; sin embargo, algunos pacientes no se ven afectados por completo incluso con dosis mayores. Otro efecto adverso problemático que comúnmente ocurre con el topiramato son las parestesias, que típicamente suceden durante el inicio de la terapia o con dosis altas; los síntomas pueden resolverse con un tratamiento continuo. Otros efectos adversos relacionados con la dosis que ocurren con frecuencia en las primeras 4 semanas de la terapia con topiramato son somnolencia, fatiga, mareo, nerviosismo y confusión. La miopía aguda y el glaucoma de ángulo cerrado pueden requerir la retirada inmediata del fármaco. La urolitiasis ocurre en 0.5-1.5% de los pacientes con terapia a largo plazo y es más común en los hombres. En algunos pacientes, la inhibición de la anhidrasa carbónica se asocia con una reducción de bicarbonato sérico que, por lo general, es asintomática, pero puede dar lugar a síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia o náuseas y vómitos. Se desconoce el potencial que tiene la acidosis metabólica crónica hiperclorémica sin anión gap no tratada para la salud ósea. La disminución de la sudoración (oligohidrosis) y una elevación en la temperatura corporal puede ocurrir durante la exposición al clima cálido, principalmente en los niños. El tratamiento con el topiramato a largo plazo a menudo se asocia con una pérdida de peso significativa, principalmente debido a una reducción en la masa de grasa corporal. En ensayos clínicos, 85% de los adultos que recibieron el topiramato perdieron peso, que en promedio ascendió a 5% del peso corporal promedio inicial. Se produce una mayor pérdida de peso en aquellos con mayor peso antes del tratamiento. La pérdida de peso es gradual y, por lo general, alcanza su punto máximo a los 12-18 meses después del inicio de la terapia. Los cambios beneficiosos en el perfil lipídico, el control glucémico y la presión arterial pueden acompañar la pérdida de peso. Los resultados en humanos sugieren un vínculo entre el uso del topiramato en el primer trimestre del embarazo y la formación de hendidura oral en los recién nacidos (riesgo relativo de 16 a 21 veces).

Farmacocinética

El topiramato se absorbe rápidamente (alrededor de 2 horas) y tiene un 80% de biodisponibilidad. Hay un efecto mínimo de los alimentos sobre la absorción, un mínimo de unión a las proteínas plasmáticas (15%) y sólo un metabolismo moderado (20-50%); no se forman metabolitos activos. El medicamento se excreta principalmente en la orina (50-80% no se modifica). La semivida de la monoterapia es de 20 a 30 horas, pero disminuye de 12 a 15 horas cuando se administra con fármacos concomitantes inductores de enzimas. Las formulaciones de liberación inmediata generalmente se administran en dos dosis diarias. Las formulaciones de liberación prolongada están disponibles y han sido aprobadas para su administración una vez al día. Aunque se observan niveles elevados en la insuficiencia renal y el daño hepático, no hay efecto de la edad o del sexo, no hay autoinducción, ni inhibición del metabolismo, y la cinética es lineal. Ocurren interacciones con medicamentos, que pueden ser complejas, pero el efecto principal está en los niveles de topiramato, más que en los niveles de otros medicamentos anticonvulsivos. Las píldoras anticonceptivas pueden ser menos efectivas en presencia del fármaco, y se recomiendan los modos de anticoncepción alternativos en mujeres que toman más de 200 mg/d; sin embargo, pueden ser satisfactorios los anticonceptivos orales con un mayor contenido de etinilestradiol (50 mcg).

ZONISAMIDA

La zonisamida es un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro que es eficaz para las crisis tónico clónicas focales y generalizadas en adultos y niños, y también puede ser efectivo en algunas epilepsias mioclónicas y en los espasmos infantiles. Existen informes de mejoría de crisis tónico clónicas de inicio generalizada y las crisis de ausencia atípicas.



Zonisamida

Hay poca información sobre el mecanismo de acción de la zonisamida. Aunque bloquea los canales de sodio activados por voltaje, otras acciones también pueden contribuir a su actividad anticonvulsiva. La zonisamida tiene una alta biodisponibilidad, unión moderada a proteínas (>50-60%) y una semivida de 1-3 días, por lo que puede administrarse una vez al día. El fármaco se metaboliza en gran medida por la acetilación para formar la *N*-acetil-zonisamida, la cual se excreta en la orina sin cambios, y por el CYP3A4 para formar la 2-sulfamoilacetilfenol, que se excreta como el glucurónido. Las dosis de mantenimiento son de 200 a 400 mg/d en adultos (máximo de 600 mg/d) y de 4 a 8 mg/kg/d en niños (máximo de 12 mg/kg/d). Los efectos adversos incluyen somnolencia, deterioro cognitivo, cálculos renales y erupciones cutáneas potencialmente graves. La zonisamida no tiene efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de otros medicamentos anticonvulsivos. Sin embargo, fármacos anticonvulsivos como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital que inducen el CYP3A4 aumentan la depuración de la zonisamida y acortan su semivida; el uso concomitante con agentes inductores del CYP3A4 puede requerir un aumento en la dosis de la zonisamida. La zonisamida, como el topiramato, contiene azufre: la zonisamida es una sulfonamida, mientras que el topiramato contiene la misma estructura de sulfonamida, pero es estrictamente un sulfamato. Tienen acciones farmacológicas similares, incluida la inhibición de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida, que también es una sulfonamida. Tanto la zonisamida como el topiramato están asociados con la pérdida de peso. También ambos (rara vez) causan cálculos renales y oligohidrosis. No se sabe si estas acciones están relacionadas con la estructura común de la sulfonamida.

FÁRMACOS EFECTIVOS PARA LAS CRISIS DE AUSENCIA GENERALIZADAS

La etosuximida y el valproato son tratamientos efectivos y bien tolerados para las crisis de ausencia generalizada en la epilepsia de ausencia infantil; la lamotrigina es posiblemente efectiva. La etosuximida se considera en esta sección junto con la trimetadiona, que tiene un interés histórico.

ETOSUXIMIDA

La etosuximida es un medicamento de primera línea para el tratamiento de las crisis generalizadas de ausencia. Se puede usar como monoterapia, a menos que también existan crisis tónico clónicas generalizadas. En este caso se prefiere el valproato o se puede combinar la etosuximida con otro fármaco eficaz contra las crisis tónico clónicas generalizadas.

Química

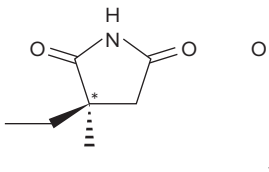
La etosuximida se introdujo en 1958 como la tercera de las tres succinimidas comercializadas; las otras dos, la fensuximida y la mesuximida, raramente se usan. La etosuximida y la mesuximida tienen carbonos asimétricos (los asteriscos en la figura de la siguiente página) y se usan como racematos.

Mecanismo de acción

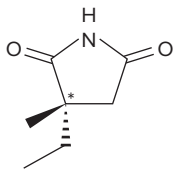
Se cree que la etosuximida actúa por inhibición de los canales de calcio de tipo T activados por bajo voltaje en las neuronas tálamocorticales, que subyacen en las descargas de espiga-onda de 3 Hz de las crisis de ausencia generalizadas. Otros canales iónicos afectados incluyen los canales de sodio activados por voltaje, los canales de potasio activados por calcio y los canales rectificadores internos de potasio; estas acciones pueden contribuir a la eficacia de la etosuximida en la epilepsia de ausencia.

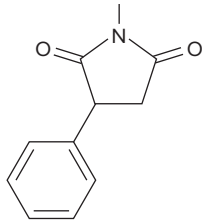
Usos clínicos

Estudios de mediados de la década de 1970 proporcionaron evidencia de que la monoterapia con la etosuximida es efectiva en el tratamiento de la crisis de ausencia generalizada infantil. También hay evidencia de que es eficaz en el tratamiento de la ausencia atípica y de la epilepsia de mioclono negativo, un tipo de convulsión poco frecuente que se caracteriza por la interrupción de la actividad contralateral electromiográfica en curso a una descarga lateralizada de espigas y ondas. Si la etosuximida en la monoterapia no conduce al control de las convulsiones, el medicamento puede usarse en combinación con el valproato u otros agentes como las benzodiacepinas.

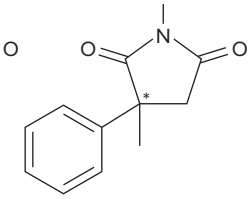


Etosuximida

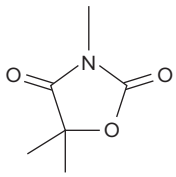




Fensuximida



Mesuximida



Trimetadiona

Farmacocinética

La absorción es completa después de la administración de las formas de dosificación oral. Los niveles máximos se observan de 3-7 horas posteriores a la administración oral de las cápsulas. La etosuximida no se une a las proteínas. Durante la administración a largo plazo, aproximadamente 20% de la dosis se excreta sin cambios por el riñón. El fármaco restante se metaboliza en el hígado, principalmente por la hidroxilación por el CYP3A, a metabolitos inactivos. La etosuximida tiene una depuración corporal total muy baja (0.25 L/kg/d). Esto corresponde a una semivida de cerca de 40 horas, aunque se han informado valores de 18 a 72 horas.

Niveles terapéuticos y dosificación

En niños, una dosis inicial común es de 10-15 mg/kg/d, con valoración de acuerdo con la respuesta clínica hasta una dosis de mantenimiento de 15-40 mg/kg/d. En niños mayores y adultos, la dosis inicial es de 250 o 500 mg/d, con incrementos de 250 mg hasta la respuesta clínica, con un máximo de 1 500 mg/d. Si bien la dosificación se basa en la titulación hasta el control máximo de las convulsiones con una tolerabilidad aceptable, el rango aceptado de concentración terapéutica en suero es de 40-100 mcg/mL (aunque en algunos pacientes pueden ser necesarios y tolerados niveles plasmáticos de hasta 150 mcg/mL). Existe una relación lineal entre la dosis de la etosuximida y los niveles plasmáticos en estado estable. Si bien la semivida prolongada podría permitir la dosificación una vez al día, la etosuximida generalmente se administra en dos o incluso tres dosis divididas, para minimizar los efectos gastrointestinales adversos.

Interacciones farmacológicas y toxicidad

La administración de la etosuximida con el ácido valproico da como resultado una disminución en la depuración de la etosuximida y concentraciones más altas en el estado estable debido a la inhibición del metabolismo de la etosuximida. No se han informado otras interacciones medicamentosas importantes. El efecto adverso relacionado con la dosis más común de la etosuximida es la molestia gástrica, que incluye dolor, náuseas y vómitos. Cuando se produce un efecto adverso, las reducciones de dosis temporales pueden permitir la adaptación. Otros efectos adversos relacionados con la dosis son la letargia transitoria o fatiga y, con mucha menos frecuencia, dolor de cabeza, mareos, hipo y euforia. Los cambios de comportamiento generalmente están en dirección a la mejora. Los efectos adversos no relacionados con la dosis, o idiosincrásicos, de la etosuximida son en extremo infrecuentes.

TRIMETADIONA

La trimetadiona es un fármaco anticonvulsivo oxazolidinediona introducido en 1945. Ya no se comercializa en Estados Unidos, pero está disponible en otros lugares. Es eficaz en el tratamiento de la crisis de ausencia generalizada y fue el fármaco de elección para este tipo de convulsiones hasta la introducción de la etosuximida. La trimetadiona tiene numerosos efectos secundarios relacionados con la dosis e idiosincrásicos, incluida la hemeralopía (ceguera diurna). Debido a la alta propensión a los efectos secundarios, la trimetadiona y las oxazolidinedionas relacionadas, la parametadiona y la dimetadiona, los principales metabolitos de la trimetadiona, no suelen usarse.

FÁRMACOS EFECTIVOS PARA LAS CRISIS MIOCLÓNICAS, COMO EN EL SÍNDROME DE LA EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

El valproato es el fármaco de primera elección para el tratamiento de las crisis mioclónicas. Otros medicamentos efectivos en el tratamiento de este tipo de convulsiones son el levetiracetam, la zonisamida, el topiramato y la lamotrigina.

FÁRMACOS EFECTIVOS PARA LAS CRISIS ATÓNICAS COMO EN EL SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

El valproato en combinación con la lamotrigina y una benzodiacepina es el tratamiento más utilizado para las crisis atónicas. El topiramato, el felbamato y la lamotrigina se emplean en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut; los ensayos clínicos han mostrado una mejoría en las crisis atónicas. Los fármacos anticonvulsivos bloqueadores del canal de sodio, el fenobarbital y la vigabatrina,

deben usarse con precaución porque pueden empeorar las crisis atónicas. El clobazam y la rufinamida, discutidos en esta sección, también se usan en el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y se ha demostrado en ensayos clínicos que reducen la frecuencia de las crisis atónicas.

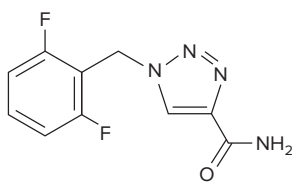
CLOBAZAM

Clobazam es muy utilizado para el tratamiento de las crisis focales en muchos países, aunque no está aprobado para esa indicación en Estados Unidos, donde su único uso aprobado es para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, en pacientes mayores de 2 años de edad. El clobazam es una 1,5-benzodiacepina, y estructuralmente diferente de otras benzodiacepinas comercializadas, que son las 1,4-benzodiacepinas. Sin embargo, al igual que las 1,4-benzodiacepinas, el clobazam es un modulador alostérico positivo de los receptores $GABA_A$ y tiene acción farmacológica y efectos adversos similares. Además, aunque se produce tolerancia al clobazam en modelos animales en días o semanas de administración crónica, los estudios retrospectivos que evalúan el grado de tolerancia en el entorno clínico han sugerido que la tolerancia no es una cuestión prominente en el tratamiento clínico. Los efectos secundarios que ocurren de manera dependiente de la dosis incluyen somnolencia y sedación, disartria, babeo y cambios de comportamiento, incluida la agresión. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir con la interrupción abrupta. El clobazam tiene una semivida de 18 horas y es efectivo en dosis de 0.5-1 mg/kg/d. El clobazam es metabolizado en el hígado por transformaciones CYP y no CYP, con hasta 14 metabolitos; sin embargo, el principal metabolito es el desmetilclobazam (norclobazam). Con la administración a largo plazo del clobazam, los niveles de norclobazam, que tiene una semivida más larga que el clobazam, son de 8 a 20 veces más altos que los del original.

El norclobazam tiene actividad anticonvulsiva, aunque es más débil que el clobazam. Sin embargo, debido a que los niveles de norclobazam son mucho más altos en el estado estacionario, es probable que la protección contra las convulsiones durante la terapia crónica se deba principalmente al norclobazam. El clobazam es un inhibidor moderado del CYP2D6 y se ha demostrado que aumenta significativamente los niveles de fármacos metabolizados por esta isoenzima, como la fenitoína y la carbamazepina. Es posible que se requiera una dosificación reducida cuando estos medicamentos anticonvulsivos se usan en combinación con el clobazam.

RUFINAMIDA

La rufinamida es un derivado del triazol identificado mediante la prueba de detección de convulsiones en modelos animales. Es eficaz para las crisis atónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut, pero también hay cierta evidencia de eficacia en el tratamiento de las crisis focales. En Estados Unidos y Europa, la rufinamida sólo está aprobada para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.



Rufinamida

Mecanismo de acción

En ratones y ratas, la rufinamida es protectora en la prueba de MES y, en dosis más altas, en la prueba de PTZ. Su única acción conocida, que es relevante para la protección de las convulsiones, es como un bloqueador de los canales de sodio activados por voltaje.

Usos clínicos

En el síndrome de Lennox-Gastaut, la rufinamida es efectiva contra todos los tipos de crisis, pero especialmente contra las crisis atónicas. Algunos datos clínicos sugieren que puede ser efectiva contra las crisis focales. El tratamiento en niños generalmente se inicia con 10 mg/kg/d en dos dosis igualmente divididas y se aumenta de forma gradual a 45 mg/kg/d hasta un máximo de 3 200 mg/día. Los adultos pueden comenzar con 400-800 mg/d en dos dosis asimismo divididas hasta un máximo de 3 200 mg/d, según lo tolere. El medicamento debe administrarse con los alimentos. Los eventos adversos más comunes son la somnolencia y los vómitos.

Farmacocinética

La rufinamida se absorbe bien, y las concentraciones plasmáticas alcanzan un máximo entre 4 y 6 horas. La semivida es de 6-10 horas, y se observa una unión mínima a las proteínas plasmáticas. Aunque las enzimas del citocromo P450 no están involucradas, el fármaco se metaboliza de manera amplia a productos inactivos. La mayor parte del fármaco se excreta por la orina; un metabolito ácido representa aproximadamente dos tercios de la dosis. La mayoría de las interacciones entre medicamentos son menores, excepto que el valproato puede disminuir la eliminación de rufinamida; en la dosificación con valproato, particularmente en niños, puede ser necesario disminuirla, por lo general en 50%.

FÁRMACOS EFECTIVOS PARA EL SÍNDROME DE DRAVET

El síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la infancia) es una encefalopatía epiléptica genética poco frecuente, que se caracteriza por diversos tipos de crisis generalizadas y focales, que incluyen las crisis mioclónicas, las crisis tónico clónicas, las crisis de ausencia, las crisis atónicas y la hemiconvulsión lateral y las crisis focales. Las mutaciones del gen *SCN1A* que codifica los canales de sodio activados por voltaje $Na_v1.1$ causan 79% de los casos diagnosticados del síndrome de Dravet. Aunque se usan medicamentos como el clobazam, el valproato y el topiramato, ninguno de éstos es muy efectivo. El estiripentol no está aprobado en Estados Unidos, pero tiene gran uso en Europa. En pacientes con mutaciones del gen *SCN1A*, los fármacos anticonvulsivos bloqueadores del canal de sodio están contraindicados porque empeoran las convulsiones.

ESTIRIPENTOL

El estiripentol es un alcohol alílico aromático que tiene actividad en el tratamiento del síndrome de Dravet. Los estudios clínicos indican que reduce la frecuencia de las crisis prolongadas en los niños con esta afección. El estiripentol a menudo se usa junto con clobazam o valproato; si tiene actividad por sí mismo, no se ha estudiado en ensayos clínicos. El fármaco tiene varias acciones sobre la neurotransmisión mediada por GABA que incluye la actuación como un modulador alostérico positivo de los receptores $GABA_A$. Es un potente inhibidor de CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19, y aumenta

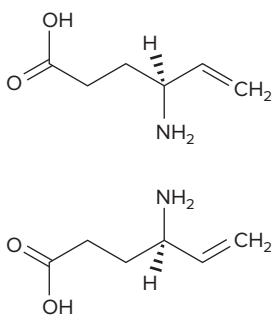
drásticamente los niveles de clobazam y su metabolito activo norclobazam; también inhibe el metabolismo del valproato. Estas interacciones farmacológicas se han propuesto como la base de la efectividad clínica del estiripentol, y las elevaciones en los fármacos concomitantes probablemente contribuyan en cierta medida a la eficacia. Sin embargo, el estiripentol tiene actividad en varios modelos de convulsiones en animales, lo que indica que tiene acción anticonvulsiva en sí misma. La dosificación es compleja, por lo general se comienza con una reducción en las medicaciones concomitantes. El estiripentol se inicia entonces a 10 mg/kg/d y se incrementa gradualmente según sea tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son sedación/somnolencia, disminución del apetito, lentitud de la función mental, ataxia, diplopía, náuseas y dolor abdominal. El estiripentol exhibe farmacocinética no lineal, lo que disminuye la depuración a medida que aumenta la dosis.

FÁRMACOS EFECTIVOS PARA LOS ESPASMOS INFANTILES (SÍNDROME DE WEST)

Los espasmos infantiles se tratan con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) por inyección intramuscular o corticosteroides orales como la prednisona o la hidrocortisona. La vigabatrina también se usa a menudo y es particularmente efectiva en casos asociados con la esclerosis tuberosa. Otros medicamentos anticonvulsivos que pueden ser útiles son el valproato, el topiramato, la zonisamida, o una benzodiacepina, como el clonazepam o el nitrazepam. La ACTH y los corticosteroides están asociados con una morbilidad sustancial, y la vigabatrina, como se analiza a continuación, tiene un riesgo de pérdida de la visión permanente. El objetivo del tratamiento es el cese de las convulsiones, y esto generalmente requiere de la ACTH, los corticosteroides o la vigabatrina, y suele no lograrse con los agentes anticonvulsivos más seguros. Se desconoce el mecanismo de acción de la ACTH y los corticosteroides en el tratamiento de los espasmos infantiles.

VIGABATRINA

La vigabatrina es un análogo del GABA, diseñado como un inhibidor de la transaminasa GABA (GABA-T), la enzima responsable del metabolismo del GABA liberado de forma sináptica. La vigabatrina es efectiva en el tratamiento de las crisis focales (pero no de las crisis generalizadas) y en el tratamiento de los espasmos infantiles. Debido a que puede causar pérdida visual irreversible, generalmente se reserva para pacientes con convulsiones refractarias a otros tratamientos.



Enantiómeros de vigabatrina

Mecanismo de acción

La vigabatrina es un inhibidor irreversible específico de GABA-T, que produce un aumento sostenido en las concentraciones extracelulares de GABA en el cerebro. Esto, paradójicamente, conduce a la inhibición de las respuestas sinápticas del receptor $GABA_A$, pero también prolonga la activación de los receptores extrasinápticos $GABA_A$ que median en la inhibición tónica. La vigabatrina es efectiva en una amplia gama de modelos animales de convulsiones. Se comercializa como un racemato; el enantiómero *S*(+) está activo y el enantiómero *R*(–) parece ser inactivo.

Usos clínicos

La vigabatrina es útil en el tratamiento de los espasmos infantiles, especialmente cuando se asocia con la esclerosis tuberosa. El medicamento también es efectivo contra las crisis focales. La semivida es de aproximadamente 6-8 horas, pero la actividad farmacodinámica del medicamento es más prolongada y no está bien correlacionada con la semivida plasmática, porque la recuperación del fármaco requiere la síntesis de la enzima de reemplazo GABA-T. En los lactantes, la dosis es de 50-150 mg/kg/d. En adultos, la vigabatrina se inicia con una dosis oral de 500 mg dos veces al día; se puede requerir un total de 2-3 g/d para una efectividad total. El efecto adverso más importante de la vigabatrina es la disfunción irreversible de la retina. Los pacientes pueden desarrollar una constricción bilateral permanente del campo visual concéntrico que es a menudo asintomático, pero puede ser incapacitante. La evidencia mínima también sugiere que la vigabatrina puede dañar la retina central. El inicio de la pérdida de visión puede ocurrir a las pocas semanas de comenzar tratamiento o después de meses o años. Otros efectos adversos son somnolencia, dolor de cabeza, mareos y aumento de peso. Los efectos adversos menos comunes, pero más problemáticos son la agitación, la confusión y la psicosis; la enfermedad mental preexistente es una contraindicación relativa.

OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES Y LA EPILEPSIA

BENZODIACEPINAS

Siete benzodiacepinas desempeñan funciones en el tratamiento de las convulsiones y la epilepsia (véase también capítulo 22). Todas producen sus efectos funcionales por modulación alostérica positiva de los receptores del $GABA_A$; sin embargo, diferencias estructurales sutiles entre las benzodiacepinas resultan en diferencias en sus propiedades farmacocinéticas. Ciertas benzodiacepinas son el tratamiento agudo de primera línea para las convulsiones, ya sea en el estado epiléptico o en convulsiones repetitivas agudas (convulsiones de racimo). Sin embargo, dos aspectos destacados de las benzodiacepinas limitan su utilidad en la terapia crónica de la epilepsia. El primero es sus efectos sedantes pronunciados; sin embargo, en niños, puede haber una hiperactividad paradójica, como es el caso con otros agentes sedantes como los barbitúricos. El segundo problema es la tolerancia, en la que las convulsiones pueden responder inicialmente, pero reaparecer en unos pocos meses. Como resultado de estas limitaciones, las benzodiacepinas se utilizan con poca frecuencia en el tratamiento crónico de la epilepsia.

El **diazepam** administrado por vía intravenosa es un tratamiento de primera línea para el estado epiléptico. También se usa en

una formulación de gel rectal para el tratamiento de convulsiones agudas repetitivas (convulsiones de racimo). En ocasiones el medicamento se administra por vía oral a largo plazo, aunque no se considera muy efectivo en esta aplicación, debido al desarrollo de la tolerancia. El **lorazepam** se usa con más frecuencia en el tratamiento del estado epiléptico porque tiene una duración de acción más prolongada después de la inyección intravenosa en bolo. Existe evidencia de que el **midazolam** intramuscular, el cual es soluble en agua, es preferido en el tratamiento ambulatorio del estado epiléptico, porque se puede evitar la demora requerida para lograr el acceso intravenoso. El **clonazepam** es una benzodiacepina de acción prolongada que en una base de miligramos es uno de los agentes anticonvulsivos más potentes conocidos. Tiene una eficacia documentada en el tratamiento de las crisis de ausencia, atónicas y mioclónicas. Como con todas las benzodiacepinas, la sedación es prominente, en especial al comienzo de la terapia; las dosis iniciales deben ser pequeñas. Las dosis máximas toleradas suelen estar en el rango de 0.1-0.2 mg/kg/d, pero pueden ser necesarias muchas semanas de incremento gradual de la dosis diaria para alcanzar esta dosificación en algunos pacientes. El **nitrazepam** no se comercializa en Estados Unidos, pero se usa en muchos otros países, especialmente para los espasmos infantiles y las crisis mioclónicas. El **clorazepato dipotásico** está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de las crisis focales. La somnolencia y el letargo son efectos adversos frecuentes, pero siempre que el medicamento se incremente gradualmente se pueden administrar dosis tan altas como 90 mg/d. El **clobazam** fue descrito con anterioridad en este capítulo debajo de "crisis atónicas".

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Las anhidrasas carbónicas son enzimas que catalizan la interconversión entre el CO_2 y el bicarbonato (véase capítulo 15). Los inhibidores de las anhidrasas carbónicas, particularmente las formas citosólicas CA II y CA VII, exhiben actividad anticonvulsiva. El flujo del bicarbonato a través de los receptores $GABA_A$ puede ejercer una influencia despolarizante (excitatoria) que sobre todo relevante durante la intensa activación del receptor $GABA_A$, como ocurre durante las convulsiones, cuando hay una disminución del gradiente hiperpolarizante de cloruro. La inhibición de la anhidrasa carbónica previene el reabastecimiento de bicarbonato intracelular y deprime la acción despolarizante del bicarbonato.

El inhibidor prototípico de la anhidrasa carbónica es la sulfonamida acetazolamida (véase capítulo 15), que tiene actividad anticonvulsiva de amplio espectro en modelos animales. Además, se considera que la acetazolamida tiene una actividad anticonvulsiva clínica, al menos transitoriamente, contra la mayoría de los tipos de crisis, incluidas las crisis tónico clónicas focales y generalizadas, y especialmente las crisis de ausencia generalizadas. Sin embargo, la acetazolamida rara vez se utiliza para la terapia crónica porque desarrolla tolerancia rápidamente, con el retorno de las convulsiones por lo general en unas pocas semanas. El medicamento a menudo se usa en el tratamiento intermitente de las agudizaciones de las crisis menstruales en mujeres. La dosis habitual es de aproximadamente 10 mg/kg/d hasta un máximo de 1 000 mg/d.

Otra sulfonamida, el inhibidor de la anhidrasa carbónica, el sultiame, se estableció en el tratamiento de las crisis focales en la década de 1950 y también se ha informado que es eficaz en la epilepsia focal benigna con espigas centrotemporales (BECTS, *benign focal epilepsy with centrotemporal spikes*) y los espasmos infantiles, pero no están disponibles los resultados de ensayos controlados. Se ha disminuido su uso en la práctica habitual, excepto en algunos países de Europa y en Israel. No está disponible en Estados Unidos.

Como se indicó anteriormente, el topiramato y la zonisamida son moléculas que contienen azufre con actividad de la anhidrasa carbónica débil. Hay poca evidencia de que esta actividad sea un factor importante en sus efectos terapéuticos.

TEMAS ADICIONALES

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LOS FÁRMACOS

El comportamiento farmacocinético de la mayoría de los medicamentos anticonvulsivos varía notablemente de un paciente a otro, por lo que la dosificación debe ser individualizada. La monitorización de la concentración terapéutica del fármaco se usa a menudo como una ayuda para la dosificación. Los rangos de referencias establecidos están disponibles para la mayoría de los medicamentos anticonvulsivos más antiguos (cuadro 24-3). Dichos rangos no suelen estar disponibles para medicamentos más nuevos, aunque puede haber información sobre los niveles sanguíneos asociados con la eficacia. En todos los casos, los rangos deben interpretarse de manera flexible dada la variabilidad individual en la respuesta. Los niveles de fármaco pueden ser útiles 1) para guiar los ajustes de dosis cuando hay un cambio en la formulación del fármaco 2) cuando ocurren crisis intercurrentes 3) cuando se agrega o se elimina una medicación interactiva del régimen del paciente 4) durante el embarazo 5) para establecer un rango de concentración terapéutica individual, cuando un paciente está en remisión 6) para determinar si los efectos adversos están relacionados con los niveles del fármaco, y 7) para evaluar la adherencia.

ESTADO EPILÉPTICO

El estado epiléptico se define clínicamente como convulsiones anormalmente prolongadas o repetitivas. El estado epiléptico se presenta en varias formas: 1) **estado epiléptico convulsivo** que consiste en crisis tónico clónicas generalizadas repetidas con depresión posictal persistente de la función neurológica entre las convulsiones; 2) **estado epiléptico no convulsivo**, un cambio persistente en el comportamiento o procesos mentales con EEG epileptiforme continuo, pero sin signos motores importantes, y 3) **estado epiléptico focal**, con o sin conciencia alterada. El estado epiléptico convulsivo es una emergencia con peligro para la vida y requiere de tratamiento inmediato. Tradicionalmente, el estado epiléptico convulsivo se definió como más de 30 minutos de 1) actividad convulsiva continua o 2) dos o más convulsiones secuenciales sin recuperación completa de la conciencia entre las convulsiones.

Debido a que se considera que la actividad convulsiva persistente causa daño neuronal permanente y porque la mayoría de las convulsiones terminan en 2 a 3 minutos, suele aceptarse que el tratamiento debe comenzar cuando la duración de la convulsión alcanza los 5 minutos para las crisis tónico clónicas generalizadas y 10 minutos para las crisis focales con o sin deterioro de la conciencia. Es de destacar que el estado epiléptico convulsivo puede evolucionar a un estado epiléptico no convulsivo.

El tratamiento inicial de elección es una benzodiacepina, ya sea lorazepam o diazepam intravenoso, aunque existe evidencia de

CUADRO 24-3 Rangos de referencia de concentraciones séricas para algunos fármacos anticonvulsivos

Medicamento anticonvulsivo	Rango de referencia[1]	
	µM	mcg/mL
FÁRMACOS ANTIGUOS		
Carbamazepina	15-45	4-12
Clobazam	0.1-1.0	0.03-0.30
Clonazepam	60-220 nmol/L	19-70 ng/mL
Etosuximida	300-600	40-100
Fenitoína	40-80	10-20
Fenobarbital	65-172	15-40
Primidona	Primidona: 37-55 Fenobarbital: 65-129	Primidona: 8-12 Fenobarbital: 15-30
Valproato	300-600	40-100
FÁRMACOS MÁS NUEVOS (posteriores a 1990)		
Acetato de eslicarbazepina[2]	20-140	5-35
Retigabina (Ezogabina)	Sin datos	
Felbamato	125-250	30-60
Gabapentina	70-120	12-21
Lacosamida	40-80	10-20
Lamotrigina	10-60	3-15
Levetiracetam	70-270	12-46
Oxcarbazepina[2]	20-140	5-35
Perampanel	0.14-1.14	0.05-0.4
Pregabalina[3]	18-52	2.8-8.2
Rufinamida[4]	37-168	9-40
Estiripentol[4]	34-51	8-12
Tiagabina	0.05-0.53	0.02-0.2
Topiramato	15-60	5-20
Vigabatrina	6-279	0.8-36
Zonisamida	47-188	10-40

[1] Estos datos se proporcionan sólo como una guía general. Muchos pacientes responderán mejor en diferentes niveles, y algunos pacientes pueden presentar eventos adversos relacionados con el medicamento dentro de los rangos de referencia listados.

[2] Metabolitos monohidroxilados (combinación de eslicarbazepina y R-licarbazepina).

[3] No está bien establecido.

[4] No está bien establecido; los valores dados están asociados con la respuesta positiva.

que el midazolam intramuscular puede ser igualmente efectivo. El lorazepam es menos lipofílico que el diazepam (valores logP de 2.4 y 2.8, respectivamente) y no experimenta una redistribución tan rápida desde el cerebro hacia los tejidos periféricos, como lo hace el diazepam. Las concentraciones clínicamente efectivas de diazepam en el cerebro después de un bolo intravenoso disminuyen rápidamente a medida que el fármaco sale del compartimiento central hacia la grasa periférica. El lorazepam tiene una captación de tejido periférico menos extensa, lo que permite que permanezcan concentraciones clínicamente efectivas en el compartimiento central durante mucho más tiempo. Aunque en la actualidad el lorazepam se usa con más frecuencia que el diazepam debido a la ventaja farmacocinética percibida, las evaluaciones recientes de los datos clínicos no han encontrado evidencia para favorecer al lorazepam. En el entorno prehospitalario, el diazepam rectal, el midazolam intranasal o el midazolam bucal son los primeros tratamientos alternativos aceptables si no están disponibles las opciones preferidas. Si las convulsiones continúan, se administra una segunda terapia. La fosfenitoína o la fenitoína intravenosa son más comunes en Estados Unidos, aunque no existe evidencia de que estas opciones sean superiores al valproato o al levetiracetam intravenoso. El fenobarbital también es una segunda terapia aceptable, pero tiene una semivida prolongada que causa efectos secundarios persistentes que comprenden sedación severa, depresión respiratoria e hipotensión. La lacosamida está disponible en formulación intravenosa, pero hay poca experiencia publicada para evaluar su eficacia. Si la segunda terapia no detiene las convulsiones, a menudo se intenta con un agente adicional de segunda línea. El estado epiléptico refractario ocurre cuando las convulsiones continúan o reaparecen al menos 30 minutos después del tratamiento con el primer y segundo agente de terapia. El estado epiléptico refractario se trata con dosis anestésicas de pentobarbital, propofol, midazolam o tiopental. Los informes de casos indican que la ketamina puede ser efectiva. Si el estado epiléptico continúa o es recurrente en 24 horas, o después del inicio de la anestesia, la afección se considera superrefractaria. A menudo, se reconoce el estado epiléptico superrefractario cuando se retiran los anestésicos y las convulsiones vuelven a aparecer. No existen terapias establecidas para el estado epiléptico superrefractario, excepto el restablecimiento de la anestesia general.

El tratamiento del estado focal epiléptico es similar a la terapia para el estado epiléptico convulsivo, aunque en algunos casos es suficiente simplemente con restablecer el tratamiento anticonvulsivo oral. El estado epiléptico focal se debe distinguir del estado epiléptico de ausencia, el cual es una crisis de ausencia generalizada prolongada, y que suele durar horas e incluso días. El estado epiléptico de ausencia a menudo puede tratarse de manera eficaz con una benzodiacepina seguida de valproato intravenoso o etosuximida oral o nasogástrica. El estado epiléptico de ausencia puede ocurrir cuando se emplea un medicamento anticonvulsivo inapropiado, como tiagabina o carbamazepina, en un paciente con epilepsia idiopática generalizada.

CONVULSIONES AGUDAS REPETITIVAS (CONVULSIONES DE RACIMO)

Las convulsiones agudas repetitivas, también denominadas convulsiones de racimo, son grupos de convulsiones que ocurren con mayor frecuencia que la habitual en el paciente. Los racimos pueden ocurrir rápidamente durante varios minutos, o durante un periodo de tiempo más largo de 1 o 2 días. En las convulsiones agudas repe-

titivas, se produce una recuperación completa entre convulsiones, de modo que los pacientes no cumplen la definición de estado epiléptico. Sin embargo, la condición es preocupante porque, en ausencia de tratamiento, pueden ocurrir convulsiones prolongadas o estado epiléptico. Las convulsiones agudas repetitivas se pueden tratar en el departamento de emergencia con benzodiacepinas intravenosas u otros fármacos anticonvulsivos. En Estados Unidos, el gel rectal de diazepam es el único agente aprobado para el tratamiento ambulatorio de las convulsiones agudas repetitivas. Fuera de Estados Unidos, a veces se usa el paraldehído rectal. La administración de medicamentos rectales puede ser difícil, consume tiempo y es una experiencia embarazosa para el paciente y los cuidadores; tales productos generalmente se limitan al uso en niños debido al estigma social y las dificultades mecánicas de posicionamiento en adultos. El midazolam bucal (oromucoso), en el que la solución de tratamiento se administra en la mucosa bucal con una jeringa oral, es de uso común en Europa y en otras partes del mundo. También se ha demostrado que son eficaces el midazolam, el diazepam y el lorazepam intranasal; estos medicamentos no están aprobados para esta vía de administración en Estados Unidos, pero algunos médicos usan el midazolam intranasal o las benzodiacepinas orales sin aprobación.

TERATOGENICIDAD (VÉASE TAMBIÉN CAPÍTULO 59)

La mayoría de las mujeres con epilepsia que quedan embarazadas necesitan continuar la terapia anticonvulsiva. No se conoce ningún medicamento anticonvulsivo que sea completamente seguro para el feto en desarrollo.

El valproato es un teratógeno humano conocido. La exposición en el primer trimestre se asocia con un riesgo aproximadamente tres veces mayor de malformaciones congénitas principales, más comúnmente la espina bífida (riesgo absoluto, 6-9%). El uso de fenobarbital durante el embarazo también se asocia con riesgo elevado de malformación congénita importante, y con mayor frecuencia de defectos cardiacos. La exposición en el útero al topiramato en el primer trimestre se asocia con un aumento de aproximadamente 10 veces de riesgo de paladar hendido (riesgo absoluto, 1.4%). Si es posible, se debe evitar el valproato, el fenobarbital y el topiramato en mujeres en edad fértil, y si el medicamento no se puede eliminar, deben usarse con la dosis más baja posible porque se ha demostrado que el riesgo, al menos con el valproato, es dependiente de la dosis. Otros medicamentos anticonvulsivos pueden presentar un menor riesgo de malformaciones congénitas principales (o el riesgo es poco conocido), pero el peligro para la mayoría de los medicamentos, que incluyen la carbamazepina, la fenitoína y el levetiracetam, no es nulo. Además de las malformaciones congénitas, existe evidencia de que la exposición en el primer trimestre está asociada con la insuficiencia cognitiva. En particular, la exposición fetal al valproato se asocia con una reducción dependiente de la dosis en las capacidades cognitivas en un rango de dominios que incluye IQ. La exposición fetal a la lamotrigina o al levetiracetam puede ser más segura con respecto a la cognición, que otros medicamentos anticonvulsivos, y estos dos agentes también tienen los riesgos más bajos de malformaciones congénitas principales. La politerapia puede incrementar el peligro de déficits del desarrollo neuronal, particularmente cuando uno de los medicamentos es el valproato. Además, existe evidencia de que la exposición al valproato puede estar asociada con un mayor riesgo de trastorno del espectro autista.

LACTANCIA MATERNA

Algunos medicamentos antiepilépticos como la primidona, el levetiracetam, la gabapentina, la lamotrigina y el topiramato penetran en la leche materna en concentraciones relativamente altas. Por ejemplo, en un estudio, las concentraciones plasmáticas de la lamotrigina en bebés amamantados fueron 18.3% de las concentraciones plasmáticas de la madre. Otros medicamentos anticonvulsivos que están altamente unidos a proteínas, como el valproato, el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina, no penetran sustancialmente en la leche materna. Las series de casos no reportaron efectos adversos en el recién nacido con la exposición al fármaco anticonvulsivo a través de la leche materna, aunque hay algunos informes de sedación con los barbitúricos y las benzodiacepinas. Como regla general, la lactancia materna no debe desalentarse debido a la falta de evidencia de daño y los conocidos beneficios positivos.

TENDENCIAS SUICIDAS

Un análisis del comportamiento suicida durante ensayos clínicos de medicamentos anticonvulsivos fue realizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, en 2008. La presencia del comportamiento suicida o de idea suicida fue 0.37% en pacientes que tomaban medicamentos activos y 0.24% en pacientes que tomaban placebo. Esto condujo a una alerta de mayor riesgo de suicidio en personas que toman medicamentos anticonvulsivos. Tras el informe, diversos estudios han abordado el problema de varias maneras, pero no han proporcionado datos convincentes de que, como clase, los medicamentos anticonvulsivos induzcan comportamientos relacionados con el suicidio. Algunos datos sugieren una posible asociación de la lamotrigina, el levetiracetam y el topiramato con tendencias suicidas, pero se necesitan investigaciones posteriores. Los pacientes tratados con medicamentos anticonvulsivos y sus familias deben ser informados del riesgo de suicidio.

RETIRADA

Es posible que los medicamentos anticonvulsivos no deban tomarse indefinidamente. Los niños que permanecen libres de crisis durante periodos superiores a los 2-4 años mientras toman medicamentos anticonvulsivos, continuarán así cuando se retiren los medicamentos, en 70% de los casos. El riesgo de recurrencia depende del síndrome convulsivo. La resolución de las convulsiones es común para la epilepsia de ausencia generalizada, pero no para la epilepsia mioclónica juvenil. Otros factores de riesgo para la recurrencia son un EEG anormal, la presencia de déficits neurológicos, o cuando el control de las convulsiones ha sido difícil de alcanzar. Existe poca información sobre la retirada de los fármacos anticonvulsivos en adultos sin convulsiones. Se considera que la retirada tiene más probabilidades de ser exitosa en pacientes con epilepsias generalizadas, que exhiben un único tipo de crisis, mientras que una mayor duración de la epilepsia, un examen neurológico anormal, un EEG anormal y ciertos síndromes de epilepsia, incluida la epilepsia mioclónica juvenil, están asociados con un mayor riesgo de recurrencia. Los medicamentos suelen retirarse lentamente durante un periodo de 1 a 3 meses o más. El cese abrupto puede asociarse con el retorno de las convulsiones e incluso con un riesgo de estado epiléptico. Algunos fármacos se retiran con más facilidad que otros. Con los barbitúricos y las benzodiacepinas ocurre dependencia física, y existe un riesgo bien reconocido de crisis de rebote con su retirada abrupta.

FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS EN DESARROLLO

Varios medicamentos nuevos anticonvulsivos potenciales se encuentran en la última etapa de desarrollo clínico; éstos son el *staccato* (aerosol térmico inhalado) alprazolam, para las convulsiones agudas repetitivas; el midazolam intranasal, para las convulsiones agudas repetitivas; la alopregnanolona, para el estado epiléptico; la ganaxolona, para el estado epiléptico y síndromes de epilepsia rara; el cannabidiol, para las encefalopatías epilépticas y las crisis focales; el cannabidivarin, para las crisis focales; el cenobamato (YKP3089), para las crisis focales; la fenfluramina, para el síndrome de Dravet, y el estiripentol, para el síndrome de Dravet. Otros fármacos se encuentran en etapas más tempranas de desarrollo; la información actual se puede encontrar en el sitio web de la Fundación para la Epilepsia en http://www.epilepsy.com/etp/pipeline_new_therapies.

RESUMEN Fármacos anticonvulsivos

Tipo, fármaco	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Aplicaciones clínicas	Toxicidades, interacciones
BLOQUEADORES DE CANALES DE SODIO				
• Carbamazepina	Bloqueador de los canales de sodio	Se absorbe rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad de 75-85% • niveles máximos en 4-5 h • unión a proteínas plasmáticas 75% • ampliamente metabolizada en el hígado, en parte a la carbamazepina-10,11-epóxido activa • $t_{1/2}$ del original en adultos inicialmente de 25-65 h, disminuyendo a 12-17 h con autoinducción	Crisis tónico clónicas focales y focales a bilaterales; neuralgia del trigémino	*Toxicidad:* náuseas, diplopía, ataxia, hiponatremia, dolor de cabeza • *Interacciones:* fenitoína, valproato, fluoxetina, verapamilo, antibióticos macrólidos, isoniazida, propoxifeno, danazol, fenobarbital, primidona, muchas otras
• *Oxcarbazepina: similar a la carbamazepina; 100% de biodisponibilidad; $t_{1/2}$ de 1-2 h pero metabolitos activos con $t_{1/2}$ de 8-12 h; menos interacciones reportadas*				
• *Acetato de eslicarbazepina: similar a la oxcarbazepina pero demostrado ser efectivo cuando se administra una vez al día y puede convertirse más rápidamente en el metabolito activo*				
• Lamotrigina	Bloqueador de los canales de sodio	Absorción casi completa (~90%) • los niveles máximos en 1-3 h • unión a proteínas en un 55% • ampliamente metabolizada; sin metabolitos activos • $t_{1/2}$ de 8-35 h	Crisis focales, convulsiones tónico clónicas generalizadas, crisis de ausencia, otras convulsiones generalizadas; depresión bipolar	*Toxicidad:* mareos, dolor de cabeza, diplopía, erupción • *Interacciones:* valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, succinimidas, sertralina, topiramato
• Lacosamida	Bloqueador de canales de sodio, cinética de bloqueo lento	Absorción completa • los niveles máximos en 1-2 h • unión a proteínas <30% • sin metabolitos activos • $t_{1/2}$ de 12-14 h	Crisis focales	*Toxicidad:* mareos, dolor de cabeza, náuseas • pequeño aumento en el intervalo PR • *Interacciones:* mínimas
• Fenitoína, fosfenitoína	Bloqueador de canales de sodio	La absorción depende de la formulación • altamente unida a proteínas plasmáticas • sin metabolitos activos • eliminación dependiente de dosis, $t_{1/2}$ de 12-36 h • La fosfenitoína es para vías IV, IM	Crisis focales, crisis tónico clónicas	*Toxicidad:* diplopía, ataxia, hiperplasia gingival, hirsutismo, neuropatía • *Interacciones:* fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, felbamato, oxcarbazepina, topiramato, fluoxetina, fluconazol, digoxina, quinidina, ciclosporina, esteroides, anticonceptivos orales, otras
AMPLIO ESPECTRO				
• Valproato	Desconocido	Absorción casi completa (>90%) • los niveles pico dependen de la formulación • altamente (90%) unido a las proteínas plasmáticas • ampliamente metabolizado en el hígado • $t_{1/2}$ de 5-16 h	Crisis tónico clónicas generalizadas, crisis parciales, crisis de ausencia, crisis mioclónicas, otras crisis generalizadas; profilaxis de la migraña	*Toxicidad:* náuseas, temblor, aumento de peso, pérdida de cabello, teratogénico, hepatotóxico. • *Interacciones:* fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, felbamato, rifampicina, etosuximida, primidona

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos anticonvulsivos (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Aplicaciones clínicas	Toxicidades, interacciones
• Levetiracetam	Ligando SV2A	Absorción casi completa (~95%) • los niveles máximos en 1-2 h • no ligados a proteínas plasmáticas • metabolismo mínimo en sangre a metabolito inactivo; ~66% excretado sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 6-11 h	Crisis focales, crisis tónico clónicas generalizadas, crisis mioclónicas	*Toxicidad:* nerviosismo, mareos, depresión, convulsiones • *Interacciones:* raras
• *Brivaracetam: similar al levetiracetam, pero con interacción con la carbamazepina*				
• Topiramato	Múltiples acciones	Biodisponibilidad ~80% • niveles pico en 2-4 h • unión mínima a proteínas plasmáticas (15%) • metabolismo variable; sin metabolitos activos; 20-70% excretado sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 20-30 h, pero disminuye con los fármacos concomitantes	Crisis focales, crisis generalizadas primarias, síndrome de Lennox-Gastaut; profilaxis de la migraña	*Toxicidad:* somnolencia, enlentecimiento cognitivo, confusión, parestesias • *Interacciones:* ¿fenitoína, carbamazepina, anticonceptivos orales, lamotrigina, litio?
• Zonisamida	Desconocido	Absorción casi completa (>90%) • concentraciones máximas en 2-6 h • modesta (40-60%) unión a proteínas plasmáticas • metabolismo moderado (>50%) en el hígado; 30% excretado sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 50-70 h	Crisis focales, crisis tónico clónicas generalizadas, crisis mioclónicas	*Toxicidad:* somnolencia, deterioro cognitivo, confusión, erupciones en la piel • *Interacciones:* mínimas
• Rufinamida	Bloqueador de canales de sodio y otros mecanismos	Se absorbe bien por vía oral • concentraciones máximas en 4-6 h • baja (35%) unión a proteínas plasmáticas • $t_{1/2}$ de 6-10 h • sin metabolitos activos • mayormente excretada en la orina	Síndrome de Lennox-Gastaut; crisis focales	*Toxicidad:* somnolencia, vómitos, pirexia, diarrea • *Interacciones:* no se metaboliza a través de las enzimas P450, pero pueden existir interacciones anticonvulsivas
GABAPENTINOIDES				
• Gabapentina	Ligando α2δ (canal de Ca^{2+} y posiblemente otros sitios)	Biodisponibilidad 50%, que disminuye con dosis crecientes • concentraciones máximas en 2-3 h • no unida a proteínas plasmáticas • no metabolizada; 100% excretada sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 5-9 h	Crisis focales; dolor neuropático; neuralgia posherpética; ansiedad	*Toxicidad:* somnolencia, mareos, ataxia • *Interacciones:* mínimas
• Pregabalina	Ligando α2δ (canal de Ca^{2+} y posiblemente otros sitios)	Absorción casi completa (~90%) • concentraciones máximas en 1-2 h • no unidas a proteínas plasmáticas • no metabolizada; 98% excretada sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 4.5-7 h	Crisis focales; dolor neuropático; neuralgia posherpética; fibromialgia; ansiedad	*Toxicidad:* somnolencia, mareos, ataxia • *Interacciones:* mínimas
BARBITÚRICOS				
• Fenobarbital	Modulador alostérico positivo de los receptores $GABA_A$ • reduce las respuestas sinápticas excitatorias	Absorción casi completa (>90%) • concentraciones máximas en 0.5-4 h • modesta unión a proteínas plasmáticas (55%) • ampliamente metabolizado en el hígado; sin metabolitos activos; 20-25% excretado sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 75-140 h	Crisis focales, crisis tónico clónicas generalizadas, crisis mioclónicas, convulsiones neonatales; sedación	*Toxicidad:* sedación, problemas cognitivos, ataxia, hiperactividad • *Interacciones:* valproato, carbamazepina, felbamato, fenitoína, ciclosporina, felodipina, lamotrigina, nifedipino, nimodipino, esteroides, teofilina, verapamilo, otras

(*continúa*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Aplicaciones clínicas	Toxicidades, interacciones
• Primidona	Canal de sodio como bloqueador, pero convertido a fenobarbital	Absorción casi completa (>90%) • mínimo (10%) unión a proteínas plasmáticas • concentraciones máximas en 2-6 h • ampliamente metabolizada en el hígado; dos metabolitos activos (el fenobarbital y el feniletilmalonamida); 65% excretada sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 10-25 h	Crisis tónico clónicas generalizadas, crisis parciales	*Toxicidad:* sedación, problemas cognitivos, ataxia, hiperactividad • *Interacciones:* similar a fenobarbital
CRISIS DE AUSENCIA ESPECÍFICA				
• Etosuximida	Inhibe los canales de calcio de bajo umbral (tipo T)	Absorción casi completa (>90%) • concentraciones máximas en 3-7 h • no está unida a proteínas plasmáticas • se metaboliza extensamente en el hígado; sin metabolitos activos; 20% excretado sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 20-60 h	Crisis de ausencia	*Toxicidad:* náuseas, dolor de cabeza, mareos, letargo • *Interacciones:* valproato, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina
BENZODIACEPINAS				
• Diazepam	Modulador alostérico positivo de los receptores $GABA_A$	Absorción oral o rectal casi completa (>90%) • concentraciones máximas en 1-1.5 h • IV para el estado epiléptico • altamente (95-98%) unido a proteínas plasmáticas • extensamente metabolizado a varios metabolitos activos • $t_{1/2}$ del metabolito activo N-desmetildiazepam hasta 100 h	Estado epiléptico, convulsiones en racimo; sedación, ansiedad, relajación muscular (espasmos musculares, espasticidad), abstinencia aguda de alcohol	*Toxicidad:* sedación • *Interacciones:* aditivo con sedantes hipnóticos
• Clonazepam	Modulador alostérico positivo de los receptores $GABA_A$	Biodisponibilidad >80% • concentraciones máximas en 1-4 h • alta (86%) unión a proteínas plasmáticas • ampliamente metabolizado en el hígado; sin metabolitos activos • $t_{1/2}$ de 12-56 h	Crisis de ausencia, crisis mioclónicas, espasmos infantiles	*Toxicidad:* similar a la del diazepam • *Interacciones:* aditivo con sedantes hipnóticos
• *Lorazepam: similar al diazepam*				
• *Clobazam: las indicaciones incluyen crisis de ausencia, crisis mioclónicas, espasmos infantiles*				
MECANISMOS GABA DISTINTOS DE LOS BARBITÚRICOS Y LA BENZODIACEPINA				
• Tiagabina	Inhibidor del transportador GAT-1 GABA	Absorción casi completa (~90%) • concentraciones máximas en 0.5-2 h • altamente (96%) unida a proteínas plasmáticas • ampliamente metabolizada en el hígado; sin metabolitos activos; <2% excretada sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 2-9 h	Crisis focales	*Toxicidad:* nerviosismo, mareos, depresión, convulsiones • *Interacciones:* fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona
• Vigabatrina	Inhibidor irreversible de la transaminasa GABA	Absorción completa • concentraciones máximas en 1 h • no unida a proteínas plasmáticas • no metabolizada; eliminada sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 5-8 h (no relevante debido a una acción irreversible)	Crisis focales, espasmos infantiles	*Toxicidad:* somnolencia, mareos, psicosis, pérdida del campo visual • *Interacciones:* mínimas

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos anticonvulsivos (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Aplicaciones clínicas	Toxicidades, interacciones
ABRIDOR DE LOS CANALES DE POTASIO				
• Retigabina (ezogabina)	Abre los canales de potasio KCNQ	Biodisponibilidad ~60% • concentraciones máximas en 0.5-2 h • moderadamente (~80%) unida a proteínas plasmáticas • ampliamente metabolizada en el hígado; 36% excretada sin cambios en la orina • $t_{1/2}$ de 7-11 h	Crisis focales	*Toxicidad:* mareos, somnolencia, confusión, visión borrosa • *Interacciones:* mínimas
BLOQUEADOR DEL RECEPTOR AMPA				
• Perampanel	Bloque no competitivo de receptores AMPA	Absorción completa • concentraciones máximas en 0.5-3 h • alta (95%) unión a proteínas plasmáticas • ampliamente metabolizado en el hígado • $t_{1/2}$ de 25-129 h	Crisis tónico clónicas focales y focales a bilaterales, crisis tónico clónicas generalizadas	*Toxicidad:* mareos, somnolencia, dolor de cabeza; síndromes psiquiátricos • *Interacciones:* sustancial, con un aumento de la depuración causada por el CYP3A

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Acetato de eslicarbazepina	Aptiom, Stedesa
Clobazam	Onfi
Clonazepam	Genérico, Klonopin
Clorazepato dipotásico	Genérico, Tranxene
Estiripentol	Diacomit
Etosuximida	Genérico, Zarontin
Etotoína	Peganone
Felbamato	Genérico, Felbatol
Fenitoína	Fenitoína, Dilantina, otros
Fenobarbital	Genérico, Luminal sódico, otros
Formas de la carbamazepina	
Carbamazepina	Genérico, Tegretol
Inyección de carbamazepina	Carnexiv
Formas de la lacosamida	
Lacosamida	Vimpat
Inyección de lacosamida	Inyección Vimpat
Formas de la lamotrigina	
Lamotrigina	Genérico, Lamictal
Lamotrigina de liberación prolongada	Genérico, Lamictal XR
Formas del diazepam	
Diazepam	Genérico, Valium, otros
Gel rectal de diazepam	Diastat Acudial
Formas del topiramato	
Topiramato	Genérico, Topamax
Topiramato de liberación prolongada	Trokendi XR, Qudexy XR

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Formas del valproato/ácido valproico	
Ácido valproico	Genérico, Depakene
Divalproex sódico de liberación retrasada	Genérico, Depakote
Divalproex sódico de liberación prolongada	Depakote ER
Inyección de valproato de sodio	Genérico, Depacon
Fosfenitoína	Genérico, Cerebyx
Gabapentina	Genérico, Neurontin, Gralise
Gabapentina enacarbil	Horizant
Levetiracetam	Genérico, Keppra, Spritam
Lorazepam	Genérico, Ativan
Mefenitoína	Mesantoin (descontinuado en Estados Unidos)
Mesuximida	Celontin
Oxcarbazepina	Genérico, Trileptal, Oxtellar XR
Pentobarbital sódico	Genérico, Nembutal sódico
Perampanel	Fycompa
Pregabalina	Lyrica
Primidona	Genérico, Mysoline
Retigabina (ezogabina)	Potiga, Trobalt
Rufinamida	Banzel
Tiagabina	Genérico, Gabitril
Trimetadiona	Tridiona
Vigabatrina	Sabril
Zonisamida	Genérico, Zonegran

REFERENCIAS

Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for non-epileptic conditions: Psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics* 2007;4:75.

French JA, *et al*. Development of new treatment approaches for epilepsy: Unmet needs and opportunities. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 4):3.

Glauser TA, *et al.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790.

Glauser TA, *et al*. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48.

Grover EH, Nazzal Y, Hirsch LJ. Treatment of convulsive status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:11.

Haut SR. Seizure clusters: Characteristics and treatment. *Curr Opin Neurol* 2015;28:143.

Kaminski RM, *et al*. SV2A is a broad-spectrum anticonvulsant target: Functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. *Neuropharmacology* 2008;54:715.

Löscher W, *et al*. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. CNS *Drugs* 2016;30:1055.

Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 2007;4:18.

Patsalos P. *Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide*. Springer International Publishing; 2016.

Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:927

Porter RJ, *et al*. AED mechanisms and principles of drug treatment. In: Stefan H, Theodore W (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd series. *Epilepsies Part 2: Treatment*. Elsevier; 2012.

Porter RJ, *et al*. Clinical development of drugs for epilepsy: A review of approaches in the United States and Europe. *Epilepsy Res* 2010;89:163.

Rogawski MA, *et al*. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res* 2015;110:189.

Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand* 2013;127(Suppl 197):19.

Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6: a022780.

Steinhof BJ, *et al*. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54:1481.

Vélez-Ruiz NJ, Pennell PB. Issues for women with epilepsy. *Neurol Clin* 2016;34:411.

Wilcox KS, *et al.* Issues related to development of new anti-seizure treatments. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 4):24.

Xie X, *et al*. Electrophysiological and pharmacological properties of the human brain type IIA Na^+ channel expressed in a stable mammalian cell line. *Pflugers Arch* 2001;441:425.

Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38:119.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La lamotrigina se añadió gradualmente al régimen a una dosis de 200 mg dos veces al día. Desde entonces, el paciente ha estado libre de ataques durante casi 2 años, pero ahora viene a la consulta en busca de una revisión de la medicación. La interrupción gradual del levetiracetam está planificada, si el paciente continúa teniendo un buen desempeño un año más, aunque el riesgo de convulsiones recurrentes siempre está presente cuando se retiran los medicamentos.

CAPÍTULO

25 Anestésicos generales

Helge Eilers, MD y Spencer Yost, MD

CASO DE ESTUDIO

Un anciano con diabetes mellitus tipo 2 y dolor isquémico en la extremidad inferior está programado para la cirugía de derivación arterial femoro-popliteal. Tiene antecedentes de hipertensión y enfermedad arterial coronaria con síntomas de angina estable. Puede caminar sólo media cuadra antes de que el dolor en sus piernas lo obligue a detenerse. Tiene un historial de consumo de 50 cajetillas de cigarrillos anuales, pero lo abandonó hace 2 años. La medicación incluye el atenolol, la atorvastatina y la hidroclorotiazida. La enfermera en el área de espera preoperatoria obtiene los siguientes signos vitales: temperatura 36.8° C (98.2 °F), presión arterial 168/100 mm Hg, frecuencia cardiaca 78 bpm, saturación de oxígeno por oxímetro de pulso 96% mientras respira aire ambiental, y dolor 5/10 en la pierna derecha después de caminar hacia el hospital. ¿Qué agentes anestésicos elegiría para su plan de anestesia? ¿Por qué? ¿La elección del anestésico implica una diferencia?

Durante siglos, los humanos confiaron en la medicina natural y los métodos físicos para controlar el dolor quirúrgico. Los textos históricos describen los efectos físicos del cannabis, la henbane, la mandrágora y la amapola del opio. Métodos físicos como el frío, la compresión de los nervios, la oclusión de la arteria carótida, y la conmoción cerebral han sido empleados con efectos variables. Aunque la cirugía fue practicada con el uso del éter como anestésico tan temprano como 1842, la primera demostración pública de cirugía anestésica general en 1846 es generalmente aceptada como el comienzo de la era de la anestesia moderna. Por primera vez, los médicos tenían métodos confiables para mantener a sus pacientes sin la experiencia del dolor durante los procedimientos quirúrgicos.

El estado neurofisiológico producido por la anestesia general se caracteriza por cinco efectos primarios: **inconsciencia**, **amnesia**, **analgesia**, **inhibición de los reflejos autonómicos** y **relajación del músculo esquelético**. Ninguno de los actuales anestésicos generales disponibles, cuando se han usado solos, han podido lograr correctamente los cinco efectos deseados. Un fármaco anestésico ideal puede inducir, de forma expedita, pérdida suave de la conciencia, ser con rapidez reversible a partir de una discontinuación y poseer un amplio margen de seguridad.

La práctica moderna de la anestesiología descansa en el uso de fármacos intravenosos e inhalados (técnicas de **anestesia balanceada**) para obtener ventajas de las propiedades favorables de cada agente mientras se minimizan sus efectos adversos. La elección de una técnica anestésica está determinada por el tipo de diagnóstico, la terapéutica y la intervención quirúrgica que el paciente necesita. Para cirugía superficial menor o procedimientos diagnósticos invasivos pueden combinarse sedantes orales o parenterales con anestésicos locales en una técnica denominada **cuidado anestésico monitoreado** (MAC, *monitored anesthesia care*) (véase recuadro: "Sedación y cuidado anestésico monitoreado", y capítulo 26). Estas técnicas proveen una anestesia profunda, con retención de la habilidad del paciente para mantener una adecuada función respiratoria y para responder a las órdenes verbales. Para procedimientos quirúrgicos más invasivos, la anestesia puede comenzar con la benzodiacepina preoperatoria inducida con un agente intravenoso (p. ej., el tiopental o el propofol), y ser mantenida con una combinación de fármacos inhalados (p. ej., agentes volátiles, óxido nitroso) y/o fármacos intravenosos (p. ej., el propofol, analgésicos opiáceos).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

Los anestésicos generales han estado en uso clínico por más de 170 años, pero su mecanismo de acción permanece desconocido. La investigación inicial se enfocó en identificar el sitio de acción único de estos fármacos. En años recientes, esta "teoría unitaria" de la acción de la anestesia ha sido suplantada por un enfoque más completo de los blancos moleculares localizados en los múltiples niveles del sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*). Las investigaciones actuales están enfocadas en los efectos en red, moleculares, celulares, para identificar los mecanismos de la anestesia general.

Los anestésicos afectan las neuronas en varias ubicaciones **celulares**, pero el foco primario ha estado en la **sinapsis.** Una acción presináptica puede alterar la liberación de los neurotrasmisores, mientras un efecto postsináptico puede cambiar la frecuencia o

amplitud de impulsos estimulando la sinapsis. El efecto acumulativo de estas acciones puede producir inhibición estrechada o excitación disminuida en las áreas clave del SNC. Estudios en el tejido aislado de la médula espinal han demostrado que la transmisión excitatoria es dañada más fuertemente por los anestésicos que la potenciación de los efectos inhibitorios.

Los principales blancos **moleculares** de la acción de los anestésicos que han sido estudiados son los canales de iones neuronales que median la conducción de los impulsos en el SNC. Los canales de cloruro (ácido γ-aminobutírico-A [$GABA_A$, *γ-aminobutyric acid-A*] y receptores de glicina) y los canales de potasio (K_{2P}, posiblemente K_V, y canales K_{ATP} se mantienen siendo los canales iónicos *inhibidores* primarios considerados candidatos legítimos a la acción de la anestesia. Los blancos de los canales *excitatorios* incluyen aquellos activados por la acetilcolina (receptores nicotínicos y muscarínicos), por el glutamato (ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico [AMPA, *amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid*], el kainato, y receptores de *N*-metil-D-aspartato [NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), o por la serotonina (receptores 5-HT_2 y 5-HT_3). La figura 25-1 ilustra la relación de estos blancos inhibitorios y excitatorios de los anestésicos dentro del contexto de las terminales nerviosas.

Los estudiosos, empleando en la actualidad poderosas y novedosas herramientas de investigación, como la variedad extendida de encefalogramas y las imágenes de resonancia magnética funcional, se han enfocado en las **redes** neurales dentro del cerebro que son alteradas por los anestésicos generales (véase recuadro: "¿Qué representa la anestesia y dónde funciona?", para mayores detalles).

ANESTÉSICOS INHALADOS

Se debe hacer una clara distinción entre anestésicos volátiles y gaseosos, ambos son administrados por inhalación. Los anestésicos *volátiles* (el **halotano**, el **enflurano**, el **isoflurano**, el **desflurano**, el **sevoflurano**) tienen presiones de vapor bajas y por tanto altos puntos de ebullición, por lo que son líquidos a temperatura ambiente (20° C) y presión ambiental a nivel del mar, mientras los anestésicos *gaseosos* (el **óxido nitroso**, el **xenón**) tienen presiones de vapor alta y bajos puntos de ebullición; por tanto, se mantienen en estado gaseoso a temperatura ambiente. Las características de los anestésicos volátiles hacen que sea necesario que sean administrados usando vaporizadores de precisión. La figura 25-2 muestra la importante estructura química de anestésicos inhalados usados clínicamente.

FARMACOCINÉTICOS

Los anestésicos inhalados, tanto volátiles como gaseosos, son captados a través del intercambio de gases en los alvéolos del pulmón. La captación desde los alvéolos a la sangre y la distribución y división en los sitios efectores dentro del cuerpo son determinantes significativos de la cinética de estos agentes. Como se indicó con anterioridad, un anestésico ideal debe tener un rápido inicio (inducción) y compensación (emergencia). Para lograr esto, la concentración en el sitio efector dentro del SNC (cerebro y médula espinal) deberá cambiar precipitadamente. Varios factores determinan cuán rápido se modifica la concentración del SNC.

Sedación y cuidado anestésico monitoreado

Muchos procedimientos diagnósticos y quirúrgicos terapéuticos menores se pueden realizar sin anestesia general aplicando técnicas anestésicas basadas en la sedación. En este contexto, la anestesia regional o local complementada con el midazolam o el propofol y analgésicos opiáceos (o la ketamina) puede ser un enfoque más apropiado y seguro que la anestesia general para procedimientos quirúrgicos superficiales. Esta técnica anestésica se conoce como cuidado anestésico monitoreado, abreviado como MAC, y no debe confundirse con la concentración alveolar mínima para la comparación de las potencias de los anestésicos inhalados (véase texto y recuadro: "¿Qué representa la anestesia y dónde funciona?"). La técnica por lo general implica premedicación con el midazolam por vía intravenosa para producir ansiólisis, amnesia y sedación leve, seguida de una infusión de propofol concentrada a tasa variable (para proporcionar niveles de sedación de moderados a profundos). Se puede agregar un potente analgésico opiáceo o la ketamina para mitigar el dolor asociado con la inyección de anestesia local y el procedimiento en sí.

Otro enfoque, utilizado principalmente por no anestesiólogos, es llamada **sedación consciente**. Esta técnica produce alivio de la ansiedad y el dolor con una menor alteración del nivel de conciencia mediante el uso de dosis más pequeñas de fármacos sedantes. En este estado, el paciente conserva la capacidad de mantener una vía aérea permeable y responde a los órdenes verbales. Se puede usar una amplia variedad de fármacos anestésicos intravenosos en la sedación consciente (p. ej., el diazepam, el midazolam, el propofol). El uso de benzodiacepinas y analgésicos opiáceos (p. ej., el fentanilo), en protocolos de sedación consciente, tiene la ventaja de ser reversible por los fármacos antagonistas de receptores específicos (el flumazenilo y la naloxona, respectivamente).

La MAC o la sedación consciente se pueden usar para complementar las técnicas de anestesia regional, como los bloqueos nerviosos periféricos o la anestesia neuroaxial.

A veces se requiere una forma especializada de sedación en la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*), cuando los pacientes están bajo estrés severo y requieren ventilación mecánica por periodos prolongados. En esta situación, los fármacos sedantes hipnóticos y las dosis bajas de anestésicos intravenosos pueden combinarse. En la actualidad, la dexmedetomidina se ha convertido en una opción popular para esta indicación.

La **sedación profunda** es similar a un estado ligero de anestesia general que se caracteriza por una disminución de la conciencia de la que el paciente no se despierta con facilidad. La transición de la sedación profunda a la anestesia general es fluida y puede ser difícil de definir. Debido a que la sedación profunda se acompaña de pérdida de la capacidad de respuesta verbal, reflejos protectores de las vías respiratorias y la capacidad de mantener un suministro aéreo permeable, este estado puede ser indistinguible de la anestesia general. Un profesional con experiencia en el manejo de la vía aérea (anestesiólogo o enfermero anestesista) debe estar presente.

Los agentes intravenosos utilizados en los protocolos de sedación profunda incluyen principalmente los sedantes-hipnóticos propofol y midazolam, a veces en combinación con analgésicos opiáceos potentes o la ketamina, dependiendo del nivel de dolor asociado con la cirugía o el procedimiento.

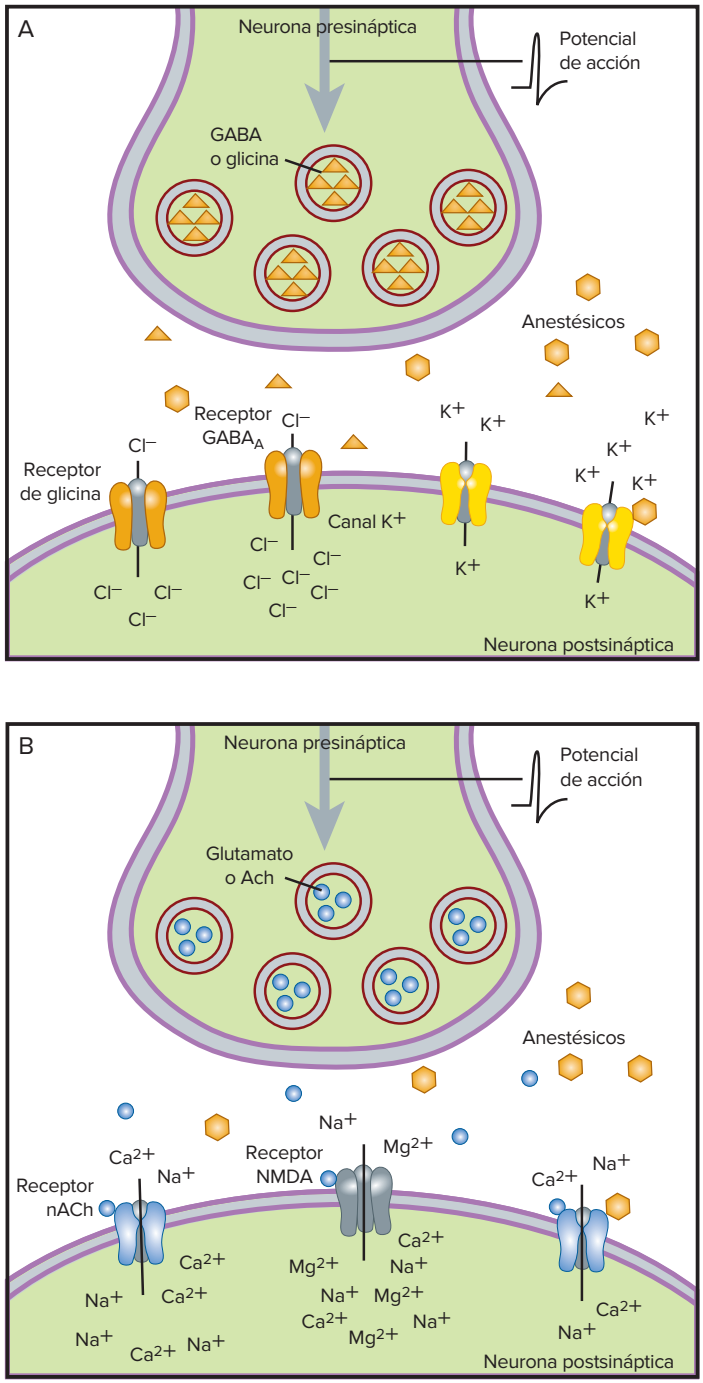


FIGURA 25-1 Presuntos blancos de la acción anestésica. Los fármacos anestésicos pueden **A**) intensificar la actividad sináptica inhibitoria o **B**) disminuir la actividad excitatoria. ACh, acetilcolina (*acetylcholine*); $GABA_A$, ácido γ-aminobutírico-A.

Captación y distribución

A. Factores que controlan la captación

1. *Concentración inspirada y ventilación:* La fuerza motriz para la absorción en el organismo de un anestésico inhalado es la relación entre la concentración inspirada y la alveolar. El parámetro más importante que puede ser controlado por el anestesiólogo para cambiar con rapidez la concentración alveolar es la *concentración inspirada* o la *presión parcial*. La presión parcial es la fracción de una mezcla de gases que comprende un componente particular. Por ejemplo, una mezcla de gases que puede ser administrada por una máquina de anestesia —70% de óxido nitroso, 29% de oxígeno y 1% de isoflurano a presión barométrica normal (760 mm Hg)— contiene presiones parciales de 532 mm Hg de óxido nitroso, 220 mm Hg de oxígeno y 7.6 mm Hg de isoflurano. La presión parcial de la anestesia en la mezcla de gases inspirada determina la presión parcial máxima que se puede lograr en los alvéolos, así como la tasa de aumento de la presión

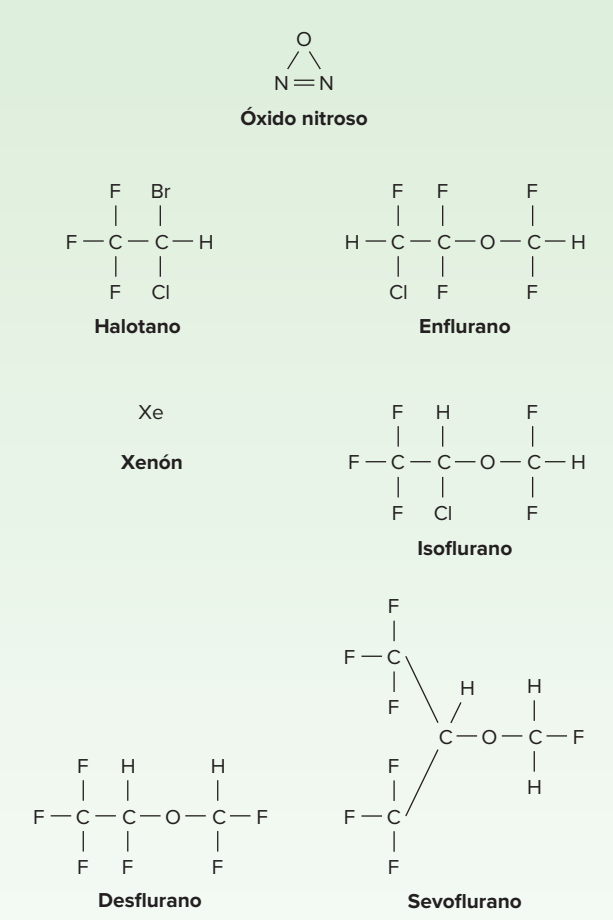


FIGURA 25-2 Estructuras químicas de los anestésicos inhalados.

parcial en los mismos. Para acelerar la inducción, el anestesiólogo aumenta la presión parcial anestésica inspirada para crear un gradiente más pronunciado entre la presión parcial inspirada y alveolar. Este aumento fraccional de la presión parcial anestésica durante la inducción por lo general se expresa como una relación de la concentración alveolar (F_A) sobre la concentración inspirada (F_I); cuanto más rápido se acerque F_A/F_I a 1 (representando el equilibrio inspirado a alveolar), más rápido será el inicio de la anestesia durante una inducción inhalada.

El otro parámetro bajo control del anestesiólogo que determina directamente la tasa de aumento de F_A/F_I es la ventilación alveolar. El anestesiólogo puede aumentar el volumen tidal y la frecuencia respiratoria para administrar mayores cantidades de agente anestésico más velozmente. La magnitud del efecto es mucho mayor para los anestésicos inhalados con alta solubilidad en la sangre que para aquellos con baja solubilidad en la sangre. La tendencia para un determinado anestésico inhalado a pasar de la fase gaseosa del alvéolo a la sangre capilar pulmonar está determinada por el coeficiente de partición sangre:gas (véase siguiente sección sobre "Solubilidad" y cuadro 25-1). A medida que la mayor ventilación suministra más moléculas anestésicas al alvéolo, un anestésico más soluble (coeficiente de partición sangre:gas >1) atravesará la membrana capilar alveolar con más facilidad, evitando un aumento en su presión parcial alveolar. Por tanto, una mayor ventilación repondrá la concentración anestésica alveolar para un anestésico altamente soluble, pero no es necesaria para otro con baja solubilidad. Por tanto, un aumento en la ventilación produce sólo un pequeño cambio en la presión alveolar parcial de un anestésico con baja solubilidad en la sangre, pero puede aumentar significativamente la presión parcial de agentes con una solubilidad en sangre moderada a alta como el halotano. Como se observa en la figura 25-3, un aumento cuádruple en la tasa de ventilación casi duplica la relación F_A/F_I del halotano durante los primeros 10 minutos de administración pero incrementa la tasa F_A/F_I para el óxido nitroso solamente 15%. Por tanto, la hiperventilación incrementa la velocidad de inducción de la anestesia con anestésico inhalado que por lo regular tendría un comienzo lento.

2. *Solubilidad:* Como se describió en un inicio, la tasa de aumento de F_A/F_I es un determinante importante de la velocidad de inducción, pero se opone a la captación de anestésico en la sangre. La captación está determinada por las características farmacocinéticas de cada agente anestésico y por los factores del paciente.

CUADRO 25-1 Propiedades farmacológicas de los anestésicos inhalados

Anestésico	Sangre: coeficiente de partición del gas[1]	Cerebro: coeficiente de partición de sangre[1]	Concentración alveolar mínima (MAC) (%)[2]	Metabolismo	Comentarios
Óxido nitroso	0.47	1.1	>100	Ninguno	Anestésico incompleto; inicio y recuperación rápidos
Desflurano	0.42	1.3	6-7	<0.05%	Baja volatilidad; pobre agente de inducción (picante); recuperación rápida
Sevoflurano	0.69	1.7	2.0	2-5% (fluoruro)	Inicio y recuperación rápidos; inestable en soda-lima
Isoflurano	1.40	2.6	1.40	<2%	Tasa media de inicio y recuperación
Enflurano	1.80	1.4	1.7	8%	Tasa media de inicio y recuperación
Halotano	2.30	2.9	0.75	>40%	Tasa media de inicio y recuperación

[1] Los coeficientes de partición (a 37 °C) provienen de múltiples fuentes bibliográficas.

[2] MAC es la concentración anestésica que produce inmovilidad en 50% de los pacientes expuestos a un estímulo nocivo.

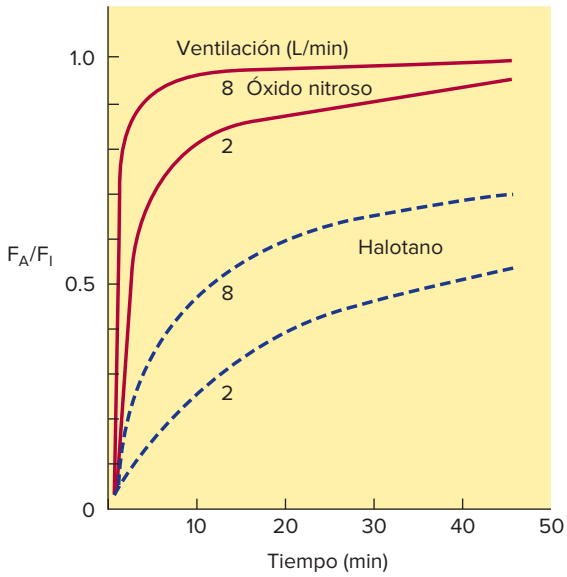


FIGURA 25-3 Efecto de la ventilación en F_A/F_I e inducción de la anestesia. El aumento de la ventilación (8 L/min *versus* 2 L/min) acelera la tasa de aumento hacia el equilibrio del halotano y el óxido nitroso, pero da como resultado un mayor porcentaje de aumento del halotano en los primeros minutos de inducción.

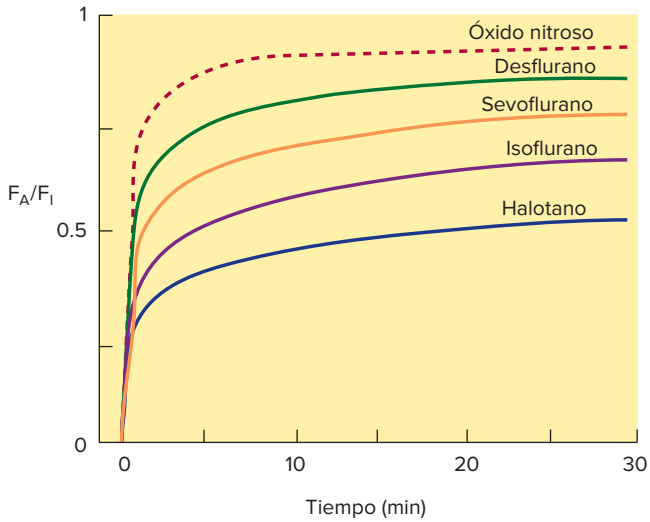


FIGURA 25-4 La concentración anestésica alveolar (F_A) se aproxima a la concentración anestésica inspirada (F_I) más rápido para los agentes menos solubles.

Uno de los factores más importantes que influyen en la transferencia de un anestésico de los pulmones a la sangre arterial son sus características de solubilidad (véase cuadro 25-1). Como se refirió inicialmente, el coeficiente de partición sangre:gas es un índice útil de solubilidad y define la afinidad relativa de un anestésico por la sangre en comparación con la similitud por el gas inspirado. El desflurano y el óxido nitroso, que son relativamente insolubles en la sangre, muestran bajos coeficientes de partición. Cuando un anestésico con baja solubilidad en sangre se reparte entre el gas en el pulmón y la sangre capilar pulmonar, el equilibrio se establece con rapidez y la concentración sanguínea aumenta igual (figura 25-4, parte superior, el óxido nitroso, el desflurano, el sevoflurano). Por el contrario, para los anestésicos con mayor solubilidad (figura 25-4, inferior, el halotano, el isoflurano), más moléculas se disuelven en la sangre antes de que la presión parcial cambie significativamente, y la concentración arterial del gas aumenta con menos rapidez. Un coeficiente de partición sangre:gas de 0.47 para el óxido nitroso significa que en el equilibrio, la concentración en sangre es menos de la mitad de la concentración en el espacio alveolar (gas). A mayor cantidad de sangre:gas el coeficiente de partición de gas causa una captación mayor del anestésico en el flujo sanguíneo pulmonar y, por tanto, aumenta el tiempo requerido para que F_A/I_F alcance el equilibrio (figura 25-4).

3. *Gasto cardiaco:* Los cambios en el índice de flujo de sangre a través de los pulmones también afectan la captación de gases anestésicos del espacio alveolar. Un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar (es decir, aumento del gasto cardiaco) aumentará la absorción del anestésico, lo que ralentizará la velocidad a la que F_A/F_I aumenta y disminuirá la tasa de inducción de la anestesia. Además, se debe considerar el efecto del gasto cardiaco en combinación con la distribución tisular y la absorción del anestésico en otros compartimientos tisulares. La mayor absorción de anestésico en la sangre causada por el aumento del gasto cardiaco se distribuirá a todos los tejidos. Dado que el flujo sanguíneo cerebral está bien regulado, la mayor absorción de la anestesia causada por el aumento del gasto cardiaco se distribuirá predominantemente a los tejidos que no están implicados en el sitio de acción del anestésico.

4. *Diferencia de presión parcial venosa alveolar:* La diferencia de presión parcial anestésica entre la sangre venosa alveolar y mixta depende principalmente de la absorción del anestésico por los tejidos, incluidos los tejidos no neurales. Dependiendo de la tasa y la extensión de la captación de tejido, la sangre venosa que regresa a los pulmones puede contener de manera significativa menos anestésico que la sangre arterial. La captación anestésica en los tejidos está influenciada por factores similares a los que determinan la transferencia del anestésico del pulmón al espacio intravascular, incluidos coeficientes de partición tejido:sangre (véase cuadro 25-1), tasas de flujo sanguíneo a los tejidos y gradientes de concentración. Mientras mayor sea esta diferencia en las concentraciones de gas anestésico, más tiempo llevará alcanzar el equilibrio con el tejido cerebral.

Durante la fase de inducción de la anestesia (y la fase inicial del periodo de mantenimiento), los tejidos que ejercen mayor influencia sobre el gradiente de concentración anestésico arteriovenoso son aquellos que están altamente perfundidos (p. ej., cerebro, corazón, hígado, riñones y lecho esplácnico). Combinados, estos tejidos reciben más de 75% del gasto cardiaco en reposo. En el caso de los anestésicos volátiles con solubilidad relativamente alta en tejidos muy perfundidos, la concentración en sangre venosa en un inicio es muy baja, y el equilibrio con el espacio alveolar se logra con lentitud.

Durante el mantenimiento de la anestesia con anestésicos inhalados, el fármaco continúa siendo transferido entre varios tejidos a velocidades que dependen de la solubilidad del agente, el gradiente de concentración entre la sangre y el tejido respectivo, y el flujo sanguíneo del tejido. Aunque los músculos y la piel constituyen 50% de la masa corporal total, los anestésicos se acumulan con más lentitud en estos tejidos que en los otros altamente perfundidos (p. ej., cerebro) porque reciben sólo una quinta parte del gasto cardia-

co en reposo. Aunque la mayoría de los agentes anestésicos son muy solubles en tejidos adiposos (grasos), la perfusión sanguínea relativamente baja de estos tejidos retrasa la acumulación, y es poco probable que ocurra equilibrio con la mayoría de los anestésicos durante una operación típica de 1 a 3 horas.

El efecto combinado de la ventilación, la solubilidad en los diferentes tejidos, el gasto cardiaco y la distribución del flujo sanguíneo determina la tasa de aumento de F_A/F_I característica de cada fármaco. La figura 25-5 compara de manera esquemática cómo la captación y la distribución proceden con dos agentes considerablemente diferentes. El estado anestésico se logra cuando la presión parcial del anestésico en el cerebro alcanza una concentración umbral determinada por su **potencia** (MAC, consúltese cuadro 25-1 y recuadro: "¿Qué representa la anestesia y dónde funciona?"). Para un agente insoluble como el desflurano, la presión parcial alveolar puede equilibrarse con rapidez a través de los compartimientos de sangre y cerebro para alcanzar concentraciones anestésicas. Sin embargo, para un agente como el halotano, su mayor solubilidad en sangre y otros compartimientos tisulares (mayores coeficientes de partición) produce un declive más pronunciado en el gradiente de concentración del pulmón al cerebro, causando un retraso en la aparición de la anestesia. Por tanto, la administración de una mayor concentración de halotano y el aumento de la ventilación alveolar son las dos estrategias que pueden utilizar los anestesiólogos para acelerar la tasa de inducción con el halotano.

B. Eliminación

La recuperación de la anestesia por inhalación sigue algunos de los mismos principios a la inversa que son importantes durante la inducción. El tiempo de recuperación de la anestesia por inhalación depende de la tasa de eliminación del anestésico del cerebro. Uno de los factores más importantes que rigen la tasa de recuperación es el coeficiente de partición sangre:gas del agente anestésico. Cuando el anestesiólogo interrumpe la administración del agente anestésico al pulmón, la concentración alveolar disminuye precipitadamente. Los anestésicos insolubles que prefieren la fase gaseosa sobre la sangre se difundirán con rapidez en el alvéolo y se eliminarán del cuerpo mediante el proceso de ventilación pulmonar. Otros factores que controlan la tasa de recuperación incluyen el flujo sanguíneo pulmonar y la solubilidad tisular del anestésico.

Dos características diferencian la fase de recuperación de la fase de inducción. En primer lugar, la transferencia de un anestésico de los pulmones a la sangre durante la inducción se puede mejorar aumentando su concentración en aire inspirado, pero el proceso de transferencia inverso no puede ser mejorado debido a que la concentración en los pulmones no pude ser reducido por debajo de cero. Segundo, al comienzo de la fase de recuperación la tensión del gas anestésico en diferentes tejidos a través del cuerpo puede ser bastante variable, en dependencia del agente específico y la duración de la anestesia. En contraste, al comienzo de la inducción de la anestesia, la tensión anestésica inicial es cero en todos los tejidos.

Los anestésicos inhalados que son relativamente solubles en sangre (es decir, poseen bajos coeficientes de partición sangre:gas) y el cerebro son eliminados con mayor velocidad que los anestésicos más solubles. La eliminacion del óxido nitroso, el desflurano y el sevoflurano ocurre en una tasa rápida, conduciendo a una mayor recuperación de sus efectos anestésicos comparado con el halotano y el isoflurano. El halotano es dos veces más soluble en los tejidos cerebrales y cinco veces más soluble en la sangre que el óxido nitroso y el desflurano; su eliminación, por tanto, tiene lugar con lentitud, y la recuperación de la anestesia basada en el halotano y el isoflurano es predeciblemente menos rápida.

La duración de la exposición al anestésico puede tener un efecto significativo en la velocidad de recuperación de la anestesia, en especial en el caso de los anestésicos más solubles. La acumulación de anestésicos en los músculos, la piel y las grasas aumenta con la exposición prolongada (en principio en pacientes obesos) y la concentración sanguínea puede disminuir paulatinamente después de la interrupción, ya que el anestésico se elimina con lentitud de estos tejidos. Aunque la recuperación después de una breve exposición a la anestesia puede ser rápida incluso con los agentes más so-

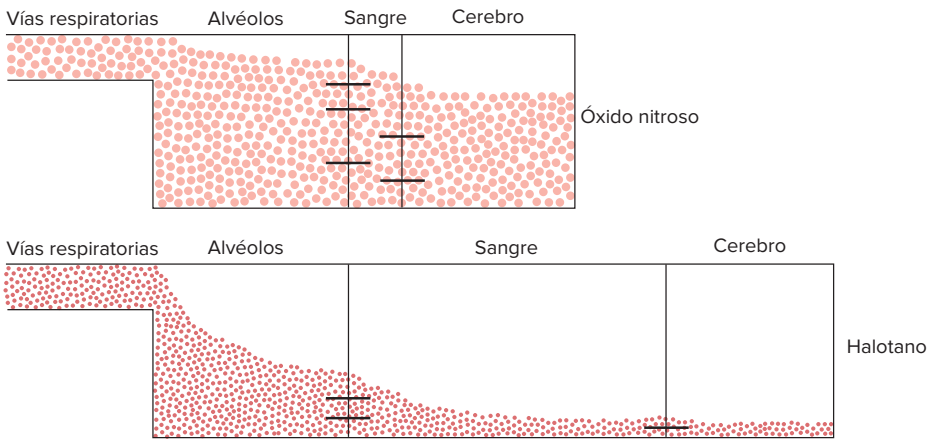


FIGURA 25-5 Porque la inducción de la anestesia es más lenta con gases anestésicos más solubles. En este esquema, la solubilidad en sangre está representada por el tamaño relativo del compartimiento de sangre (cuanto más soluble, más grande es el compartimiento). Las presiones parciales relativas de los agentes en los compartimientos están indicadas por el grado de llenado de cada compartimiento. Para una concentración determinada o presión parcial de los dos gases anestésicos en el aire inspirado, tomará mucho más tiempo para que la presión parcial de sangre del gas más soluble (el halotano) alcance la misma presión parcial que en los alvéolos. Dado que la concentración del agente anestésico en el cerebro puede aumentar no más rápido que la concentración en la sangre, el inicio de la anestesia será más lento con el halotano que con el óxido nitroso.

lubles, la recuperación es lenta después de la administración prolongada del halotano o el isoflurano.

1. *Ventilación:* Dos parámetros que pueden ser manipulados por el anestesiólogo son útiles para controlar la velocidad de inducción y recuperación de la anestesia inhalada: 1) concentración de anestésico en el gas inspirado y 2) ventilación alveolar. Como se indicó con anterioridad, dado que la concentración de anestésico en el gas inspirado no puede reducirse por debajo de cero, la hiperventilación es la única forma de acelerar la recuperación.

2. *Metabolismo:* Los anestésicos inhalados modernos se eliminan principalmente por ventilación y sólo se metabolizan en un grado muy pequeño; por tanto, el metabolismo de estos fármacos no desempeña un papel significativo en la terminación de su efecto. Sin embargo, el metabolismo puede tener implicaciones importantes para su toxicidad (véase "Toxicidad de agentes anestésicos"). El metabolismo hepático también puede contribuir a la eliminación y recuperación de algunos anestésicos volátiles más antiguos. Por ejemplo, el halotano se elimina con más rapidez durante la recuperación que el enflurano, lo que no se predeciría a partir de su respectiva solubilidad tisular. Esta eliminación aumentada ocurre porque más de 40% del halotano inspirado se metaboliza durante un procedimiento anestésico promedio, mientras que menos de 10% del enflurano se metaboliza durante el mismo periodo.

En términos de la extensión del metabolismo hepático, el orden de clasificación para los anestésicos inhalados es halotano > enflurano > sevoflurano > isoflurano > desflurano > óxido nitroso (véase cuadro 25-1). El óxido nitroso no es metabolizado por los tejidos humanos. Sin embargo, las bacterias en el tracto gastrointestinal pueden descomponer la molécula de óxido nitroso.

FARMACODINÁMICOS

Efectos en el sistema orgánico de anestésicos inhalados

A. Efectos en el SNC

La potencia anestésica se describe en la actualidad por la concentración alveolar mínima (MAC, *minimal alveolar concentration*) requerida para prevenir una respuesta a una incisión quirúrgica (véase recuadro: "¿Qué representa la anestesia y dónde funciona?"). Este parámetro fue descrito por primera vez por los investigadores en la década de 1960 y sigue siendo la mejor guía clínica para la administración de anestésicos inhalados, especialmente desde que la tecnología médica mejorada puede proporcionar ahora una determinación instantánea y precisa de las concentraciones de gases.

Los anestésicos inhalados (y los anestésicos intravenosos, que se describen más adelante) disminuyen la actividad metabólica del cerebro. Una disminución de la tasa metabólica cerebral (CMR, *cerebral metabolic rate*) por lo general causa una reducción en el flujo sanguíneo dentro del cerebro. Sin embargo, los anestésicos volátiles también pueden producir vasodilatación cerebral, lo que puede aumentar el flujo sanguíneo del mismo. El efecto neto sobre el flujo sanguíneo cerebral (aumento, disminución o ausencia de cambio) depende de la concentración de anestésico administrado. La reducción en CMR, a 0.5 MAC, es mayor que la vasodilatación causada por los anestésicos, por lo que el flujo sanguíneo cerebral disminuye. Por el contrario, a 1.5 MAC, la vasodilatación por el anestésico es mayor que la reducción en CMR, por lo que aumenta el flujo sanguíneo cerebral. En el medio, en 1.0 MAC, los efectos están equilibrados y el flujo sanguíneo cerebral no se modifica. Un aumento en el flujo sanguíneo cerebral es clínicamente indeseable en pacientes que tienen un aumento de la presión intracraneal debido a un tumor cerebral, una hemorragia intracraneal o una lesión en la cabeza. Por tanto, es mejor evitar la administración de altas concentraciones de anestésicos volátiles en pacientes con aumento de la presión intracraneal. La hiperventilación puede usarse para atenuar esta respuesta; la disminución de $Paco_2$ (la presión parcial del dióxido de carbono en la sangre arterial) a través de la hiperventilación causa vasoconstricción cerebral. Si el paciente está hiperventilado antes de que se inicie el agente volátil, el aumento de la presión intracraneal se puede minimizar.

El óxido nitroso puede incrementar el flujo sanguíneo cerebral y aumentar la presión intracraneal. Este efecto es probablemente causado por la activación del sistema nervioso simpático (como se describe a continuación). Por tanto, el óxido nitroso se puede combinar con otros agentes (anestésicos intravenosos) o técnicas (hiperventilación) que reducen el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con aumento de la presión intracraneal.

Los potentes anestésicos inhalados producen un patrón básico de cambio en la actividad eléctrica cerebral según lo registrado por electroencefalografía estándar (EEG, *electroencephalography*). El isoflurano, el desflurano, el sevoflurano, el halotano y el enflurano producen la activación inicial del EEG en dosis bajas y luego la disminución de la actividad eléctrica hasta dosis de 1.0-1.5 MAC. A concentraciones más altas, la supresión de EEG aumenta hasta el punto de silencio eléctrico con el isoflurano en 2.0-2.5 MAC. También se pueden observar patrones similares a epilépticos aislados entre 1.0 y 2.0 MAC, especialmente con el sevoflurano y el enflurano, pero se ha observado evidente actividad clínica convulsiva sólo con el enflurano. El óxido nitroso utilizado solo causa oscilaciones eléctricas rápidas que emanan de la corteza frontal a dosis asociadas con la analgesia y la conciencia deprimida.

Tradicionalmente, los efectos anestésicos sobre el cerebro producen cuatro etapas o niveles de aumento de la profundidad de la depresión del SNC (**signos de Guedel**, derivados de las observaciones de los efectos del éter dietílico inhalado): **Etapa I: analgesia**: el paciente en un inicio experimenta analgesia sin amnesia. Más tarde, en la etapa I, se producen analgesia y amnesia. **Etapa II: excitación**: durante esta etapa, el paciente parece delirante y puede vocalizar, pero está por completo amnésico. La respiración es rápida y la frecuencia cardiaca y la presión arterial aumentan. La duración y la intensidad de esta etapa ligera de anestesia se acortan aumentando precipitadamente la concentración del agente. **Etapa III: anestesia quirúrgica**: esta etapa comienza con la desaceleración de la respiración y la frecuencia cardiaca y se extiende hasta el cese completo de la respiración espontánea (apnea). Se describen cuatro planos de la etapa III en función de los cambios en los movimientos oculares, los reflejos oculares y el tamaño de la pupila, lo que indica una mayor profundidad de la anestesia. **Etapa IV: depresión medular**: esta etapa profunda de la anestesia representa una depresión grave del SNC, que incluye el centro vasomotor en la médula y el centro respiratorio en el tallo cerebral. Sin soporte circulatorio y respiratorio, la muerte se produciría muy pronto en la etapa IV.

B. Efectos cardiovasculares

El halotano, el enflurano, el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano deprimen la contractilidad cardiaca normal (el halotano y el enflurano más que el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano). Co-

¿Qué representa la anestesia y dónde funciona?

La acción anestésica tiene tres componentes principales: inmovilidad, amnesia e inconsciencia.

Inmovilidad

La inmovilidad es el punto final anestésico más fácil de medir. Edmond Eger y sus colegas introdujeron el concepto de **concentración alveolar mínima (MAC)** para cuantificar la **potencia** de un anestésico inhalatorio. Ellos definieron 1.0 MAC como la presión parcial de un anestésico inhalatorio en los alvéolos de los pulmones en el cual 50% de una población de pacientes no relajados permaneció inmóvil en el momento de la incisión cutánea quirúrgica. La inmovilidad anestésica está mediada principalmente por la inhibición neuronal dentro de la médula espinal, pero también puede incluir una transmisión nociceptiva inhibida al cerebro.

Amnesia

La ablación de la memoria surge de varias ubicaciones en el SNC, que incluyen el hipocampo, la amígdala, la corteza prefrontal y en regiones de las cortezas sensoriales y motoras. Los investigadores de la memoria diferencian dos tipos de memoria: 1) memoria explícita, es decir, conocimiento específico o conciencia bajo anestesia; y 2) memoria implícita, la adquisición inconsciente de información bajo niveles adecuados de anestesia. Sus estudios han encontrado que la formación de ambos tipos de memoria se previene de manera confiable a bajos valores de MAC (0.2-0.4 MAC). La prevención de la memoria explícita (conciencia) ha estimulado el desarrollo de monitores como el índice biespectral, el electroencefalograma (EEG) y el monitor de entropía de los potenciales evocados auditivos para ayudar a reconocer los niveles inadecuados de anestesia.

Conciencia

La capacidad de los fármacos anestésicos para abolir la conciencia requiere acción en lugares anatómicos responsables de la formación de la conciencia humana. Los principales neurocientíficos que estudian la conciencia identifican tres regiones del cerebro involucradas en la generación de conciencia personal: la corteza cerebral, el tálamo y el sistema de activación reticular. Las vías neuronales que emanan de estas regiones parecen interactuar como un sistema cortical para producir el estado mental en el que los humanos están despiertos, conscientes y percibiendo.

Nuestro estado actual de comprensión respalda el siguiente marco: los estímulos sensoriales conducidos a través de la formación reticular del tronco encefálico hacia circuitos suprasensoriales de señalización, que conectan el tálamo con varias regiones de la corteza, son la base de la conciencia. Estas vías neuronales implicadas en el desarrollo de la conciencia son alteradas reversiblemente por los agentes anestésicos.

mo resultado, todos los agentes volátiles tienden a disminuir la presión arterial media en proporción directa a su concentración alveolar. Con el halotano y el enflurano, la reducción de la presión arterial es causada en principio por la depresión miocárdica (gasto cardiaco reducido) y hay pocos cambios en la resistencia vascular sistémica. Por el contrario, el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano producen una mayor vasodilatación con un efecto mínimo sobre el gasto cardiaco. Estas diferencias pueden tener implicaciones importantes para los pacientes con insuficiencia cardiaca. Debido a que el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano preservan mejor el gasto cardiaco y reducen la precarga (llenado ventricular) y la poscarga (resistencia vascular sistémica), estos agentes pueden ser mejores opciones para pacientes con función miocárdica deteriorada.

El óxido nitroso también deprime la función del miocardio de una manera dependiente de la concentración. Esta depresión puede ser compensada significativamente por una activación concomitante del sistema nervioso simpático que resulta en la preservación del gasto cardiaco. Por tanto, la administración de óxido nitroso en combinación con los anestésicos volátiles más potentes puede minimizar los efectos depresores circulatorios tanto con la acción ahorradora de anestésicos como con la activación simpática.

Debido a que todos los anestésicos inhalados producen una disminución dependiente de la dosis en la presión arterial, la activación de los reflejos del sistema nervioso autónomo puede desencadenar una mayor frecuencia cardiaca. Sin embargo, el halotano, el enflurano y el sevoflurano tienen poco efecto sobre la misma, probablemente porque atenúan la entrada de los barorreceptores en el sistema nervioso autónomo. El desflurano y el isoflurano aumentan de manera significativa la frecuencia cardiaca porque causan una menor depresión del reflejo barorreceptor. Además, el desflurano puede desencadenar la activación simpática transitoria —con niveles elevados de catecolamina— para causar aumentos marcados en la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea durante la administración de altas concentraciones de desflurano o cuando las concentraciones de desflurano cambian rápidamente.

Los anestésicos inhalados tienden a reducir el consumo de oxígeno del miocardio, lo que refleja la depresión de la contractilidad cardiaca normal y la disminución de la presión arterial. Además, los anestésicos inhalados producen vasodilatación coronaria. El efecto neto de la disminución de la demanda de oxígeno y el aumento del flujo coronario (suministro de oxígeno) es una mejor oxigenación del miocardio. Sin embargo, otros factores, como la estimulación quirúrgica, el estado del volumen intravascular, los niveles de oxígeno en la sangre y la abstinencia de beta bloqueadores perioperatorios, pueden inclinar el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno hacia la isquemia miocárdica.

El halotano y, en menor medida, otros anestésicos volátiles sensibilizan el miocardio a la epinefrina y a las catecolaminas circulantes. Las arritmias ventriculares pueden ocurrir cuando a los pacientes bajo anestesia con el halotano se les administran fármacos simpaticomiméticos o tienen niveles circulantes elevados con catecolaminas endógenas (es decir, pacientes ansiosos, administración de anestésicos locales que contienen epinefrina, anestesia intraoperatoria inadecuada o analgesia, pacientes con feocromocitomas). Este efecto es menos marcado para el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano.

C. Efectos respiratorios

Todos los anestésicos volátiles poseen diferentes grados de propiedades broncodilatadoras, un efecto de valor en pacientes con sibilancias activas y en estado asmático. Sin embargo, la irritación de las vías respiratorias, que puede provocar tos o retención de la respiración, es inducida por la acritud de algunos anestésicos volátiles. La acritud del isoflurano y el desflurano hace que estos agentes

sean menos adecuados para la inducción de la anestesia en pacientes con broncoespasmo activo. Estas reacciones raramente ocurren con el halotano y el sevoflurano, que se consideran poco efectivos. Por tanto, la acción broncodilatadora del halotano y el sevoflurano los convierte en los agentes de elección en pacientes con problemas subyacentes de las vías respiratorias. El óxido nitroso tampoco es propicio y puede facilitar la inducción de la anestesia por inhalación en un paciente con broncoespasmo.

El control de la respiración se ve significativamente afectado por los anestésicos inhalados. Con la excepción del óxido nitroso, todos los anestésicos inhalados en uso actual causan una disminución dependiente de la dosis en el volumen tidal y un aumento en la frecuencia respiratoria, dando como resultado un patrón de respiración rápido y superficial. Sin embargo, el aumento en la frecuencia respiratoria varía entre los agentes y no compensa por completo la disminución en el volumen tidal, lo que da como resultado una disminución de la ventilación alveolar. Además, todos los anestésicos volátiles son depresores respiratorios, como se define por una respuesta ventilatoria reducida a los niveles elevados de dióxido de carbono en la sangre. El grado de depresión ventilatoria varía entre los agentes volátiles, siendo el isoflurano y el enflurano los más depresivos. Mediante este mecanismo de hipoventilación, todos los anestésicos volátiles aumentan el nivel en reposo de $Paco_2$ en pacientes con respiración espontánea.

Los anestésicos volátiles también aumentan el umbral apneico (nivel de $Paco_2$ por debajo del cual se produce la apnea por falta de estimulación respiratoria inducida por CO_2) y disminuyen la respuesta ventilatoria a la hipoxia. Clínicamente, los efectos depresores respiratorios de los anestésicos se superan al asistir (controlar) la ventilación de forma mecánica. La depresión ventilatoria producida por los anestésicos inhalados puede contrarrestarse mediante estimulación quirúrgica; sin embargo, las bajas concentraciones subanestésicas de anestésicos volátiles, presentes después de la cirugía en el periodo de recuperación temprana, pueden continuar deprimiendo el aumento compensatorio de la ventilación normalmente causada por la hipoxia.

Los anestésicos inhalados también deprimen la función mucociliar en las vías respiratorias. Durante la exposición prolongada a los anestésicos inhalados, *mucus* acumulado y atascado puede dar como resultado atelectasia y el desarrollo de complicaciones respiratorias posoperatorias, incluyendo hipoxemia e infecciones respiratorias.

D. Efectos renales

Los anestésicos inhalados tienden a disminuir la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) y el flujo de orina. El flujo sanguíneo renal también puede ser disminuido por algunos agentes, pero la fracción de filtración aumenta, lo que implica que el control autorregulatorio del tono de la arteriola eferente ayuda a compensar y limita la reducción en GFR. En general estos efectos anestésicos son menores en comparación con el estrés de la cirugía en sí misma y, por lo general, son reversibles después de suspender la anestesia.

E. Efectos hepáticos

Los anestésicos volátiles causan una disminución dependiente de la concentración en el flujo sanguíneo de la vena porta que es paralela a la disminución en el gasto cardiaco producido por estos agentes. Sin embargo, el flujo sanguíneo hepático total puede estar relativamente preservado ya que el flujo sanguíneo de la arteria hepática al hígado puede aumentar o permanecer igual. Aunque pueden producirse cambios transitorios en las pruebas de la función hepática después de la exposición a anestésicos volátiles, la elevación persistente de las enzimas hepáticas es rara, excepto después de exposiciones repetidas al halotano (véase "Toxicidad de los agentes anestésicos").

F. Efectos sobre el músculo liso uterino

El óxido nitroso parece tener poco efecto sobre la musculatura uterina. Sin embargo, los anestésicos halogenados son potentes relajantes musculares uterinos y producen este efecto de una manera dependiente de la concentración. Este efecto farmacológico puede ser útil cuando se requiere una relajación uterina profunda para la manipulación fetal intrauterina o la extracción manual de una placenta retenida durante el parto. Sin embargo, también puede conducir a un aumento del sangrado uterino después del parto cuando se desea la contracción uterina.

Toxicidad de agentes anestésicos

A. Toxicidad aguda

1. *Nefrotoxicidad:* El metabolismo del enflurano y el sevoflurano puede generar compuestos potencialmente nefrotóxicos. Aunque su metabolismo puede liberar iones de fluoruro nefrotóxicos, se ha reportado lesión renal significativa sólo para el enflurano con exposición prolongada. La insolubilidad y la eliminación rápida del sevoflurano pueden evitar la toxicidad. Este fármaco puede degradarse mediante absorbentes de dióxido de carbono en máquinas de anestesia para formar un compuesto de vinil éter nefrotóxico denominado "compuesto A" que, en altas concentraciones, ha causado necrosis tubular proximal en ratas. Sin embargo, no ha habido informes de lesión renal en humanos que reciben anestesia con el sevoflurano. Además, la exposición al sevoflurano no produce ningún cambio en los marcadores estándar de la función renal.

2. *Hematotoxicidad:* La exposición prolongada al óxido nitroso disminuye la actividad de la metionina sintasa, que en teoría podría causar anemia megaloblástica. Se han observado cambios megaloblásticos en la médula ósea en pacientes después de una exposición de 12 horas al 50% de óxido nitroso. La exposición crónica del personal dental al óxido nitroso en quirófanos dentales con ventilación inadecuada es un posible riesgo ocupacional.

Todos los anestésicos inhalados pueden producir algo de monóxido de carbono (CO, *carbon monoxide*) a partir de su interacción con bases fuertes en absorbentes de dióxido de carbono secos. El CO se une a la hemoglobina con alta afinidad, reduciendo el suministro de oxígeno a los tejidos. El desflurano produce la mayor cantidad de CO y se ha reportado formación intraoperatoria del mismo. La producción de CO puede evitarse simplemente utilizando un absorbente de dióxido de carbono fresco y evitando su desecación completa.

3. *Hipertermia maligna:* La hipertermia maligna es un trastorno genético hereditario del músculo esquelético que se produce en individuos susceptibles expuestos a anestésicos volátiles mientras se someten a anestesia general (véase capítulo 16 y cuadro 16-4). El relajante muscular despolarizante succinilcolina también puede desencadenar hipertermia maligna. El síndrome de hipertermia maligna consiste en rigidez muscular, hipertermia, comienzo rápido de taquicardia e hipercapnia, hipercalcemia, y acidosis metabólica después de la exposición a uno o más agentes desencadenantes. La hipertermia maligna es una rara pero

importante causa de morbilidad y mortalidad anestésica. Una anomalía bioquímica específica —un incremento en la concentración de calcio citosólico libre en las células del músculo esquelético— puede ser la base celular subyacente de la hipertermia maligna. El tratamiento incluye administración del **dantroleno** (para reducir la liberación de calcio del retículo citoplasmático) y la apropiación de medidas para reducir la temperatura corporal y restaurar el equilibrio electrolítico y ácido-base (véase capítulo 27).

La susceptibilidad a la hipertermia maligna está caracterizada por heterogeneidad genética, y han sido identificadas varias miopatías clínicas que la predisponen. Ha sido asociada con mutaciones en el gen que codifica el receptor rianodina del músculo esquelético (RyR1, el canal de liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático), y los alelos mutantes del gen que codifica la subunidad α_1 del músculo esquelético humano tipo L del canal de calcio dependiente de voltaje. Sin embargo, los *loci* genéticos identificados hasta la fecha representan menos de 50% de individuos susceptibles a la hipertermia maligna, y las pruebas genéticas no pueden determinar de manera definitiva la susceptibilidad a la hipertermia maligna. En la actualidad, la prueba más confiable para establecer la susceptibilidad es la prueba de contractura cafeína-halotano *in vitro* usando muestras de biopsia del músculo esquelético. Es recomendado asesoramiento genético para los miembros de la familia de una persona que ha experimentado una reacción de hipertermia maligna bien documentada en un salón de operaciones.

4. *Hepatotoxicidad (hepatitis por el halotano):* La disfunción hepática después de la cirugía y anestesia general es la causa más probable de choque hipovolémico, infección adquirida por transfusión sanguínea u otras tensiones quirúrgicas más que por toxicidad anestésica volátil. Sin embargo, un pequeño subconjunto de individuos previamente expuestos al halotano desarrolló insuficiencia hepática fulminante. La incidencia de hepatotoxicidad severa seguida a la exposición al halotano se estima en un rango de 1 en 20 000-35 000. El mecanismo subyacente de la hepatoxicidad al halotano permanece incierto, pero estudios en animales involucran la formación de metabolitos reactivos que causan daño hepatocelular directo (p. ej., radicales libres) o inicia respuestas inmunes mediadas. Casos de hepatitis a partir de la exposición a otros anestésicos volátiles, incluyendo el enflurano, el isoflurano y el desflurano, son raras veces reportados.

B. Toxicidad crónica

1. *Mutagenicidad, teratogenicidad y efectos reproductivos:* En condiciones normales, los anestésicos inhalados, incluido el óxido nitroso, no son mutágenos ni carcinógenos en los pacientes. El óxido nitroso puede ser directamente teratogénico en animales en condiciones de exposición extremadamente alta. El halotano, el enflurano, el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano pueden ser teratogénicos en roedores como resultado de cambios fisiológicos asociados con la anestesia en lugar de a través de un efecto teratogénico directo.

El hallazgo más consistente en las encuestas realizadas para determinar el éxito reproductivo del personal femenino de salas de operaciones ha sido la incidencia de abortos involuntarios cuestionablemente mayor a la esperada. Sin embargo, existen varios problemas en la interpretación de estos estudios. La asociación de problemas obstétricos con cirugía y anestesia en pacientes embarazadas también es una consideración importante. En Estados Unidos, al menos 50 000 mujeres embarazadas cada año se someten a anestesia y cirugía por indicaciones no relacionadas con el embarazo. El riesgo de aborto es claramente más alto después de esta experiencia. No es obvio, sin embargo, si la enfermedad subyacente, la cirugía, la anestesia o una combinación de estos factores es la causa del aumento del riesgo.

2. *Carcinogenicidad*: Los estudios epidemiológicos sugirieron un aumento en la tasa de cáncer en el personal de la sala de operaciones que estuvieron expuestos a pequeñas concentraciones de agentes anestésicos. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado la existencia de una relación causal entre los anestésicos y el cáncer. Muchos otros factores podrían explicar los resultados cuestionables positivos observados después de una revisión cuidadosa de la información epidemiológica. Las máquinas de anestesia ahora están equipadas con sistemas de eliminación de gases para desaparecer las concentraciones de anestésicos administrados a los pacientes, y los quirófanos dependen de las altas tasas de intercambio de aire para eliminar cualquier rastro de esas concentraciones liberadas por las máquinas de anestesia.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Los anestésicos intravenosos no opiáceos desempeñan un papel esencial en la práctica de la anestesia moderna. Se utilizan para facilitar la inducción rápida de la anestesia y han reemplazado a la inhalación como el método preferido de inducción de la anestesia en la mayoría de los entornos, excepto para la anestesia pediátrica. Los agentes intravenosos también se usan comúnmente para proporcionar sedación durante el cuidado anestésico monitoreado y para pacientes en entornos de ICU. Con la introducción del propofol, la anestesia intravenosa también se convirtió en una buena opción para el mantenimiento de la anestesia. Sin embargo, similar a los agentes inhalados, los anestésicos intravenosos disponibles en la actualidad no son fármacos anestésicos ideales en el sentido de producir todo y solamente los cinco efectos deseados (inconsciencia, amnesia, analgesia, la inhibición de los reflejos autónomos y relajación del músculo esquelético). Por tanto, la **anestesia balanceada** que emplea múltiples fármacos (anestésicos inhalados, sedantes-hipnóticos, opiáceos, bloqueadores neuromusculares) por lo general se usa para minimizar los efectos no deseados.

Los anestésicos intravenosos utilizados para la inducción de la anestesia general son lipófilos y se dividen preferentemente en tejidos lipofílicos altamente perfundidos (cerebro, médula espinal), lo que explica su rápido inicio de acción. Con independencia del alcance y la velocidad de su metabolismo, la terminación del efecto de un solo bolo se determina mediante la redistribución del fármaco en tejidos menos perfundidos e inactivos, como el músculo esquelético y la grasa. Por tanto, todos los fármacos utilizados para la inducción de la anestesia tienen una duración de acción similar cuando se administran como una única dosis en bolo a pesar de las diferencias significativas en su metabolismo. La figura 25-6 muestra las estructuras químicas de los anestésicos intravenosos comúnmente utilizados en la clínica. El cuadro 25-2 enumera las propiedades farmacocinéticas de estos y otros agentes intravenosos.

PROPOFOL

En la mayoría de los países, el propofol es el fármaco administrado con más frecuencia para la inducción de la anestesia, y en gran me-

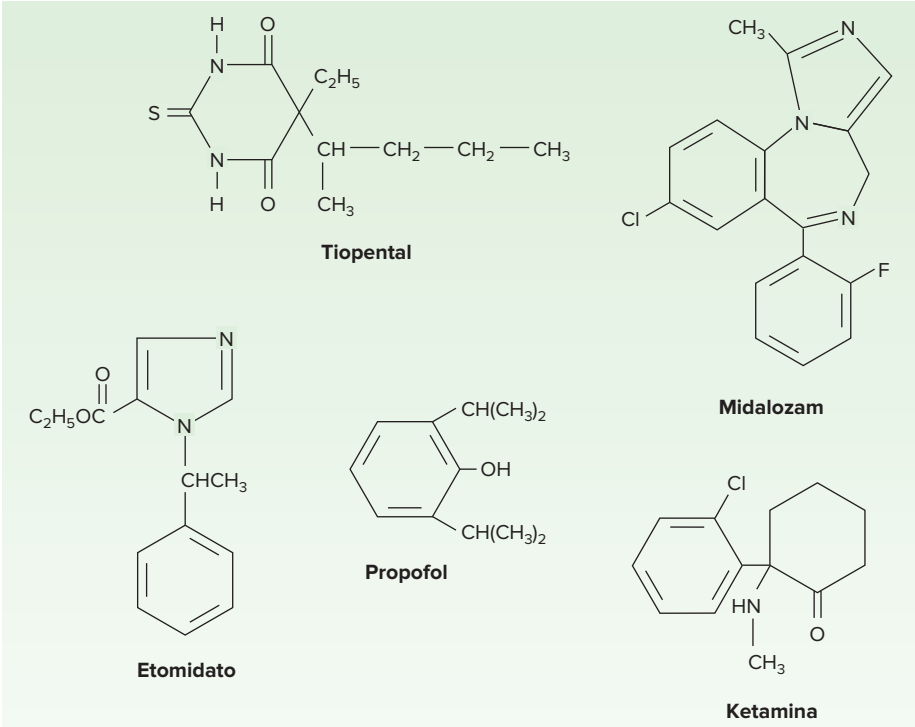


FIGURA 25-6 Estructuras químicas de algunos anestésicos intravenosos.

dida ha sustituido a los barbitúricos en este contexto. Debido a que su perfil farmacocinético permite infusiones continuas, el propofol es una buena alternativa a los anestésicos inhalados para el mantenimiento de la anestesia y es una opción común para la sedación en el marco del cuidado anestésico monitoreado. Cuando se usa durante el mantenimiento de la anestesia, la infusión de propofol se puede complementar con opiáceos intravenosos y bloqueadores neuromusculares, según sea necesario, para evitar por completo el uso de anestésicos inhalados (anestesia intravenosa total, TIVA [*total intravenous anesthesia*]). Alternativamente, se puede usar una infusión de propofol para reducir la concentración requerida de anestésicos inhalados, de modo que se puedan minimizar los efectos no deseados. Cada vez más, el propofol también se usa para sedación en la ICU como sedación consciente y anestesia general de corta duración en lugares fuera del quirófano (p. ej., salas de radiología intervencionista, departamento de emergencias, véase recuadro: "Sedación y cuidado anestésico monitoreado", anteriormente).

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un alquilfenol con propiedades hipnóticas, químicamente distinto de otros grupos de anestésicos intravenosos (véase figura 25-6). Debido a su escasa solubili-

CUADRO 25-2 Propiedades farmacocinéticas de los anestésicos intravenosos

Fármaco	Dosis de inducción (mg/kg IV)	Duración de la acción (min)	V_{dss} (L/kg)	Distribución $t_{½}$ (min)	Enlace proteico (%)	CL (mL/kg/min)	Eliminación $t_{½}$ (h)
Dexmedetomidina	NA	NA	2-3	6	94	10-30	2-3
Diazepam	0.3-0.6	15-30	0.7-1.7	...	98	0.2-0.5	20-50
Etomidato	0.2-0.3	3-8	2.5-4.5	2-4	77	18-25	2.9-5.3
Ketamina	1-2	5-10	3.1	11-16	12	12-17	2-4
Lorazepam	0.03-0.1	60-120	0.8-1.3	3-10	98	0.8-1.8	11-22
Metohexital	1-1.5	4-7	2.2	5-6	73	11	4
Midazolam	0.1-0.3	15-20	1.1-1.7	7-15	94	6.4-11	1.7-2.6
Propofol	1-2.5	3-8	2-10	2-4	97	20-30	4-23
Tiopental	3-5	5-10	2.5	2-4	83	3.4	11

Nota: La duración de la acción refleja la permanencia después de una dosis intravenosa individual típica administrada para la inducción de la anestesia. La información se refiere a pacientes adultos promedio.

CL: autorización; NA: no aplicable; V_{dss}: volumen de distribución en estado estacionario.

dad en agua, se formula como una emulsión que contiene 10% de aceite de soja, 2.25% de glicerol y 1.2% de lecitina, el principal componente de la fracción de fosfatida de yema de huevo. Por tanto, los pacientes susceptibles pueden experimentar reacciones alérgicas. La solución tiene una apariencia ligeramente viscosa y de color blanco lechoso, tiene un pH aproximado de 7 y una concentración de propofol de 1% (10 mg/mL). En algunos países está disponible una formulación al 2%. Aunque se agregan retardantes de crecimiento bacteriano a las formulaciones, las soluciones deben usarse lo antes posible (el fármaco no utilizado debe descartarse 12 horas después de abrir el frasco), y es esencial una técnica estéril adecuada. La adición de metabisulfito en una de las formulaciones ha generado preocupación con respecto a su uso en pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias (p. ej., asma) o alergias a sulfitos.

El presunto mecanismo de acción del propofol es a través de la potenciación de la corriente de cloruro mediada a través del complejo receptor $GABA_A$.

Farmacocinética

El propofol se metaboliza con rapidez en el hígado; los compuestos solubles en agua resultantes se presumen inactivos y se excretan a través de los riñones. El aclaramiento plasmático es alto y excede el flujo sanguíneo hepático, lo que indica la importancia del metabolismo extrahepático, el cual previsiblemente ocurre en los pulmones y puede explicar la eliminación de hasta 30% de una dosis en bolo del fármaco (véase cuadro 25-2). La recuperación del propofol es más completa, con menos "resaca" que la observada con el tiopental, tal vez debido al alto aclaramiento plasmático. Sin embargo, como ocurre con otros fármacos intravenosos, la transferencia de propofol desde el compartimiento del plasma (central) y la terminación del efecto farmacológico después de una única dosis en bolo son en principio el resultado de la redistribución de los compartimientos altamente perfundidos (cerebro) a menos perfundidos (músculo esquelético) (véase figura 25-7). Al igual que con otros agentes intravenosos, el despertar después de una dosis de inducción de propofol por lo general ocurre entre 8-10 minutos. La cinética del propofol (y otros anestésicos intravenosos) después de una única dosis en bolo o infusión continua se describe mejor por medio de un modelo de tres compartimentos. Dichos modelos se han utilizado como base para desarrollar sistemas de infusiones controladas por objetivos.

La **semivida sensible al contexto** de un fármaco describe el tiempo medio de eliminación después de la interrupción de una infusión continua en función de la duración de la infusión. Es un parámetro importante para evaluar la idoneidad de un fármaco para su uso como anestésico de mantenimiento. La semivida sensible al contexto del propofol es breve, incluso después de una infusión prolongada, y por tanto, la recuperación se produce con relativa prontitud (véase figura 25-8).

Efectos en los sistemas de órganos

A. Efectos en el SNC

El propofol actúa como hipnótico pero no tiene propiedades analgésicas. Aunque el fármaco conduce a una supresión general de la actividad del SNC, en ocasiones se observan efectos excitadores como espasmos o movimientos espontáneos durante la inducción de la anestesia. Estos efectos pueden parecerse a la actividad convulsiva; sin embargo, la mayoría de los estudios respaldan un efecto anticonvulsivo del propofol y el fármaco puede administrarse con

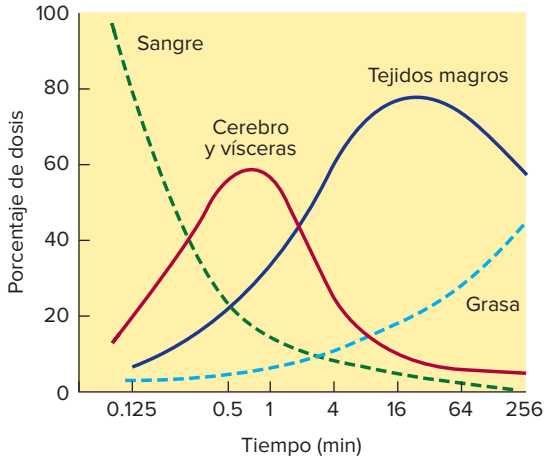


FIGURA 25-7 Redistribución de tiopental después de una administración de bolo intravenoso. Las curvas de redistribución para administración en bolo de otros anestésicos intravenosos son similares, lo que explica la observación de que los tiempos de recuperación son los mismos a pesar de las notables diferencias en el metabolismo. Téngase en cuenta que el eje de tiempo no es lineal.

seguridad a pacientes con trastornos convulsivos. El propofol disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la tasa metabólica cerebral de oxígeno ($CMRO_2$), que disminuye la presión intracraneal (ICP, *decreases intracranial pressure*) y la presión intraocular; la magnitud de estos cambios es comparable a la del tiopental. Aunque el propofol puede producir una disminución deseada en ICP, la combinación de flujo sanguíneo cerebral reducido y la presión arterial media reducida debido a la vasodilatación periférica puede disminuir críticamente la presión de perfusión cerebral.

Cuando se administra en grandes dosis, el propofol produce supresión del estallido en el EEG, objetivo final que se ha utilizado

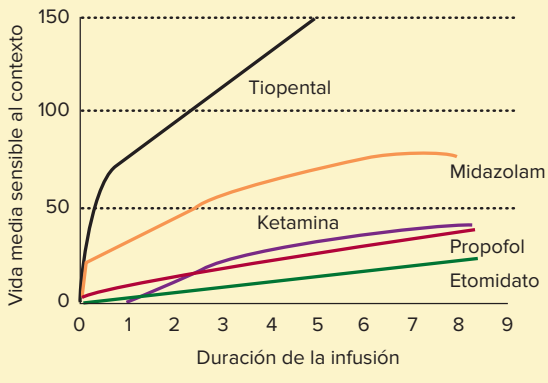


FIGURA 25-8 Semivida sensible al contexto de los anestésicos intravenosos comunes. Incluso después de una infusión prolongada, la semivida del propofol es relativamente corta, lo que hace que el propofol sea la opción preferida para la anestesia intravenosa. La ketamina y el etomidato tienen características similares, pero su uso está limitado por otros efectos.

cuando se administran anestésicos intravenosos para la neuroprotección durante procedimientos neuroquirúrgicos. La evidencia de estudios en animales sugiere que los efectos neuroprotectores del propofol durante la isquemia focal son similares a los del tiopental y el isoflurano.

B. Efectos cardiovasculares

Comparado con otros fármacos de inducción, el propofol produce la disminución más acentuada de la presión arterial sistémica; esto es el resultado de una profunda vasodilatación en las circulaciones arterial y venosa que conduce a reducciones en la precarga y la poscarga. Este efecto sobre la presión arterial sistémica es más pronunciado con el aumento de la edad, en pacientes con volumen reducido de líquido intravascular y con inyección rápida. Debido a que los efectos hipotensores aumentan aún más por la inhibición de la respuesta barorrefleja normal, la vasodilatación sólo conduce a un pequeño aumento en la frecuencia cardiaca. De hecho, la bradicardia profunda y la asistolia después de la administración de propofol se han descrito en adultos sanos, a pesar de los fármacos anticolinérgicos profilácticos.

C. Efectos respiratorios

El propofol es un potente depresor respiratorio y por lo regular produce apnea después de una dosis de inducción. Una infusión de mantenimiento reduce la ventilación por minuto a través de reducciones en el volumen tidal y la frecuencia respiratoria, siendo este efecto sobre el volumen el más pronunciado. Además, la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia se reduce. El propofol causa una mayor disminución en los reflejos de las vías respiratorias superiores que el tiopental, lo que lo hace muy adecuado para la instrumentación de las vías respiratorias, como la colocación de una vía aérea con máscara laríngea.

D. Otros efectos

Aunque el propofol, a diferencia de los anestésicos volátiles, no aumenta el bloqueo neuromuscular, los estudios han encontrado buenas condiciones de intubación después de la inducción de propofol sin el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. La taquicardia inesperada que se produce durante la anestesia con propofol debe impulsar una evaluación de laboratorio para detectar una posible acidosis metabólica (síndrome de infusión de propofol). Un efecto secundario interesante y deseable del propofol es su actividad antiemética. El dolor en el sitio de inyección es una queja común y se puede reducir mediante la premedicación con un opiáceo o la administración concomitante con lidocaína. La dilución de propofol y el uso de venas más grandes para la inyección también pueden reducir la incidencia y la severidad de este dolor.

Usos clínicos y dosis

El uso más común de propofol es facilitar la inducción de anestesia general mediante inyección en bolo de 1-2.5 mg/kg IV. El aumento de la edad, la reducción de la reserva cardiovascular o la premedicación con benzodiacepinas u opiáceos reducen la dosis de inducción requerida; los niños requieren dosis más altas (2.5-3.5 mg/kg IV). Por lo regular, la concentración de la dosis de inducción ayuda a prevenir cambios hemodinámicos severos. El propofol se usa a menudo para el mantenimiento de la anestesia como parte de un régimen anestésico equilibrado en combinación con anestésicos volátiles, el óxido nitroso, hipnóticos sedantes y opiáceos o como parte de una técnica anestésica intravenosa total, habitualmente en combinación con opiáceos. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas para el mantenimiento de la anestesia normalmente oscilan entre 3 y 8 mcg/mL (casi siempre requieren una velocidad de infusión continua entre 100 y 200 mcg/kg/min) cuando se combinan con el óxido nitroso u opiáceos.

Cuando se utiliza tanto en la sedación de pacientes ventilados mecánicamente en la ICU como durante los procedimientos, la concentración plasmática requerida es de 1-2 mcg/mL, la cual se puede lograr con una infusión continua a 25-75 mcg/kg/min. Debido a su pronunciado efecto depresivo respiratorio y su estrecho rango terapéutico, el propofol sólo debe administrarlo personas capacitadas en el manejo de las vías respiratorias.

Las dosis subanestésicas del propofol pueden usarse para tratar las náuseas y los vómitos posoperatorios (10 a 20 mg por vía intravenosa en forma de bolo o 10 mcg/kg/min como infusión).

FOSPROPOFOL

Como se indicó previamente, el dolor por inyección durante la administración de propofol a menudo se percibe como severo, y la emulsión de lípidos tiene varias desventajas. Intensas investigaciones se han centrado en encontrar formulaciones alternativas o fármacos relacionados que abordarían algunos de estos problemas. El fospropofol es un profármaco hidrosoluble de propofol, se metaboliza rápidamente con fosfatasa alcalina y produce propofol, fosfato y formaldehído. El formaldehído es metabolizado por el aldehído deshidrogenasa en el hígado y en los eritrocitos. La formulación de fospropofol disponible es una solución estéril, acuosa, incolora y transparente que se suministra en un vial de dosis única a una concentración de 35 mg/mL bajo el nombre comercial de Lusedra.

Farmacocinética y efectos en los sistemas de órganos

Debido a que el compuesto activo es propofol y el fospropofol es un profármaco el cual requiere que el metabolismo forme propofol, la farmacocinética es más compleja que el propofol en sí mismo. Se han utilizado modelos multicompartimentados con dos compartimientos para el fospropofol y tres para el propofol para describir la cinética.

El perfil de efectos del fospropofol es similar al del propofol, pero el inicio y la recuperación son prolongados en comparación con el propofol porque el profármaco primero debe convertirse a una forma activa. Aunque los pacientes que reciben el fospropofol no parecen experimentar el dolor típico por la inyección del propofol, un efecto adverso común es la sensación de parestesia, a menudo en la región perianal, que ocurre hasta en 74% de los pacientes. El mecanismo para este efecto es desconocido.

Usos clínicos y dosis

El fospropofol está aprobado para la sedación durante el cuidado anestésico monitoreado. Se debe administrar oxígeno suplementario a todos los pacientes que reciben el fármaco. Al igual que con el propofol, el compromiso de las vías respiratorias es una preocupación importante. Por tanto, se recomienda que el fospropofol sea administrado sólo por personal capacitado en el manejo de las vías respiratorias. La dosis estándar recomendada es una dosis inicial en bolo de 6.5 mg/kg IV seguida de dosis suplementarias de 1.6 mg/kg IV según sea necesario. Para pacientes que pesen más de 90 o menos de 60 kg, se deben usar 90 o 60 kg para calcular la dosis, respectivamente. La dosis debe reducirse por 25% en pacientes mayores de 65 años y en aquellos con un estado de 3 o 4 de la Socie-

dad Americana de Anestesiólogos (*American Society of Anesthesiologists*).

BARBITÚRICOS

Esta sección se centra en el uso del **tiopental** y el **metohexital** para la inducción de la anestesia general; sin embargo, estos hipnóticos barbitúricos han sido reemplazados en gran medida como agentes de inducción por el propofol. En el capítulo 22 se analizan otros barbitúricos y la farmacología general de los mismos.

El efecto anestésico de los barbitúricos implica presumiblemente una combinación de potenciación de la transmisión inhibidora e inhibición de la neurotransmisión excitadora (véase figura 25-1). Aunque los efectos sobre la transmisión inhibitoria tal vez sean el resultado de la activación del complejo receptor $GABA_A$, los efectos sobre la transmisión excitatoria se conocen menos.

Farmacocinética

El tiopental y el metohexital sufren metabolismo hepático, principalmente por oxidación pero también por *N*-desalquilación, desulfuración y destrucción de la estructura del anillo del ácido barbitúrico. Los barbitúricos no deben administrarse a pacientes con porfiria aguda intermitente porque aumentan la producción de porfirinas a través de la estimulación de ácido aminolevulínico sintetasa. El metohexital tiene un tiempo de eliminación más corto que el tiopental debido a su mayor eliminación plasmática (véase cuadro 25-2), lo que permite una recuperación más rápida y completa después de la inyección en bolo. Aunque el tiopental se metaboliza con más lentitud y tiene un tiempo medio de eliminación largo, la recuperación después de una única inyección en bolo es comparable a la del metohexital y el propofol porque depende de la redistribución a los sitios de tejido inactivo más que al metabolismo (véase figura 25-7). Sin embargo, si se administra mediante inyecciones en bolo repetidas o infusión continua, la recuperación será marcadamente prolongada porque la eliminación dependerá del metabolismo en estas circunstancias (véase también la semivida sensible al contexto, figura 25-8).

Efectos en los sistemas de órganos

A. Efectos en el SNC

Los barbitúricos producen una depresión del SNC dependiente de la dosis que va desde la sedación hasta la anestesia general cuando se administran como inyecciones en bolo. No producen analgesia; en cambio, algunas pruebas sugieren que pueden reducir el umbral del dolor, causando hiperalgesia. Los barbitúricos son potentes vasoconstrictores cerebrales y producen disminuciones predecibles en el flujo sanguíneo cerebral, el volumen de sangre cerebral y la ICP. Como resultado, disminuyen el consumo de $CMRO_2$ de una manera dependiente de la dosis hasta una en la cual suprimen toda actividad del EEG. La capacidad de los barbitúricos para disminuir la ICP y $CMRO_2$ hace que estos fármacos sean útiles en el tratamiento de pacientes con lesiones intracraneales que ocupan espacio. Pueden proporcionar neuroprotección de la isquemia cerebral focal (accidente cerebrovascular, retracción quirúrgica, clips temporales durante la cirugía de aneurisma), pero probablemente no de la isquemia cerebral global (p. ej., de un paro cardiaco). Excepto por el metohexital, los barbitúricos disminuyen la actividad eléctrica en el EEG y pueden usarse como anticonvulsivos. Por el contrario, este fármaco activa los focos epilépticos y, por tanto, puede ser útil para facilitar la terapia electroconvulsiva o durante la identificación de focos epilépticos en la cirugía.

B. Efectos cardiovasculares

La disminución de la presión arterial sistémica asociada con la administración de barbitúricos para la inducción de la anestesia se debe en un principio a la vasodilatación periférica y suele ser menor que la disminución de la presión arterial asociada con el propofol. También hay efectos inotrópicos negativos directos en el corazón. Sin embargo, la inhibición del reflejo barorreceptor es menos pronunciada que con el propofol; por tanto, los aumentos compensatorios en la frecuencia cardiaca limitan la disminución de la presión sanguínea y la hacen transitoria. Los efectos depresores sobre la presión arterial sistémica aumentan en pacientes con hipovolemia, taponamiento cardiaco, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria o enfermedad valvular cardiaca porque estos pacientes son menos capaces de compensar por los efectos de la vasodilatación periférica. Los efectos hemodinámicos también son más pronunciados con dosis más grandes e inyección rápida.

C. Efectos respiratorios

Los barbitúricos son depresores respiratorios, y una dosis de inducción habitual del tiopental o el metohexital por lo general produce apnea transitoria, que será más pronunciada si también se administran otros depresores respiratorios. Los barbitúricos conducen a una disminución de la ventilación por minuto a través de la reducción de los volúmenes tidales y la frecuencia respiratoria, y también restringen las respuestas ventilatorias a la hipercapnia y la hipoxia. La reanudación de la respiración espontánea después de una dosis de inducción anestésica de un barbitúrico se caracteriza por una tasa de respiración lenta y un volumen tidal disminuido. La supresión de los reflejos laríngeos y los reflejos de la tos probablemente no es tan profunda como después de una administración de propofol equianestésico, que hace que los barbitúricos sean una opción inferior para la instrumentación de las vías respiratorias en ausencia de fármacos bloqueadores neuromusculares. Además, la estimulación de las vías respiratorias superiores o la tráquea (p. ej., secreciones, vías respiratorias con máscara laríngea, laringoscopia directa, intubación traqueal) durante la depresión inadecuada de los reflejos de las vías respiratorias puede provocar laringoespasmo o broncoespasmo. Este fenómeno no es exclusivo de los barbitúricos, pero es cierto siempre que la dosis del fármaco sea inadecuada para suprimir los reflejos de las vías respiratorias.

D. Otros efectos

La inyección intraarterial accidental de barbitúricos produce un dolor insoportable y una vasoconstricción intensa, que a menudo conduce a una lesión tisular grave que involucra gangrena. Los enfoques para el tratamiento incluyen el bloqueo del sistema nervioso simpático (p. ej., bloqueo del ganglio estelar) en la extremidad afectada. Si se produce extravasación, algunas autoridades recomiendan la inyección local del área con la lidocaína al 0.5% (5-10 mL) en un intento de diluir la concentración de barbitúricos. Las reacciones alérgicas a los barbitúricos, potencialmente mortales, son poco frecuentes, con una incidencia estimada de uno en 30 000 pacientes. Sin embargo, en ocasiones se observa liberación de histamina inducida por barbitúricos.

Usos clínicos y dosis

El principal uso clínico del tiopental (3-5 mg/kg IV) o el metohexital (1-1.5 mg/kg IV) es la inducción de la anestesia (inconsciencia), que por lo general ocurre en menos de 30 segundos. Los pacientes pue-

den experimentar un sabor a ajo o cebolla después de la administración. Las soluciones de tiopental sódico para inyección intravenosa tienen un rango de pH de 10-11 para mantener la estabilidad. La coinyección rápida con relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes, que tienen un pH mucho más bajo, puede causar la precipitación de ácido de tiopentona insoluble. Se pueden administrar barbitúricos como metohexital (20-30 mg/kg) por vía rectal para facilitar la inducción de la anestesia en pacientes con problemas mentales y pacientes pediátricos no colaboradores. Cuando se administra un barbitúrico con el objetivo de neuroprotección, se ha utilizado tradicionalmente un EEG isoeléctrico que indica la reducción máxima de $CMRO_2$ como el objetivo final. Los datos más recientes que demuestran igual protección después de dosis más pequeñas han desafiado esta práctica. El uso de estas dosis se asocia con menos frecuencia a la hipotensión, lo que facilita el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral adecuada, sobre todo en el caso de aumento de ICP.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas comúnmente usadas en el periodo perioperatorio incluyen el **midazolam**, el **lorazepam** y, con menor frecuencia, el **diazepam**. Las benzodiacepinas son únicas entre el grupo de anestésicos intravenosos ya que su acción puede terminarse con facilidad mediante la administración de su antagonista selectivo, el flumazenilo. Sus efectos más deseables son la ansiólisis y la amnesia anterógrada, que son extremadamente útiles para la premedicación.

La estructura química y la farmacodinámica de las benzodiacepinas se analizan en detalle en el capítulo 22.

Farmacodinámica en el entorno de la anestesia

Las benzodiacepinas altamente solubles en lípidos entran con rapidez en el SNC, lo que explica su rápido inicio de acción, seguido de la redistribución a los sitios de tejido inactivo y la posterior terminación del efecto del fármaco. Se puede encontrar información adicional sobre la farmacocinética de las benzodiacepinas en el capítulo 22.

A pesar de su rápido paso al cerebro, se considera que el midazolam tiene un tiempo de equilibrio del sitio de efecto más lento que el propofol y el tiopental. A este respecto, las dosis intravenosas del midazolam deben estar suficientemente espaciadas para permitir que se reconozca el efecto clínico máximo antes de considerar una dosis repetida. El midazolam tiene la semivida más corta sensible al contexto, lo que lo convierte en el único de los tres fármacos benzodiacepínicos adecuados para la infusión continua (véase figura 25-8).

Efectos en los sistemas de órganos

A. Efectos en el SNC

Las benzodiacepinas disminuyen la $CMRO_2$ y el flujo sanguíneo cerebral, pero en menor medida que el propofol o los barbitúricos. Parece haber un efecto límite para disminuciones inducidas por benzodiacepinas en $CMRO_2$ como se evidencia por la incapacidad del midazolam para producir un EEG isoeléctrico. Los pacientes con disminución de la distensibilidad intracraneal demuestran poco o ningún cambio en la ICP después de la administración del midazolam. Aunque las propiedades neuroprotectoras no se han demostrado para las benzodiacepinas, estos fármacos son potentes anticonvulsivos utilizados en el tratamiento de la epilepsia, la abstinencia del alcohol y las convulsiones inducidas por anestésico local. Los efectos sobre el SNC de las benzodiacepinas pueden terminarse precipitadamente mediante la administración del antagonista selectivo de la benzodiacepina, el flumazenilo, lo que mejora su perfil de seguridad.

B. Efectos cardiovasculares

Si se usa para la inducción de la anestesia, el midazolam produce una mayor disminución en la presión arterial sistémica que las dosis comparables de diazepam. Es muy probable que estos cambios se deban a la vasodilatación periférica, ya que el gasto cardiaco no se modifica. Al igual que otros agentes de inducción intravenosa, el efecto del midazolam sobre la presión arterial sistémica es exagerado en pacientes hipovolémicos.

C. Efectos respiratorios

Las benzodiacepinas producen una depresión mínima de la ventilación, aunque puede producirse una apnea transitoria después de la administración intravenosa rápida de midazolam para la inducción de la anestesia, fundamentalmente en presencia de premedicación con opiáceos. Las benzodiacepinas disminuyen la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono, pero este efecto por lo regular no es significativo si se administran solos. La depresión respiratoria más severa puede ocurrir cuando éstas se administran junto con los opiáceos. Otro problema que afecta la ventilación es la obstrucción de las vías respiratorias inducida por los efectos hipnóticos de las mismas.

D. Otros efectos

El dolor durante la inyección intravenosa e intramuscular y la posterior tromboflebitis son más acentuados con el diazepam y demuestran la escasa solubilidad en agua de esta benzodiacepina, que requiere un disolvente orgánico en la formulación. A pesar de su mejor solubilidad (que elimina la necesidad de un solvente orgánico), el midazolam también puede producir dolor en la inyección. Las reacciones alérgicas a las benzodiacepinas son raras o inexistentes.

Usos clínicos y dosis

Las benzodiacepinas se usan con mayor frecuencia para la medicación preoperatoria, la sedación intravenosa y la supresión de la actividad convulsiva. Con menos frecuencia, el midazolam y el diazepam también se pueden emplear para inducir anestesia general. El inicio lento y la duración prolongada de la acción del lorazepam limitan su utilidad para la medicación preoperatoria o la inducción de la anestesia, en especial cuando es deseable el despertar rápido y sostenido al final de la cirugía. Aunque el flumazenilo (8-15 mcg/kg IV) puede ser útil para tratar a pacientes que experimentan un despertar dilatado, su duración de acción es breve (alrededor de 20 minutos) y puede producirse una resedación.

Los efectos amnésicos, ansiolíticos y sedantes de las benzodiacepinas hacen de esta clase de fármacos la opción más popular para la medicación preoperatoria. El midazolam (1-2 mg IV) es eficaz para la premedicación, la sedación durante la anestesia regional y los procedimientos terapéuticos breves. El midazolam tiene un inicio más rápido, con mayor amnesia y menos sedación posoperatoria, que el diazepam. El midazolam es también la premedicación oral más comúnmente utilizada en niños; 0.5 mg/kg administrados por vía oral 30 minutos antes de la inducción de la anestesia proporciona sedación y ansiólisis confiables en niños sin producir un despertar retardado.

Los efectos sinérgicos entre las benzodiacepinas y otros fármacos, en especial los opiáceos y el propofol, pueden utilizarse para lograr una mejor sedación y analgesia, pero también pueden mejorar en gran medida su depresión respiratoria combinada y provocar obstrucción de las vías respiratorias o apnea. Debido a que los efectos de las benzodiacepinas son más pronunciados a medida que aumenta la edad, puede ser necesaria una reducción de la dosis y una concentración cuidadosa en pacientes de edad avanzada.

La anestesia general puede ser inducida por la administración del midazolam (0.1-0.3 mg/kg IV), pero el inicio de la inconsciencia es más lento que después de la administración del tiopental, el propofol o el etomidato. El despertar retardado es una desventaja potencial, que limita la utilidad de las benzodiacepinas para la inducción de anestesia general a pesar de su ventaja de efectos circulatorios menos pronunciados.

ETOMIDATO

El etomidato (véase figura 25-6) es un anestésico intravenoso con efectos hipnóticos pero no analgésicos y, a menudo, se elige por sus efectos hemodinámicos mínimos. Aunque su farmacocinética es favorable, los efectos endocrinos secundarios limitan su uso para infusiones continuas. El etomidato es un derivado de imidazol carboxilado que es poco soluble en agua y, por tanto, se suministra como una solución de 2 mg/mL en propilenglicol a 35%. La solución tiene un pH de 6.9 y no causa problemas con la precipitación como lo hace el tiopental. El etomidato parece tener efectos similares al GABA y parece actuar principalmente a través de la potenciación de la corriente de cloruro mediada por $GABA_A$, como la mayoría de los otros anestésicos intravenosos.

Farmacocinética

Una dosis de inducción del etomidato produce un inicio rápido de la anestesia, y la recuperación depende de la redistribución a los sitios de tejido inactivo, comparable al tiopental y el propofol. El metabolismo se debe en un principio a la hidrólisis del éster a metabolitos inactivos, que luego son excretados en la orina (78%) y la bilis (22%). Menos de 3% de una dosis administrada de etomidato se excreta como fármaco inalterado en la orina. La eliminación del etomidato es alrededor de cinco veces mayor que la del tiopental, como se refleja en un tiempo de eliminación más corto (véase cuadro 25-2). La duración de la acción está relacionada linealmente con la dosis, con cada 0.1 mg/kg proporcionando cerca de 100 segundos de inconsciencia. Debido a los efectos mínimos del etomidato sobre la hemodinámica y la breve semivida sensible al contexto, se pueden administrar con seguridad dosis mayores, bolos repetidos o infusiones continuas. El etomidato, como la mayoría de los otros anestésicos intravenosos, está altamente unido a proteínas (77%), principalmente a la albúmina.

Efectos en los sistemas de órganos

A. Efectos en el SNC

El etomidato es un potente vasoconstrictor cerebral, como se refleja en la disminución del flujo sanguíneo cerebral y la ICP. Estos efectos son similares a los producidos por dosis comparables del tiopental. A pesar de su reducción de $CMRO_2$, el etomidato no ha podido mostrar las propiedades neuroprotectoras en estudios con animales, y los estudios en humanos son insuficientes. La frecuencia de picos excitadores en el EEG después de la administración del etomidato es mayor que con el tiopental. Similar al metohexital, el etomidato puede activar los focos convulsivos, que se manifiestan como actividad rápida en el EEG. Además, los movimientos espontáneos caracterizados como mioclono ocurren en más de 50% de los pacientes que reciben el etomidato, y esta actividad mioclónica puede estar asociada con actividad semejante a convulsión en el EEG.

B. Efectos cardiovasculares

Una característica deseada de la inducción de la anestesia con etomidato es la estabilidad cardiovascular después de la inyección en bolo. En este sentido, la disminución de la presión arterial es modesta o está ausente y refleja principalmente una disminución de la resistencia vascular. Por tanto, es probable que los efectos sistémicos del etomidato para reducir la presión arterial se exageren en presencia de hipovolemia, y el estado del volumen de líquido intravascular del paciente debe optimizarse antes de la inducción de la anestesia. El etomidato produce cambios mínimos en la frecuencia y el gasto cardiaco. Sus efectos depresores sobre la contractilidad miocárdica son mínimos en las concentraciones utilizadas para la inducción de la anestesia.

C. Efectos respiratorios

Los efectos depresivos del etomidato sobre la ventilación son menos pronunciados que los de los barbitúricos, aunque a veces puede producirse apnea después de la inyección intravenosa rápida del fármaco. La depresión de la ventilación puede ser exagerada cuando el etomidato se combina con anestésicos inhalados u opiáceos.

D. Efectos endocrinos

El etomidato causa supresión adrenocortical produciendo una inhibición dependiente de la dosis de la 11β-hidroxilasa, una enzima necesaria para la conversión de colesterol en cortisol (véase figura 39-1). Esta supresión dura de 4 a 8 horas después de una dosis de inducción del fármaco. A pesar de las preocupaciones con respecto a este hallazgo, ningún estudio de resultados ha demostrado un efecto adverso cuando se administra el etomidato en una dosis en bolo. Sin embargo, debido a sus efectos endocrinos, el etomidato no se usa como infusión continua.

Usos clínicos y dosis

El etomidato es una alternativa al propofol y los barbitúricos para la inducción intravenosa rápida de anestesia, especialmente en pacientes con compromiso de la contractilidad miocárdica. Después de una dosis de inducción estándar (0.2-0.3 mg/kg IV), el inicio de la inconsciencia es comparable al logrado por el tiopental y el propofol. Al igual que el propofol, durante la inyección intravenosa del etomidato, hay una alta incidencia de dolor, que puede ser seguida por irritación venosa. Los movimientos mioclónicos involuntarios también son comunes, pero pueden estar enmascarados por la administración concomitante de fármacos bloqueadores neuromusculares. El despertar después de una única dosis intravenosa del etomidato es rápido, con poca evidencia de efectos depresores residuales. El etomidato no produce analgesia, y las náuseas y los vómitos posoperatorios pueden ser más comunes que después de la administración del tiopental o el propofol.

KETAMINA

La ketamina (véase figura 25-6) es un derivado de la fenciclidina parcialmente soluble en agua y altamente soluble en lípidos que difiere de la mayoría de los otros anestésicos intravenosos en que produce una analgesia significativa. El estado característico obser-

vado después de una dosis de inducción de la ketamina se conoce como "anestesia disociativa", en el cual los ojos del paciente permanecen abiertos con una mirada nistágmica lenta (estado cataléptico). De los dos estereoisómeros, la forma *S*(+) es más potente que el isómero *R*(–), pero sólo la mezcla racémica de la ketamina está disponible en Estados Unidos.

El mecanismo de acción de la ketamina es complejo, pero el efecto principal probablemente se produce mediante la inhibición del complejo receptor de NMDA.

Farmacocinética

La alta solubilidad en lípidos de la ketamina asegura un inicio rápido de su efecto. Al igual que con otros fármacos de inducción intravenosa, el efecto de una única inyección de bolo finaliza mediante la redistribución a sitios de tejido inactivo. El metabolismo se produce principalmente en el hígado e implica la *N*-desmetilación por el sistema del citocromo P450. La norketamina, el metabolito activo primario, es menos potente (de un tercio a un quinto de la potencia de la ketamina) y posteriormente se hidroxila y se conjuga en metabolitos inactivos solubles en agua que se excretan en la orina. La ketamina es el único anestésico intravenoso que tiene una baja unión a proteínas (véase cuadro 25-2).

Efectos en los sistemas de órganos

Si se administra ketamina como único anestésico, la amnesia no es tan completa como con las benzodiacepinas. Los reflejos a menudo se conservan, pero no se puede suponer que los pacientes puedan protegerse las vías respiratorias superiores. Los ojos permanecen abiertos y las pupilas están moderadamente dilatadas con una mirada nistágmica. Con frecuencia, el lagrimeo y la salivación aumentan, y la premedicación con un fármaco anticolinérgico puede estar indicada para limitar este efecto.

A. Efectos en el SNC

A diferencia de otros anestésicos intravenosos, la ketamina se considera un vasodilatador cerebral que *aumenta* el flujo sanguíneo cerebral, así como $CMRO_2$. Por estas razones, la ketamina tradicionalmente no se ha recomendado para uso en pacientes con patología intracraneal, en especial con aumento de la ICP. Sin embargo, estos efectos indeseables percibidos en el flujo sanguíneo cerebral pueden atenuarse por el mantenimiento de la normocapnia. A pesar del potencial de producir actividad mioclónica, la ketamina se considera un anticonvulsivo y puede recomendarse para el tratamiento de la epilepsia cuando los fármacos más convencionales son ineficaces.

Las reacciones desagradables después de la administración de la ketamina son el principal factor que limita su uso. Tales reacciones pueden incluir sueños vívidos y coloridos, alucinaciones, experiencias extracorporales y una sensibilidad visual, táctil y auditiva aumentada y distorsionada. Estas reacciones pueden asociarse con miedo y confusión, pero también se puede inducir un estado de euforia, lo que explica el potencial de abuso del fármaco. Los niños por lo general tienen una incidencia menor y reacciones menos graves. La combinación con una benzodiacepina puede estar indicada para limitar las reacciones de emergencia desagradables y también aumentar la amnesia.

B. Efectos cardiovasculares

La ketamina puede producir *aumentos* transitorios pero significativos en la presión arterial sistémica, la frecuencia y el gasto cardiaco, quizá por la estimulación simpática mediada centralmente. Estos efectos, que están asociados con un aumento de la carga de trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno en el miocardio, no siempre son deseables y pueden atenuarse con la administración concomitante de benzodiacepinas, opiáceos o anestésicos inhalados. Aunque el efecto es más controvertido, la ketamina también se considera un depresor directo del miocardio. Esta propiedad suele estar enmascarada por su estimulación del sistema nervioso simpático, pero puede hacerse evidente en pacientes críticamente enfermos con capacidad limitada para aumentar su actividad del sistema nervioso simpático.

C. Efectos respiratorios

No se considera que la ketamina produzca depresión respiratoria significativa. Cuando se usa como un fármaco único, se conserva la respuesta respiratoria a la hipercapnia y los gases en la sangre permanecen estables. La hipoventilación transitoria y, en casos raros, un breve periodo de apnea puede seguir a la administración rápida de una dosis intravenosa grande para la inducción de la anestesia. La capacidad de proteger las vías respiratorias superiores en presencia de la ketamina no puede asumirse a pesar de la presencia de reflejos activos de las vías respiratorias. Especialmente en niños, se debe considerar el riesgo de laringoespasmo debido al aumento de la salivación; este riesgo se puede reducir mediante la premedicación con un fármaco anticolinérgico. La ketamina relaja el músculo liso bronquial y puede ser útil en pacientes con vías respiratorias reactivas y en el tratamiento de aquellos que experimentan broncoconstricción.

Usos clínicos y dosis

Sus propiedades únicas, que incluyen analgesia profunda, estimulación del sistema nervioso simpático, broncodilatación y depresión respiratoria mínima, hacen que la ketamina sea una alternativa importante a los otros anestésicos intravenosos y un adjunto deseable en muchos casos a pesar de los efectos psicotomiméticos desagradables. Además, la ketamina puede administrarse por múltiples vías (intravenosa, intramuscular, oral, rectal, epidural), lo que la convierte en una opción útil para la premedicación en pacientes pediátricos con problemas mentales o que no cooperan.

La inducción de la anestesia se puede lograr con la ketamina, 1-2 mg/kg por vía intravenosa o 4-6 mg/kg por vía intramuscular. Aunque el fármaco no se usa comúnmente para el mantenimiento de la anestesia, su breve semivida sensible al contexto hace que la ketamina sea un candidato para este propósito. Por ejemplo, la anestesia general se puede lograr con la infusión de la ketamina, 15-45 mcg/kg/min, más 50-70% de óxido nitroso o con la ketamina sola, 30-90 mcg/kg/min.

Las dosis pequeñas de la ketamina en bolo (0.2-0.8 mg/kg IV) pueden ser útiles durante la anestesia regional cuando se necesita analgesia adicional (p. ej., parto por cesárea bajo anestesia neuroaxial con un bloqueo regional insuficiente). La ketamina proporciona una analgesia efectiva sin comprometer las vías respiratorias. Una infusión de una dosis subanalgésica de la ketamina (3-5 mcg/kg/min) durante la anestesia general y en el periodo posoperatorio temprano puede ser útil para producir analgesia o reducir la tolerancia a los opiáceos y la hiperalgesia inducida por los mismos. El uso de este fármaco siempre ha estado limitado por sus efectos secundarios psicotomiméticos desagradables, pero sus características únicas lo convierten en una alternativa muy valiosa en ciertos entornos, principalmente debido a la potente analgesia con depresión respiratoria mínima. En la actualidad se ha vuelto popular como un complemento administrado a dosis subanalgésicas para limitar o revertir la tolerancia a los opiáceos.

DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un agonista α_2-adrenérgico altamente selectivo. El reconocimiento de la utilidad de los α_2-agonistas se basa en observaciones de la disminución de los requisitos anestésicos en pacientes que reciben terapia crónica con clonidina. Los efectos de la dexmedetomidina pueden antagonizarse con fármacos α_2-antagonistas. La dexmedetomidina es el enantiómero *S* activo de la medetomidina, un derivado del imidazol agonista α_2-adrenérgico altamente selectivo que se utiliza en medicina veterinaria. La dexmedetomidina es soluble en agua y está disponible como una formulación parenteral.

Farmacocinética

La dexmedetomidina experimenta un metabolismo hepático rápido que implica la *N*-metilación e hidroxilación, seguido de conjugación. Los metabolitos se excretan en la orina y la bilis. El aclaramiento es alto y el tiempo medio de eliminación es corto (véase cuadro 25-2). Sin embargo, hay un aumento significativo en el tiempo medio sensible al contexto desde 4 minutos después de una infusión de 10 minutos hasta 250 minutos después de una de 8 horas.

Efectos en los sistemas de órganos

A. Efectos en el SNC

La dexmedetomidina produce sus efectos selectivos α_2-agonistas a través de la activación de los α_2-receptores del SNC. La hipnosis presumiblemente es el resultado de la estimulación de los α_2-receptores en el *locus coeruleus*, y el efecto analgésico se origina en el nivel de la médula espinal. El efecto sedante producido por la dexmedetomidina tiene una calidad diferente a la producida por otros anestésicos intravenosos, ya que se asemeja más completamente a un estado fisiológico del sueño a través de la activación de las vías endógenas del sueño. Es probable que la dexmedetomidina se asocie con una disminución del flujo sanguíneo cerebral sin cambios significativos en la ICP y $CMRO_2$. Tiene el potencial de conducir al desarrollo de la tolerancia y la dependencia.

B. Efectos cardiovasculares

La infusión de dexmedetomidina produce una disminución moderada de la frecuencia cardiaca y de la resistencia vascular sistémica y, en consecuencia, una disminución de la presión arterial sistémica. Una inyección en bolo puede producir un aumento transitorio de la presión arterial sistémica y una disminución pronunciada de la frecuencia cardiaca, un efecto que quizás esté mediado por la activación de los α_2-receptores adrenérgicos periféricos. La bradicardia asociada con la infusión de la dexmedetomidina puede requerir tratamiento. Se ha observado bloqueo cardiaco, bradicardia severa y asistolia y puede ser el resultado de la estimulación vagal sin oposición. La respuesta a los fármacos anticolinérgicos no ha cambiado.

C. Efectos respiratorios

Los efectos de la dexmedetomidina en el sistema respiratorio son una disminución de pequeña a moderada en el volumen tidal y muy pocos cambios en la frecuencia respiratoria. La respuesta ventilatoria al dióxido de carbono no ha cambiado. Aunque los efectos respiratorios son leves, es posible la obstrucción de las vías respiratorias superiores como resultado de la sedación. Además, la dexmedetomidina tiene un efecto sedante sinérgico cuando se combina con otros sedantes hipnóticos.

Usos clínicos y dosis

La dexmedetomidina se usa principalmente para la sedación a corto plazo de pacientes intubados y ventilados en un entorno de ICU. En la sala de operaciones, la dexmedetomidina se puede emplear como adjunto de la anestesia general o para proporcionar sedación, por ejemplo, durante la intubación traqueal con fibra óptica o la anestesia regional. Cuando se administra durante la anestesia general, la dexmedetomidina (0.5-1 mcg/kg de dosis de carga durante 10-15 minutos, seguida de una infusión de 0.2-0.7 mcg/kg/h) disminuye los requisitos de dosis para los anestésicos inhalados e inyectados. El despertar y la transición al entorno posoperatorio pueden beneficiarse de los efectos sedantes y analgésicos producidos por la dexmedetomidina sin depresión respiratoria.

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS EN ANESTESIA

Los opiáceos son agentes analgésicos y son distintos de los anestésicos generales y los hipnóticos. Incluso cuando se administran altas dosis de analgésicos opiáceos, la recuperación no se puede evitar de manera confiable a menos que también se usen agentes hipnóticos como las benzodiacepinas. Los analgésicos opiáceos se usan de forma rutinaria para lograr la analgesia posoperatoria e intraoperatoriamente como parte de un régimen de anestesia equilibrado como se describió anteriormente (véase "Anestésicos intravenosos"). Su farmacología y uso clínico se describen con mayor detalle en el capítulo 31.

Además de su empleo como parte de un régimen de anestesia equilibrada, los opiáceos en grandes dosis se han usado en combinación con iguales dosis de benzodiacepinas para lograr un estado de anestesia general, particularmente en pacientes con reserva circulatoria limitada que se someten a cirugía cardiaca. Cuando se administran de esta manera, los opiáceos potentes como el fentanilo pueden inducir rigidez en la pared torácica (y laríngea), lo que perjudica gravemente la ventilación mecánica. Además, grandes dosis de opiáceos potentes pueden acelerar el desarrollo de tolerancia y complicar el manejo del dolor posoperatorio.

PRÁCTICA CLÍNICA ACTUAL

La práctica de la anestesia clínica requiere integrar la farmacología y los efectos adversos conocidos de estos fármacos potentes con el estado fisiopatológico de pacientes de manera individual. Cada caso evalúa la capacidad del anestesiólogo para determinar la profundidad de la anestesia necesaria para permitir el avance de la cirugía invasiva y lograrlo de forma segura a pesar de los frecuentes problemas médicos importantes.

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Desflurano	Suprane
Dexmedetomidina	Precedex
Diazepam	Genérico, Valium
Droperidol	Genérico, Inapsine
Enflurano	Enflurano, Etrano
Etomidato	Genérico, Amidato
Fospropofol	Lusedra
Halotano	Genérico, Fluotano
Isoflurano	Genérico, Forano, Terrell

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Ketamina	Genérico, Ketalar
Lorazepam	Genérico, Ativan
Metohexital	Genérico, Brevital
Midazolam	Genérico, Versed
Óxido nitroso (gas, suministrado en cilindros azules)	Genérico
Propofol	Genérico, Diprivan
Sevoflurano	Genérico, Ultano
Tiopental	Pentotal

* Véase capítulo 31 para los nombres de los agentes opiáceos usados en anestesia.

REFERENCIAS

Allaert SE, *et al*. First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review *Acta Anaesthesiol Belg* 2007;58:119.

Ebert TJ, *et al*. Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading. *Anesthesiology* 1998;85:1227.

Eger EI II. Uptake and distribution. En: Miller RD (ed.). *Anesthesia*. 7a. ed. Churchill Livingstone; 2010.

Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B, *et al*. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756.

Fraga M, *et al*. The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion and cerebral arteriovenous oxygen content difference in normocapnic patients with supratentorial brain tumors. *Anesthesiology* 2003;98:1085.

Fragen RJ. *Drug Infusions in Anesthesiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Hemmings HC, *et al.* Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:503.

Hirshey Dirksen SJ, *et al.* Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. *Anesth Analg* 2011;113:1108.

Lugli AK, Yost CS, Kindler CH, *et al*. Anesthetic mechanisms: Update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2009;26:807.

Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol* 2008;182:335.

Reves JG, *et al*. Intravenous anesthetics. En: Miller RD (ed.). *Anesthesia*. 7a. ed. Churchill Livingstone; 2010.

Rudolph U, *et al*. Sedatives, anxiolytics, and amnestics. En: Evers AS, Maze M (eds.). *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice*. Churchill Livingstone; 2004.

Sjogren D, Lindahl SGE, Sollevi A, *et al*. Ventilatory responses to acute and sustained hypoxia during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998;86: 403.

Stoelting R, Hillier S. Barbiturates. En: Stoelting RK, Hillier SC (eds.). *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Yasuda N, *et al*. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;70:489.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este paciente presenta un riesgo cardiaco significativo subyacente y está programado para someterse a una estresante e importante cirugía. La anestesia balanceada comenzaría con agentes intravenosos que causan cambios mínimos en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca como una baja dosis de proposol o etomidato, combinada con analgésicos potentes como fentanilo (véase capítulo 31) para bloquear la estimulación indeseable de los efectos autónomos. El mantenimiento de la anestesia puede incorporar anestésicos inhalados que aseguran la inconciencia y la amnesia, agentes intravenosos adicionales para proveer analgesia intraoperatoria y posoperatoria, y, si es necesario, fármacos bloqueadores neuromusculares (véase capítulo 27) para inducir relajación neuromuscular. La elección de agentes inhalados puede estar basada en el deseo de mantener contractibilidad miocárdica suficiente, presión sanguínea sistémica y gasto cardiaco para una adecuada perfusión de los órganos esenciales a través de la operación. Si el dolor isquémico del paciente ha sido crónico y severo, una dosis baja en infusión de la ketamina puede ser administrada para el control del dolor adicional. La rápida emergencia de los efectos combinados de los fármacos anestésicos elegidos, que facilitarían el regreso del paciente a un estado base de la función cardiaca, la respiración y la mentación, puede lograrse mediante la comprensión de las propiedades farmacocinéticas conocidas de los agentes anestésicos que se presentan en este capítulo.

CAPÍTULO

26

Anestésicos locales

Kenneth Drasner, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 67 años está programada para una artroplastia total de rodilla electiva. ¿Qué agentes anestésicos locales serían más apropiados si la anestesia quirúrgica se administrase con una técnica espinal o epidural, y qué posibles complicaciones podrían surgir de su uso? ¿Qué anestésicos serían los más apropiados para proporcionar analgesia posoperatoria a través de un nervio epidural o periférico permanente? ¿Catéter?

En pocas palabras, la anestesia local se refiere a la pérdida de sensibilidad en una región limitada del cuerpo. Esto se logra mediante la interrupción del tráfico neuronal aferente a través de la inhibición de la generación o propagación de impulsos. Tal bloqueo puede traer consigo otros cambios fisiológicos como la parálisis muscular y la supresión de los reflejos somáticos o viscerales, y estos efectos pueden ser deseables o indeseables dependiendo de las circunstancias particulares. No obstante, en la mayoría de los casos, la meta principal es la pérdida de sensación, o al menos el logro de la analgesia localizada.

Aunque los anestésicos locales a menudo se utilizan como analgésicos, su capacidad es para proporcionar la pérdida completa de todas las modalidades sensoriales que es su característica distintiva. El contraste con la anestesia general debería ser obvia, pero tal vez valga la pena enfatizar que con la anestesia local el fármaco se administra directamente al órgano blanco, y la circulación sistémica sólo sirve para disminuir o terminar su efecto. La anestesia local también puede producirse por diversos medios químicos o físicos. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, se logra con un espectro bastante estrecho de compuestos, y la recuperación es normalmente espontánea, predecible y sin efectos residuales. El desarrollo de estos compuestos tiene una rica historia (véase recuadro: "Desarrollo histórico de la anestesia local"), salpicado por observaciones fortuitas, comienzos tardíos y una evolución impulsada más por preocupaciones de seguridad que por mejoras en la eficacia.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Química

La mayoría de los agentes anestésicos locales consisten en un grupo lipófilo (p. ej., un anillo aromático) conectado por una cadena intermedia a través de un éster o amida a un grupo ionizable (p. ej., una amina terciaria) (cuadro 26-1). Además de las propiedades físicas generales de las moléculas, las configuraciones estereoquímicas específicas se asocian con diferencias en la potencia de los estereoisómeros (p. ej., levobupivacaína, ropivacaína). Debido a que los enlaces ésteres son más propensos a la hidrólisis que los enlaces amidas, los ésteres generalmente tienen una duración de acción más corta.

Los anestésicos locales son bases débiles y de manera general están disponibles clínicamente como sales para aumentar la solubilidad y la estabilidad. En el cuerpo existen ya sea como la base sin carga o como un catión (véase capítulo 1, "Ionización de ácidos débiles y bases débiles"). Las proporciones relativas de estas dos formas se rigen por su pK_a y el pH de los fluidos corporales de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que se puede expresar como:

$$pK_a = pH - \log [\text{base}]/[\text{ácido conjugado}]$$

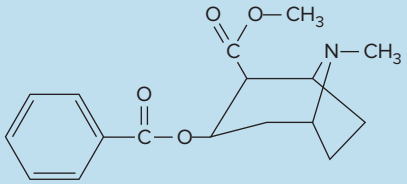
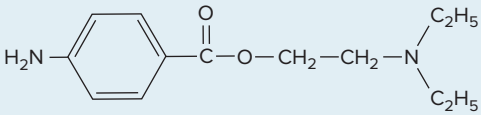
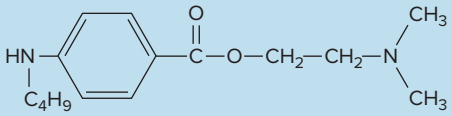
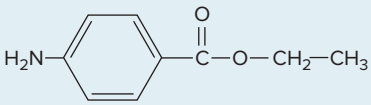
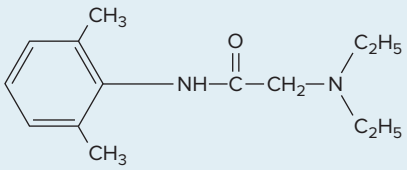
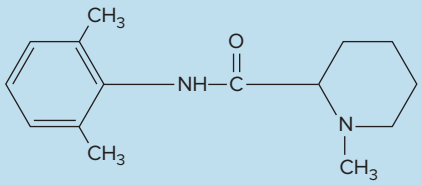
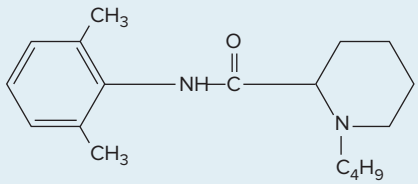
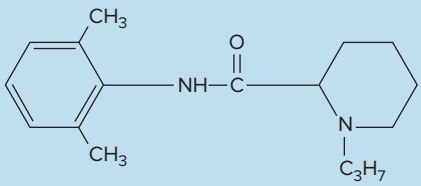
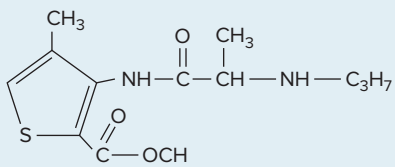
Si la concentración de base y el ácido conjugado son iguales, la segunda parte del lado derecho de la ecuación se elimina, como log 1 = 0, dejando:

pK_a = pH (cuando la concentración de la base = concentración de ácido conjugado)

Así, pK_a puede verse como una forma efectiva de considerar la tendencia de los compuestos a existir en una forma cargada o no cargada, es decir, cuanto menor es el pK_a, mayor es el porcentaje de bases débiles no cargadas a un pH dado. Debido a que el pK_a de la mayoría de los anestésicos locales está en el rango de 7.5-9.0, la forma catiónica cargada constituirá el mayor porcentaje a pH fisiológico. Una excepción evidente es la benzocaína, que tiene un pK_a de alrededor de 3.5, y por tanto existe únicamente como la base no ionizada en condiciones fisiológicas normales.

Este problema de ionización es de importancia crítica porque la forma catiónica es la más activa en el sitio del receptor. Sin embargo, la historia es un poco más compleja, porque el sitio receptor pa-

CUADRO 26-1 Estructura y propiedades de algunos anestésicos locales con éster y amida[1]

Estructura	Potencia (Procaína = 1)	Duración de la acción
Ésteres		
Cocaína 	2	Medio
Procaína (Novocaína) 	1	Corto
Tetracaína (Pontocaína) 	16	Largo
Benzocaína 	Sólo uso en superficie	
Amidas		
Lidocaína (Xilocaína) 	4	Medio
Mepivacaína (Carbocaína, Isocaína) 	2	Medio
Bupivacaína (Marcaína), Levobupivacaína (Chirocaína) 	16	Largo
Ropivacaína (Naropina) 	16	Largo
Articaína 	Nf[2]	Medio

[1] Otros tipos químicos están disponibles, incluidos los ésteres (pramoxina), las cetonas (diclonina) y los derivados de la fenetidina (fenacaína).

[2] Datos no disponibles.

Desarrollo histórico de la anestesia local

Aunque las propiedades adormecedoras de la cocaína fueron reconocidas durante siglos, se podría considerar el 15 de septiembre de 1884 como el "nacimiento de la anestesia local". Sobre la base del trabajo realizado por Carl Koller, el efecto adormecedor de la cocaína en la córnea se demostró antes en el Congreso Oftalmológico en Heidelberg, anunciando la era de la anestesia local quirúrgica. Desafortunadamente, con el uso generalizado vino el reconocimiento de la importante toxicidad cardiaca y del sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*) de la cocaína, que junto con su potencial de adicción atemperaron el entusiasmo por esta aplicación. Como comentó el investigador J.B. Mattison, "el riesgo de resultados adversos ha robado a este incomparable medicamento mucho favor en la mente de numerosos cirujanos, por lo que los privó de un aliado muy valioso". Como se sabía que la cocaína era un éster de ácido benzoico, la búsqueda de anestésicos locales alternativos se centró en esta clase de compuestos, lo que resultó en la identificación de benzocaína poco antes del cambio de siglo pasado. Sin embargo, la benzocaína demostró tener una utilidad limitada debido a su marcada hidrofobicidad y, por tanto, se relegó a la anestesia tópica, un uso para el que todavía se encuentra una aplicación limitada en la práctica clínica actual. El primer anestésico local inyectable útil, la procaína, fue introducido poco después por Einhorn, y su estructura ha servido como la plantilla para el desarrollo de los anestésicos locales modernos más comúnmente usados. Los tres elementos estructurales básicos de estos compuestos pueden apreciarse mediante la revisión del cuadro 26-1: un anillo aromático, que confiere lipofilia; una amina terciaria ionizable, que confiere hidrofilicidad, y una cadena intermedia que los conecta a través de un enlace éster o amida.

Una de las limitaciones de la procaína fue su corta duración de acción, una desventaja superada con la introducción de tetracaína en 1928. Desafortunadamente, la tetracaína demostró toxicidad significativa cuando se empleó para bloques periféricos de alto volumen, reduciendo finalmente su uso común para la anestesia espinal. Tanto la procaína como la tetracaína compartían otro inconveniente: su unión éster confería inestabilidad, y de modo particular en el caso de la procaína, se creía que el ácido aromático libre liberado durante la hidrólisis del éster del compuesto original era la fuente de reacciones alérgicas relativamente frecuentes.

Löfgren y Lundqvist sortearon el problema de la inestabilidad con la introducción de la lidocaína en 1948. La lidocaína fue la primera de una serie de anestésicos locales con amino-amida que llegarían a dominar la segunda mitad del siglo XX. La lidocaína tuvo una duración de acción más favorable que la procaína y menos toxicidad sistémica que la tetracaína. Hasta el día de hoy, sigue siendo uno de los anestésicos más versátiles y utilizados. No obstante, algunas aplicaciones requirieron un bloqueo más prolongado que el proporcionado por la lidocaína, un vacío farmacológico que se llenó con la introducción de bupivacaína, un anestésico más lipófilo y más potente. Desafortunadamente, se descubrió que la bupivacaína tiene una mayor propensión a los efectos significativos sobre la conducción y la función cardiaca, que en ocasiones resultó letal. El reconocimiento de este potencial para la toxicidad cardiaca condujo a cambios en la práctica anestésica, y la toxicidad significativa se volvió lo suficientemente rara como para seguir siendo un anestésico muy utilizado en casi todas las técnicas regionales en la práctica clínica moderna. No obstante, esta cardiotoxicidad inherente impulsaría el trabajo de desarrollo que lleva a la introducción de dos adiciones recientes al armamento anestésico, la levobupivacaína y la ropivacaína. El primero es el enantiómero *S*(–) de bupivacaína, que tiene menos afinidad por los canales cardiacos de sodio que su contraparte *R*(+). La ropivacaína, otro enantiómero *S*(–), comparte esta afinidad reducida por los canales cardiacos de sodio, mientras que es ligeramente menos potente que la bupivacaína o la levobupivacaína.

ra los anestésicos locales está en el vestíbulo interno del canal de sodio, y la forma cargada del anestésico penetra pobremente en las membranas biológicas. Por tanto, la forma descargada es importante para la penetración celular. Después de la penetración en el citoplasma, el equilibrio conduce a la formación y unión del catión cargado en el canal de sodio y, por tanto, a la producción de un efecto clínico (figura 26-1). El fármaco también puede llegar al receptor lateralmente a través de lo que se ha denominado vía hidrofóbica. Como consecuencia clínica, los anestésicos locales son menos eficaces cuando se inyectan en tejidos infectados porque el bajo pH extracelular favorece la forma cargada, con menos de la base neutra disponible para la difusión a través de la membrana. Por el contrario, añadir bicarbonato a un anestésico local —una estrategia que a veces se usa en la práctica clínica— aumentará la concentración efectiva de la forma no ionizada y, por tanto, acortará el tiempo de inicio de un bloqueo regional.

Farmacocinética

Cuando los anestésicos locales se usan para la anestesia local neuroaxial, periférica y central, sus aplicaciones clínicas más comunes, la absorción sistémica, la distribución y la eliminación sólo sirven para disminuir o terminar su efecto. Por tanto, la farmacocinética clásica realiza un papel menor que con la terapéutica sistémica, pero sigue siendo importante para la duración del anestésico y crítica para el desarrollo potencial de reacciones adversas, específicamente la toxicidad cardiaca y del SNC.

Algunas propiedades farmacocinéticas de los anestésicos locales de amida comúnmente usados se resumen en el cuadro 26-2. La farmacocinética de los anestésicos locales basados en éster no se ha estudiado con exhaustividad debido a su rápida descomposición en el plasma (semivida de eliminación <1 minuto).

A. Absorción

La absorción sistémica del anestésico local inyectado desde el sitio de administración está determinada por varios factores, incluida la dosis, el lugar de la inyección, la unión del fármaco, el flujo sanguíneo local del tejido, el uso de un vasoconstrictor (p. ej., adrenalina) y las propiedades fisicoquímicas del fármaco mismo. Los anestésicos que son más solubles en lípidos son en general más potentes, tienen una mayor duración de acción y tardan más tiempo en lograr su efecto clínico. La unión extensiva a proteínas también sirve para aumentar la duración de la acción.

La aplicación de un anestésico local a un área altamente vascular como la mucosa traqueal o el tejido que rodea los nervios intercostales da como resultado una absorción más rápida y por tanto mayores niveles sanguíneos que si el anestésico local se inyecta en

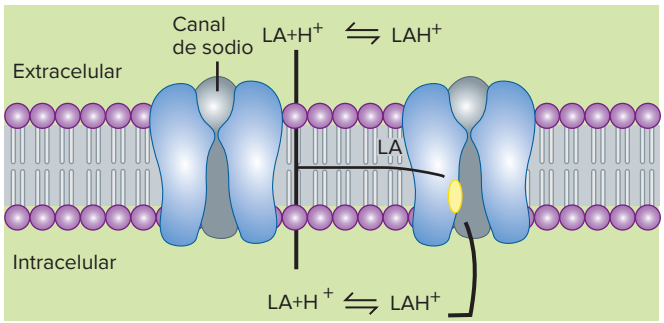


FIGURA 26-1 Diagrama esquemático que representa las rutas de los anestésicos locales (LA, *local anesthetic*) a los sitios receptores. La anestesia extracelular existe en equilibrio entre las formas cargadas y no cargadas. El catión cargado penetra mal las membranas lipídicas; el acceso intracelular se consigue así mediante el paso de la forma no cargada. El reequilibrio intracelular da como resultado la formación de especies cargadas más activas, que se unen al receptor en el vestíbulo interno del canal de sodio. El anestésico también puede obtener acceso más directo al difundirse lateralmente dentro de la membrana (vía hidrofóbica).

un tejido mal perfundido como la grasa subcutánea. Cuando se usan para grandes bloqueos anestésicos regionales, los niveles séricos máximos variarán en función del sitio específico de la inyección, con los bloqueos intercostales entre los más altos y los ciáticos y femorales entre los más bajos (figura 26-2). Cuando los vasoconstrictores se usan con anestésicos locales, la reducción resultante del flujo sanguíneo sirve para reducir la tasa de absorción sistémica y, por tanto, disminuye los niveles séricos máximos. Este efecto es generalmente más evidente con los anestésicos de acción más breve, menos potentes y menos solubles en lípidos.

B. Distribución

1. *Localizado:* Dado que la anestesia local generalmente se inyecta de modo directo en el sitio del órgano blanco, la distribución dentro de este compartimiento desempeña un papel esencial con respecto al logro del efecto clínico. Por ejemplo, los anestésicos administrados en el espacio subaracnoideo se diluirán con líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) y el patrón de distribución dependerá de una serie de factores, entre los más críticos se encuentra la gravedad específica relativa a la del CSF y la posición del paciente. Las soluciones se denominan hiperbárica, isobárica e hipobárica, y respectivamente descenderán, permanecerán relativamente estáticas o ascendentes, dentro del espacio subaracnoideo debido a la gravedad cuando el paciente se sienta derecho. Una revisión y análisis de la literatura relevante citó 25 factores que se han invocado como determinantes de la diseminación del anestésico local en el CSF, que pueden clasificarse como características de la solución anestésica, los componentes del CSF, las características del paciente y las técnicas de inyección. Se aplican consideraciones similares a los bloqueos epidurales y periféricos.

2. *Sistémico:* Los niveles sanguíneos máximos alcanzados durante la conducción de la anestesia principal se verán mínimamente afectados por la concentración de anestésico o la velocidad de inyección. La disposición de estos agentes puede aproximarse bien mediante un modelo de dos compartimientos. La fase alfa inicial refleja una distribución rápida en sangre y órganos altamente perfundidos (p. ej., cerebro, hígado, corazón, riñón), caracterizados por una fuerte disminución exponencial en la concentración. A esto le sigue una fase beta declinante más lenta que refleja la distribución en tejido menos perfundido (p. ej., músculo, intestino), y puede asumir una tasa de declinación casi lineal. La toxicidad potencial de los anestésicos locales se ve afectada por el efecto protector que proporciona la captación pulmonar, que sirve para atenuar la concentración arterial, aunque el curso temporal y la magnitud de este efecto no se han caracterizado adecuadamente.

C. Metabolismo y excreción

Los anestésicos locales se convierten en metabolitos más solubles en agua en el hígado (tipo amida) o en plasma (tipo éster), que se excretan en la orina. Dado que los anestésicos locales en la forma descargada se difunden fácilmente a través de las membranas lipídicas, se produce poca o ninguna excreción urinaria de la forma neutra. La acidificación de la orina promueve la ionización de la

CUADRO 26-2 Propiedades farmacocinéticas de varios anestésicos locales amidas

Agente	$t_{1/2}$ distribución (min)	$t_{1/2}$ eliminación (h)	V_{dss} (L)	CL (L/min)
Bupivacaína	28	3.5	72	0.47
Lidocaína	10	1.6	91	0.95
Mepivacaína	7	1.9	84	0.78
Prilocaína	5	1.5	261	2.84
Ropivacaína	23	4.2	47	0.44

CL (*clearance*): entrega; V_{dss} (*volume of distribution at steady state*): volumen de distribución en estado estacionario por 70 kg de peso corporal.

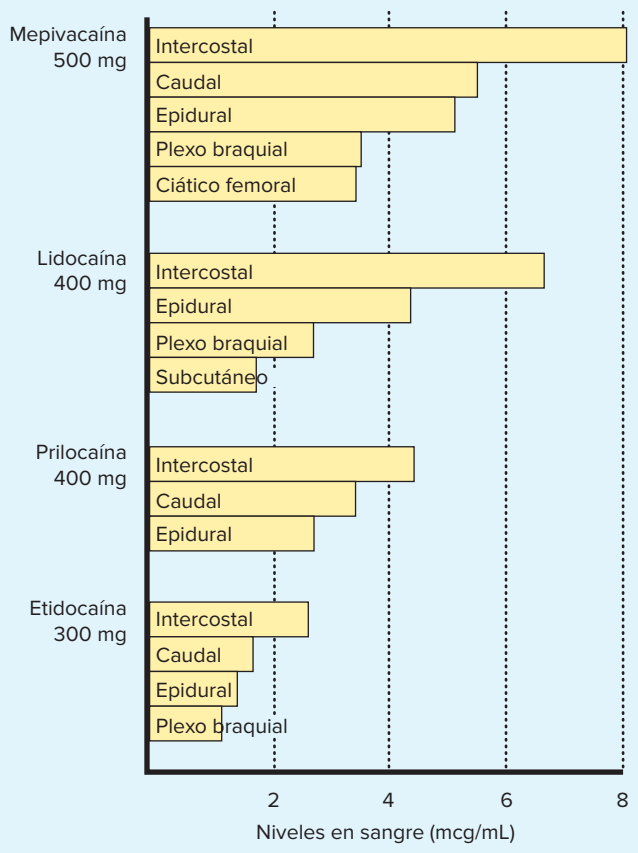


FIGURA 26-2 Niveles comparativos máximos en sangre de varios agentes anestésicos locales después de la administración en diversos sitios anatómicos. (Adaptada, con permiso, de Covino BD, Vassals HG. *Anestésicos locales: Mecanismo de acción en uso clínico*. Grune & Stratton; 1976. Copyright Elsevier).

base de amina terciaria a la forma cargada más soluble en agua, lo que lleva a una eliminación más rápida. Los anestésicos locales de tipo éster se hidrolizan muy rápidamente en la sangre mediante la circulación de butirilcolinesterasa a metabolitos inactivos. Por ejemplo, las semividas de la procaína y la cloroprocaína en el plasma son de menos de un minuto. Sin embargo, pueden acumularse concentraciones excesivas en pacientes con hidrólisis plasmática reducida o ausente secundaria a colinesterasa plasmática atípica.

Los anestésicos locales amídicos se someten a una biotransformación compleja en el hígado, que incluye hidroxilación y *N*-desalquilación mediante isozimas microsómicas hepáticas del citocromo P450. Existe una variación considerable en la tasa de metabolismo hepático de los compuestos de amida individuales, con prilocaína (más rápida) > lidocaína > mepivacaína > ropivacaína ≈ bupivacaína y levobupivacaína (la más lenta). Como resultado, la toxicidad de los anestésicos locales de tipo amida es más probable que ocurra en pacientes con enfermedad hepática. Por ejemplo, la semivida de eliminación promedio de la lidocaína puede aumentar de 1.6 horas en pacientes normales ($t_{½}$, cuadro 26-2) a más de 6 horas en pacientes con enfermedad hepática grave. Muchos otros fármacos usados en anestesia son metabolizados por las mismas isozimas P450, y la administración concomitante de estos medicamentos competitivos puede enlentecer el metabolismo hepático de los anestésicos locales. La disminución de la eliminación hepática de anestésicos locales también se anticiparía en pacientes con flujo sanguíneo hepático reducido. Por ejemplo, la eliminación hepática de lidocaína en pacientes anestesiados con anestésicos volátiles (que reducen el flujo sanguíneo hepático) es más lenta que en pacientes anestesiados con técnicas anestésicas intravenosas. En los pacientes con insuficiencia cardiaca también puede ocurrir un retraso en el metabolismo debido a una alteración del flujo sanguíneo hepático.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

1. *Potencial de membrana:* El principal mecanismo de acción de los anestésicos locales es el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje (figura 26-1). La membrana excitable de los axones nerviosos, como la membrana del músculo cardiaco (véase capítulo 14) y los cuerpos celulares neuronales (véase capítulo 21), mantiene un potencial transmembrana en reposo de –90 a –60 mV. Durante la excitación, los canales de sodio se abren, y una corriente de sodio rápida hacia adentro despolariza rápidamente la membrana hacia el potencial de equilibrio de sodio (+40 mV). Como resultado de este proceso de despolarización, los canales de sodio se cierran (inactivan) y se abren los canales de potasio. El flujo hacia afuera de potasio repolariza la membrana hacia el potencial de equilibrio de potasio (alrededor de –95 mV); la repolarización devuelve los canales de sodio al estado de reposo con un tiempo de recuperación característico que determina el periodo refractario. Los gradientes iónicos transmembrana son mantenidos por la bomba de sodio. Estos flujos iónicos son similares, pero más simples, a los del músculo cardiaco, y los anestésicos locales tienen efectos similares en ambos tejidos.

2. *Isoformas del canal de sodio:* Cada canal de sodio consiste en una única subunidad alfa que contiene un poro central conductor de iones asociado con las subunidades beta accesorias. La subunidad alfa formadora de poros es en realidad suficiente para la expresión funcional, pero la cinética y la dependencia del voltaje de la activación del canal están modificadas por la subunidad beta. Se han caracterizado una variedad de canales de sodio diferentes por registro electrofisiológico, y posteriormente se han aislado y clonado, mientras que el análisis mutacional ha permitido la identificación de los componentes esenciales del sitio de unión del anestésico local. Nueve miembros de una familia de mamíferos de canales de sodio han sido caracterizados y clasificados como $Na_v1.1$-$Na_v1.9$, donde el símbolo químico representa el ion primario, el subíndice denota el regulador fisiológico (en este caso voltaje), el número inicial denota el gen y el número que sigue al periodo indica la isoforma particular.

3. *Bloqueo de canales:* Las toxinas biológicas como la batracotoxina, la aconitina, la veratridina y algunos venenos de escorpión se unen a los receptores dentro del canal y previenen la inactivación. Esto da como resultado un influjo prolongado de sodio a través del canal y la despolarización del potencial de reposo. Las toxinas marinas tetrodotoxina (TTX, *toxins tetrodotoxin*) y saxitoxina tienen efectos clínicos que se parecen mucho a los de los anestésicos locales (es decir, bloqueo de la conducción sin un cambio en el potencial de reposo). Sin embargo, a diferencia de los anestésicos locales, el sitio de unión de la toxina se encuentra cerca de la superficie extracelular. La sensibilidad de estos canales al TTX varía, y la subclasificación basada en esta sensibilidad farmacológica tiene implicaciones fisiológicas y te-

rapéuticas importantes. Seis de los canales antes mencionados son sensibles a la concentración nanomolar de esta biotoxina (TTX-S), mientras que tres son resistentes (TTX-R). De estos últimos, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$ parecen expresarse exclusivamente en nociceptores de los ganglios de la raíz dorsal, lo que aumenta la posibilidad de desarrollo de dirigirse a estas subpoblaciones neuronales específicas. Tal terapia analgésica ajustada tiene el potencial teórico de proporcionar una analgesia efectiva, al tiempo que limita los efectos adversos significativos producidos por bloqueadores inespecíficos de los canales de sodio.

Cuando se aplican concentraciones crecientes de un anestésico local a una fibra nerviosa, el umbral de excitación aumenta, la conducción del impulso se enlentece, la tasa de aumento del potencial de acción se reduce, la amplitud del potencial de acción disminuye y, finalmente, la capacidad de generar una acción potencial está completamente abolida. Estos efectos progresivos son el resultado de la unión del anestésico local a más y más canales de sodio. Si la corriente de sodio se bloquea en una longitud crítica del nervio, la propagación a través del área bloqueada ya no es posible. En los nervios mielinizados, la longitud crítica parece ser de dos a tres nodos de Ranvier. A la dosis mínima requerida para bloquear la propagación, el potencial de reposo no se altera significativamente.

El bloqueo de los canales de sodio por la mayoría de los anestésicos locales depende tanto del tiempo como del voltaje: los canales en reposo, que predominan a potenciales de membrana más negativos, tienen una afinidad mucho menor por los anestésicos locales que los canales activados (abierto) y los inactivados, que predominan en potenciales de membrana más positivos (véase figura 14-10). Por tanto, el efecto de una concentración dada de un fármaco es más marcado en los axones de activación rápida que en las fibras en reposo (figura 26-3). Entre los potenciales de acción sucesivos, una porción de los canales de sodio se recuperará del bloqueo anestésico local (véase figura 14-10). La recuperación del bloqueo inducido por el fármaco es 10-1 000 veces más lenta que la recuperación de los canales de la inactivación normal (como se muestra para la membrana cardiaca en la figura 14-4). Como resultado, el periodo refractario se alarga y el nervio conduce menos potenciales de acción.

El calcio extracelular elevado antagoniza parcialmente la acción de los anestésicos locales debido al aumento inducido por calcio en el potencial de superficie en la membrana (lo que favorece el estado de baja afinidad en reposo). Por el contrario, los aumentos en el potasio extracelular despolarizan el potencial de membrana y favorecen el estado inactivado, mejorando el efecto de los anestésicos locales.

4. *Otros efectos:* Los anestésicos locales utilizados actualmente se unen al canal de sodio con baja afinidad y escasa especificidad, y hay muchos otros sitios para los cuales su afinidad es casi la misma que la de la unión al canal de sodio. Por tanto, a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico, los anestésicos locales son potencialmente activos en innumerables canales (p. ej., potasio y calcio), enzimas (p. ej., adenilil ciclasa, carnitina-acilcarnitina translocasa) y receptores (p. ej., *N*-metil-D-aspartato [NMDA, *N-methyl-D-aspartate*], acoplado a proteína G, 5-HT_3, neurocinina-1 [receptor de sustancia P]. El papel que realizan tales efectos secundarios en el logro de la anestesia local parece ser importante, pero no se entiende bien. Además, las interacciones con estos otros sitios son probablemente la base de numerosas diferencias entre los anestésicos locales con respecto a los efectos anestésicos (p. ej., bloqueo diferencial) y toxicidades que no son paralelas a la potencia anestésica, y por tanto no se explican adecuadamente por el bloqueo del canal de sodio regulado por voltaje.

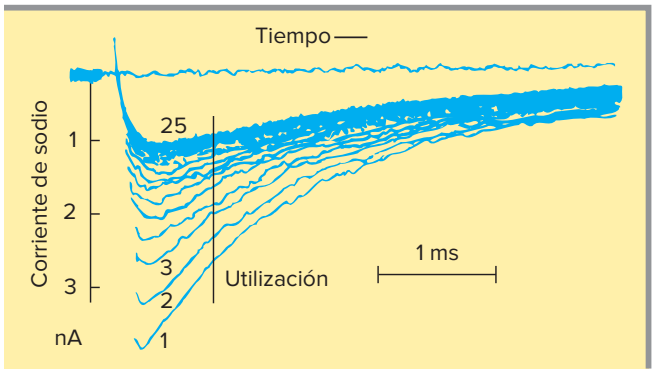


FIGURA 26-3 Efecto de la actividad repetitiva sobre el bloqueo de la corriente de sodio producido por un anestésico local en un axón mielinizado. Se aplicó una serie de 25 pulsos y se superponen las corrientes de sodio resultantes (deflexiones descendentes). Tenga en cuenta que la corriente producida por los pulsos disminuyó rápidamente del primer pulso al pulso 25. Un largo periodo de reposo después del tren dio como resultado la recuperación del bloqueo, pero este podría ser restablecido por un tren posterior. nA: nanoamperes. (Adaptada, con autorización, de Courtney KR. Mecanismo de inhibición dependiente de la frecuencia de las corrientes de sodio en el nervio mielinizado de la rana por el derivado de lidocaína GEA. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;195:225).

Las acciones de los anestésicos locales circulantes en sitios tan diversos ejercen una multitud de efectos, algunos de los cuales van más allá del control del dolor, incluso algunos que también son potencialmente beneficiosos. Por ejemplo, hay evidencia que sugiere que el embotamiento de la respuesta al estrés y las mejoras en el resultado perioperatorio que pueden ocurrir con la anestesia epidural se derivan en parte de una acción del anestésico más allá de su bloqueo del canal de sodio. Los anestésicos circulantes también demuestran efectos antitrombóticos que tienen un impacto sobre la coagulación, la agregación plaquetaria y la microcirculación, así como la modulación de la inflamación.

B. Características de la estructura y la actividad de los anestésicos locales

Los anestésicos locales más pequeños y más altamente lipofílicos tienen una tasa de interacción más rápida con el receptor del canal de sodio. Como se indicó antes, la potencia también se correlaciona positivamente con la solubilidad de los lípidos. La lidocaína, la procaína y la mepivacaína son más solubles en agua que la tetracaína, la bupivacaína y la ropivacaína. Los últimos agentes son más potentes y tienen una duración más prolongada de la acción anestésica local. Estos anestésicos locales de acción prolongada también se unen más extensamente a proteínas y pueden ser desplazados de estos sitios de unión por otros fármacos unidos a proteínas. En el caso de agentes ópticamente activos (p. ej., bupivacaína), el isómero *R*(+) de manera general puede demostrarse que es ligeramente más potente que el isómero *S*(-) (levobupivacaína).

C. Factores neuronales que afectan el bloqueo

1. *Bloqueo diferencial:* Dado que los anestésicos locales son capaces de bloquear todos los nervios, sus acciones no se limitan

a la pérdida deseada de la sensación de sitios de estímulos nocivos (dolorosos). Con las técnicas neuroaxiales centrales (espinales o epidurales), la parálisis motora puede afectar la actividad respiratoria, y el bloqueo nervioso autónomo puede promover la hipotensión. Además, aunque la parálisis motora puede ser deseable durante la cirugía, puede ser una desventaja en otros entornos. Por ejemplo, la debilidad motora que ocurre como consecuencia de la anestesia epidural durante el trabajo de parto obstétrico puede limitar la capacidad del paciente para ejercer presión hacia abajo (es decir, "pujar") durante el parto. De manera similar, cuando se utiliza para analgesia posoperatoria, la debilidad puede dificultar la capacidad de deambular sin ayuda y presentar un riesgo de caídas, mientras que el bloqueo autónomo residual puede interferir con la función de la vejiga, lo que provoca la retención urinaria y la necesidad de cateterismo vesical. Estos problemas son particularmente problemáticos en el contexto de la cirugía ambulatoria (el mismo día), que representa un porcentaje cada vez mayor de cargas de casos quirúrgicos.

2. *Susceptibilidad intrínseca de las fibras nerviosas:* Las fibras nerviosas difieren de modo significativo en su susceptibilidad al bloqueo anestésico local. Tradicionalmente se ha enseñado, y se sigue citando a menudo, que los anestésicos locales bloquean con preferencia las fibras de diámetro más pequeño en primer lugar porque la distancia a la que tales fibras pueden propagar pasivamente un impulso eléctrico es más corta. Sin embargo, una proporción variable de fibras grandes se bloquea antes de la desaparición del componente de fibra pequeña del potencial de acción del compuesto. En particular, los nervios mielínicos tienden a bloquearse antes que los nervios amielínicos del mismo diámetro. Por ejemplo, las fibras B preganglionares se bloquean antes que las fibras C amielínicas más pequeñas implicadas en la transmisión del dolor (cuadro 26-3).

Otro factor importante subyacente al bloqueo diferencial proviene del mecanismo de acción dependiente del estado y del uso de los anestésicos locales. El bloqueo por estos fármacos es más marcado a frecuencias más altas de despolarización. Las fibras sensoriales (dolor) tienen una alta velocidad de disparo y una duración del potencial de acción relativamente larga. Las fibras motoras disparan a un ritmo más lento y tienen una duración del potencial de acción más corta. Como las fibras delta y C de tipo A participan en la transmisión del dolor de alta frecuencia, esta característica puede favorecer el bloqueo de estas fibras antes y con concentraciones más bajas de anestésicos locales. El impacto potencial de tales efectos exige una interpretación cautelosa de los experimentos no fisiológicos que evalúan la susceptibilidad intrínseca de los nervios al bloqueo de la conducción mediante anestésicos locales.

3. *Disposición anatómica*: Además del efecto de la vulnerabilidad intrínseca al bloqueo anestésico local, la organización anatómica del haz nervioso periférico puede afectar el inicio y la susceptibilidad de sus componentes. Como uno podría predecir basándose en la necesidad de que las fibras sensoriales proximales se unan al tronco del nervio, el núcleo contendrá fibras sensoriales que inervan los sitios más distales. El anestésico colocado fuera del haz nervioso alcanzará y anestesiará las fibras proximales localizadas en la porción externa del haz primero, y el bloqueo sensorial ocurrirá en secuencia desde el proximal al distal.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LA ANESTÉSICA LOCAL

Los anestésicos locales pueden proporcionar analgesia altamente efectiva en regiones bien definidas del cuerpo. Las vías de administración habituales incluyen aplicación tópica (p. ej., mucosa nasal, márgenes de herida [sitio de incisión]), inyección en la proximidad de terminaciones nerviosas periféricas (infiltración perineural) y troncos nerviosos principales (bloqueos) e inyección en los espacios epidural o subaracnoideo rodeando la médula espinal (figura 26-4).

Características clínicas del bloqueo

En la práctica clínica, generalmente hay una evolución ordenada de los componentes del bloqueo que comienza con la transmisión simpática y avanza a la temperatura, el dolor, el tacto ligero y finalmente el bloqueo motor. Esto se aprecia con más facilidad durante el inicio de la anestesia espinal, donde se puede detectar una discrepancia espacial en las modalidades, y los componentes más vulnerables logran una mayor diseminación dermatomal (cefálica). Por tanto, la pérdida de la sensación de frío (a menudo evaluada por una esponja de alcohol húmeda) será alrededor de dos segmentos por encima del nivel de analgésico para el pinchazo, que a su vez será aproximadamente dos segmentos rostrales a la pérdida de reconocimiento táctil ligero. Sin embargo, debido a las considera-

CUADRO 26-3 Tamaño relativo y susceptibilidad de diferentes tipos de fibras nerviosas a los anestésicos locales

Tipo de fibra	Función	Diámetro (μm)	Mielinización	Conducción velocidad (m/s)	Sensibilidad al bloqueo
Tipo A					
Alfa	Propiocepción, motor	12-20	Pesado	70-120	+
Beta	Toque, presión	5-12	Pesado	30-70	++
Gamma	Husos musculares	3-6	Pesado	15-30	++
Delta	Dolor, temperatura	2-5	Pesado	5-25	+++
Tipo B	Autonómica preganglionar	<3	Ligero	3-15	++++
Tipo C					
Espina dorsal	Dolor	0.4-1.2	Ninguna	0.5-2.3	++++
Simpático	Posganglionico	0.3-1.3	Ninguna	0.7-2.3	++++

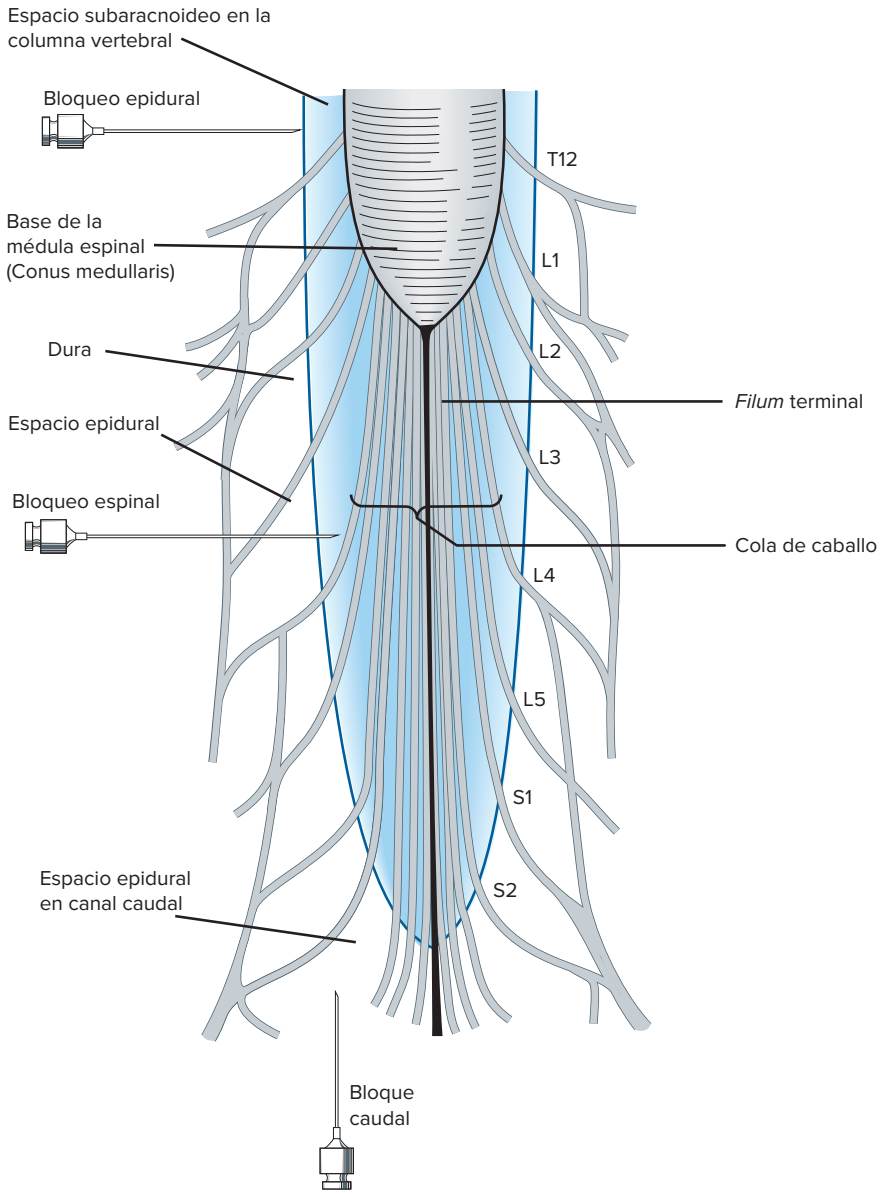


FIGURA 26-4 Diagrama esquemático de los sitios típicos de inyección de anestésicos locales en y alrededor del canal espinal. Cuando los anestésicos locales se inyectan extraduralmente, se le conoce como bloqueo epidural. Un bloqueo caudal es un tipo específico de bloqueo epidural en el que se inserta una aguja en el canal caudal a través del hiato sacro. Las inyecciones alrededor de los nervios periféricos se conocen como bloqueos perineurales (p. ej., bloqueo paravertebral). Finalmente, la inyección en el líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo (intratecal) se conoce como bloqueo espinal.

ciones anatómicas notadas con anterioridad para los troncos de los nervios periféricos, el inicio con los bloqueos periféricos es más variable, y la debilidad motora proximal puede preceder al inicio de una pérdida sensorial más distal. Además, la solución anestésica generalmente no se deposita de modo uniforme alrededor de un haz nervioso, y la extensión longitudinal y la penetración radial en el tronco nervioso están lejos de ser uniformes.

Con respecto al bloqueo diferencial, vale la pena señalar que la anestesia quirúrgica "exitosa" puede requerir pérdida de contacto, no sólo ablación del dolor, ya que algunos pacientes incluso sentirán la sensación de tacto angustiante durante la cirugía, a menudo por temor a que el procedimiento sea doloroso. Además, aunque pueden existir diferencias en las modalidades, no es posible con técnicas convencionales producir anestesia quirúrgica sin una cierta pérdida de la función motora.

A. Efecto de vasoconstrictores agregados

Varios beneficios se pueden derivar de la adición de un vasoconstrictor a un anestésico local. En primer lugar, la captación neuronal localizada se potencia debido a las concentraciones sostenidas más altas en el tejido local que pueden traducirse clínicamente en un bloqueo de mayor duración. Esto puede permitir una anestesia adecuada para procedimientos más prolongados, una duración prolongada del control del dolor posoperatorio y un menor requerimiento anestésico total. En segundo lugar, los niveles sanguíneos máximos se reducirán a medida que la absorción se corresponda

más estrechamente con el metabolismo y la eliminación, y se reducirá el riesgo de efectos tóxicos sistémicos. Además, cuando se incorpora a un anestésico espinal, la adrenalina puede no sólo contribuir a la prolongación del efecto anestésico local a través de sus propiedades vasoconstrictoras, sino que también ejerce un efecto analgésico directo mediado por receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos dentro de la médula espinal. El reconocimiento de este potencial ha llevado al uso clínico del agonista α_2 clonidina como adyuvante anestésico local para la anestesia raquídea.

Por el contrario, la inclusión de adrenalina también puede tener efectos adversos. La adición de adrenalina a las soluciones anestésicas puede potenciar la neurotoxicidad de los anestésicos locales utilizados para los bloqueos nerviosos periféricos o la anestesia espinal. Además, generalmente se evita el uso de un agente vasoconstrictor en un área que carece de flujo colateral adecuado (p. ej., bloqueo digital), aunque algunos han cuestionado la validez de esta proscripción.

B. Uso intencional de anestésicos locales sistémicos

Aunque el uso principal de los anestésicos locales es lograr la anestesia en un área restringida, estos agentes a veces se administran sistémicamente de modo deliberado para aprovechar los efectos supresores en el procesamiento del dolor. Además de las reducciones documentadas en los requerimientos anestésicos y el dolor posoperatorio, la administración sistémica de anestésicos locales se ha utilizado con cierto éxito en el tratamiento del dolor crónico, y este efecto puede durar más que la duración de la exposición anestésica. Se cree que el logro del control del dolor mediante la administración sistémica de anestésicos locales deriva, al menos en parte, de la supresión de la descarga ectópica anormal, un efecto observado a concentraciones del anestésico local de un orden de magnitud menor que las requeridas para el bloqueo de la propagación de potenciales de acción en nervios normales. En consecuencia, estos efectos se pueden lograr sin las consecuencias adversas que se derivarían de la falla de la conducción nerviosa normal. Las dosis crecientes de anestésico parecen ejercer las siguientes acciones sistémicas: 1) bajas concentraciones pueden suprimir preferencialmente la generación de impulsos ectópicos en los nervios periféricos con daño crónico; 2) concentraciones moderadas pueden suprimir la sensibilización central, lo que explicaría el beneficio terapéutico que puede extenderse más allá de la exposición anestésica, y 3) concentraciones más altas producirán efectos analgésicos generales y pueden culminar en toxicidad grave.

Toxicidad

La toxicidad del anestésico local se deriva de dos procesos distintos: 1) efectos sistémicos después de una inyección intravascular inadvertida o absorción del anestésico local del sitio de administración, y 2) neurotoxicidad resultante de efectos locales producidos por contacto directo con elementos neurales.

A. Toxicidad sistémica

La dosis de anestésico local utilizado para anestesia epidural o bloqueos periféricos de alto volumen es suficiente para producir toxicidad clínica importante, incluso la muerte. Para minimizar el riesgo, se han promulgado las dosis máximas recomendadas para cada medicamento para cada aplicación general. El concepto que subyace a este enfoque es que la absorción desde el lugar de la inyección debe corresponderse con el metabolismo, evitando así los niveles séricos tóxicos. Sin embargo, estas recomendaciones no consideran las características del paciente ni los factores de riesgo concomitantes, ni tienen en cuenta el bloqueo específico del nervio periférico realizado, que tiene un impacto significativo en la tasa de captación sistémica (figura 26-2). Lo más importante es que no logran protegerse de la toxicidad inducida por una inyección intravascular involuntaria (de forma ocasional en una arteria, pero más comúnmente en una vena).

1. *Toxicidad del SNC:* Todos los anestésicos locales tienen la capacidad de producir sedación, aturdimiento, alteraciones visuales y auditivas e inquietud cuando las concentraciones plasmáticas altas son el resultado de una absorción rápida o una administración intravascular inadvertida. Un síntoma temprano de la toxicidad del anestésico local es el entumecimiento perioral y lingual, y un sabor metálico. A concentraciones más altas, se producen nistagmo y espasmos musculares, seguidos de convulsiones tónico-clónicas. Los anestésicos locales aparentemente causan la depresión de las vías inhibitorias corticales, lo que permite la actividad sin oposición de las vías neuronales excitatorias. Esta fase transitoria de excitación desequilibrada (es decir, actividad convulsiva) es seguida por depresión generalizada del SNC. Sin embargo, este patrón clásico de toxicidad en evolución se ha caracterizado en gran medida en estudios de voluntarios humanos (que están restringidos éticamente a dosis bajas) y por administración graduada en modelos animales. Las desviaciones de dicha progresión clásica son comunes en la toxicidad clínica y se verán influidas por una serie de factores, incluida la vulnerabilidad del paciente, la anestesia particular administrada, los fármacos concurrentes y la tasa de aumento de los niveles séricos del medicamento. Una revisión reciente de la literatura de casos clínicos reportados de toxicidad cardiaca con anestésico local encontró signos prodrómicos de toxicidad del SNC en sólo 18% de los casos.

Cuando se requieren grandes dosis de un anestésico local (p. ej., bloqueo nervioso periférico principal o infiltración local para cirugía plástica mayor), la premedicación con una benzodiacepina parenteral (p. ej., diazepam o midazolam) proporcionará cierta profilaxis contra la toxicidad del SNC inducida por anestésicos locales. Sin embargo, dicha premedicación tendrá poco o ningún efecto sobre la toxicidad cardiovascular, lo que podría retrasar el reconocimiento de una sobredosis potencialmente mortal. Es de destacar que la administración de una infusión de propofol o anestesia general representó cinco de los 10 casos que presentaban toxicidad cardiovascular aislada en la revisión de la literatura antes mencionada de los casos clínicos informados.

Si se producen convulsiones, es fundamental evitar la hipoxemia y la acidosis, que potencian la toxicidad anestésica. La intubación traqueal rápida puede facilitar una ventilación y oxigenación adecuadas, y es esencial para prevenir la aspiración pulmonar de los contenidos gástricos en pacientes en riesgo. El efecto de la hiperventilación es compleja, y su papel en la reanimación después de una sobredosis anestésica es un tanto controvertido, pero es probable que ofrezca un beneficio distinto si se usa para contrarrestar la acidosis metabólica. Las convulsiones inducidas por los anestésicos locales deben controlarse rápidamente para evitar el daño al paciente y la exacerbación de la acidosis. Un reciente consejo práctico de la Sociedad Americana de Anestesia Regional (*American Society of Regional Anesthesia*) defiende las benzodiacepinas como medicamentos de primera línea (p. ej., midazolam, 0.03-0.06 mg/kg) debido a su estabilidad hemodinámica, pero pequeñas dosis de propofol (p. ej., 0.25-0.5 mg/kg) se consideraron alternativas aceptables, ya que a menudo están más disponibles de inme-

diato en el contexto de la administración de anestésico local. La actividad motora de la convulsión puede terminarse efectivamente mediante la administración de un bloqueador neuromuscular, aunque esto no disminuirá las manifestaciones del SNC, y los esfuerzos deben incluir terapia dirigida a la actividad convulsiva subyacente.

2. *Cardiotoxicidad:* Las complicaciones más temidas asociadas con la administración de anestésicos locales son consecuencia de los profundos efectos que estos agentes pueden tener sobre la conducción y la función cardiacas. En 1979, un editorial de Albright revisó las circunstancias de seis muertes asociadas con el uso de bupivacaína y etidocaína. Esta esencial publicación sugirió que estos anestésicos lipófilos y potentes relativamente nuevos tenían mayor cardiotoxicidad potencial y que el paro cardiaco podría ocurrir al mismo tiempo o inmediatamente después de las convulsiones y, lo que es más importante, en ausencia de hipoxia o acidosis. Aunque esta sugerencia fue muy criticada, la experiencia clínica posterior desafortunadamente reforzó la preocupación de Albright: dentro de 4 años, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) había recibido informes de 12 casos de paro cardiaco asociado con el uso de bupivacaína al 0.75% para anestesia epidural en obstetricia. El apoyo adicional para la cardiotoxicidad mejorada de estos anestésicos provino de estudios en animales que demostraron que dosis de bupivacaína y etidocaína de hasta dos tercios de los que producían convulsiones podían inducir arritmias, mientras que el margen entre el SNC y la toxicidad cardiaca era menos de la mitad que la lidocaína. En respuesta, la FDA prohibió el uso de bupivacaína al 0.75% en obstetricia. Además, la incorporación de una dosis de prueba se arraigó como un estándar de práctica anestésica, junto con la práctica de la administración fraccionada de anestésico local.

Aunque la reducción en la concentración anestésica de bupivacaína y los cambios en la práctica anestésica redujeron mucho el riesgo de cardiotoxicidad, las diferencias reconocidas en la toxicidad de los estereoisómeros que comprenden bupivacaína crearon una oportunidad para el desarrollo de anestésicos potencialmente más seguros (véase capítulo 1). Las investigaciones demostraron que los enantiómeros de la mezcla racémica bupivacaína no eran equivalentes con respecto a la cardiotoxicidad, teniendo el enantiómero *S*(–) una mejor ventaja terapéutica, lo que condujo a la posterior comercialización de levobupivacaína. Esto fue seguido poco después por ropivacaína, un anestésico ligeramente menos potente que la bupivacaína. Debe señalarse, sin embargo, que la reducción en la toxicidad proporcionada por estos compuestos es sólo modesta y que el riesgo de cardiotoxicidad significativa sigue siendo una preocupación muy real cuando estos anestésicos se administran para bloqueos de alto volumen.

3. *Inversión de la toxicidad de la bupivacaína:* Recientemente, una serie de eventos clínicos, observaciones fortuitas, experimentación sistemática y decisiones clínicas astutas identificaron una terapia relativamente simple, práctica y en apariencia efectiva para la cardiotoxicidad de la bupivacaína resistente usando la infusión intravenosa de lípidos. Además, esta terapia parece tener aplicaciones que van más allá de la cardiotoxicidad por bupivacaína a la toxicidad cardiaca o del SNC inducida por una sobredosis de cualquier fármaco soluble en lípidos (véase recuadro: "Resucitación de lípidos").

B. Toxicidad localizada

1. *Lesión neuronal:* Desde la introducción temprana de la anestesia espinal en la práctica clínica, los informes esporádicos de lesión neurológica asociados con esta técnica generaron preocupación de que los agentes anestésicos locales fueran potencialmente neurotóxicos, después de las lesiones asociadas con durocaína, una formulación anestésica espinal que contiene procaína, centro de la atención inicial en los componentes del vehículo. Sin embargo, los estudios experimentales encontraron que 10% de procaína sola indujo lesiones similares en gatos, mientras que el vehículo no lo hizo. La preocupación por la neurotoxicidad anestésica volvió a surgir a principios de la década de 1980 con una serie de informes de lesiones neurológicas importantes que ocurren con el uso de cloroprocaína para la anestesia epidural. En estos casos, hubo pruebas de que la anestesia destinada al espacio epidural se administró de manera inadvertida intratecalmente. Como la dosis requerida para la anestesia espinal es alrededor de un orden de magnitud menor que para la anestesia epidural, la lesión fue en apariencia el resultado de una exposición excesiva de los elementos neurales subaracnoideos más vulnerables.

Con los cambios en la formulación del vehículo y en la práctica clínica, la preocupación por la toxicidad disminuyó nuevamente, sólo para reaparecer una década más tarde con informes de síndrome de cola de caballo asociado con anestesia espinal continua (CSA, *continuous spinal anesthesia*). A diferencia de la técnica de inyección única más común, la CSA implica colocar un catéter en el espacio subaracnoideo para permitir la dosificación repetitiva para facilitar la anestesia adecuada y el mantenimiento del bloqueo durante periodos prolongados. En estos casos, el anestésico local se administró de modo evidente a un área relativamente restringida del espacio subaracnoideo; con el fin de extender el bloqueo para lograr una anestesia quirúrgica adecuada, se administraron múltiples dosis repetitivas de anestesia. Para cuando el bloqueo era adecuado, las concentraciones neurotóxicas se habían acumulado en un área restringida de la región caudal del espacio subaracnoideo. En particular, la anestesia involucrada en la mayoría de estos casos fue lidocaína, un fármaco que la mayoría de los médicos consideran el menos tóxico de los agentes. Esto fue seguido por informes de lesiones neurotóxicas que ocurrieron con la lidocaína destinada a la administración epidural que inadvertidamente se había administrado por vía intratecal, similar a los casos que involucraron a la cloroprocaína una década antes. La aparición de lesión neurotóxica con CSA y la administración subaracnoidea de dosis epidurales de lidocaína sirvió para establecer la vulnerabilidad siempre que se administró anestésico excesivo por vía intratecal, independientemente del anestésico específico utilizado. De aún más preocupación, los informes posteriores proporcionaron evidencia de lesión con lidocaína espinal administrada en el extremo superior de la dosis clínica recomendada, lo que provocó recomendaciones para una reducción en la dosis máxima. Estos informes clínicos (así como los estudios experimentales concurrentes) sirvieron para disipar el concepto de que los anestésicos locales modernos administrados a dosis y concentraciones clínicamente relevantes eran incapaces de inducir una lesión neurotóxica.

El mecanismo de neurotoxicidad del anestésico local se ha investigado de manera extensa en cultivos de células, axones aislados y modelos *in vivo*. Estos estudios han demostrado innumerables efectos nocivos que incluyen fallo de conducción, daño a la membrana, filtración de enzimas, disrupción del citoesqueleto, acumulación de calcio intracelular, alteración del transporte axonal, co-

Reanimación lipídica

Basado en un caso de cardiotoxicidad aparente de una dosis muy baja de bupivacaína en un paciente con deficiencia de carnitina, G. L. Weinberg postuló que este trastorno metabólico condujo a una mayor toxicidad debido a la acumulación de ácidos grasos dentro del miocito cardiaco. Planteó la hipótesis de que la administración de lípidos potenciaría de forma similar la cardiotoxicidad de la bupivacaína, pero los experimentos realizados para probar esta hipótesis demostraron exactamente el efecto opuesto. En consecuencia, comenzó investigaciones sistemáticas de laboratorio, que demostraron claramente la eficacia potencial de una emulsión lipídica intravenosa (ILE, *intravenous lipid emulsion*) para la resucitación de la cardiotoxicidad por bupivacaína. La confirmación clínica se produjo 8 años después con el informe de la reanimación exitosa de un paciente que sufrió un paro cardiaco inducido por anestesia (bupivacaína más mepivacaína) refractario a los procedimientos estándar de soporte vital cardiaco avanzado (ACLS, *advanced cardiac life support*). Numerosos informes similares de resucitaciones exitosas pronto siguieron, extendiendo esta experiencia clínica a otros anestésicos incluyendo levobupivacaína y ropivacaína, toxicidad del sistema nervioso central inducida por anestésicos, así como toxicidad inducida por otras clases de compuestos, por ejemplo, colapso cardiovascular provocado por bupropión y taquicardia ventricular multiforme ocasionada por el haloperidol. Las investigaciones de laboratorio también han proporcionado evidencia de la eficacia para el tratamiento de diversos desafíos tóxicos (p. ej., verapamilo, clomipramina y propranolol).

El mecanismo por el cual los lípidos son efectivos no se comprende completamente, pero casi con certeza parte de su efecto está relacionado con su capacidad de extraer un fármaco lipofílico del plasma acuoso, reduciendo así su concentración efectiva en los objetivos tisulares, un mecanismo denominado "drenaje de lípidos". El alcance de esta extracción no parece adecuado para explicar la magnitud del efecto clínico, lo que sugiere que otros mecanismos al menos contribuyen a la eficacia del rescate de lípidos. Por ejemplo, se ha demostrado que la bupivacaína inhibe el transporte de ácidos grasos en la membrana mitocondrial interna, y los lípidos pueden actuar superando esta inhibición que sirve para restaurar la energía al miocardio o derivar beneficios a través de la elevación de la concentración de calcio intramiocito. Aunque quedan numerosas preguntas, la evidencia en evolución es suficiente para garantizar la administración de lípidos en casos de toxicidad anestésica sistémica. Su uso ha sido promulgado por un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Anestesia Regional (http://www.asra.com/checklist-for-local-anesthetic-toxicity-treatment-1-18-12.pdf), y la administración de lípidos se ha incorporado a la revisión más reciente de las guías de ACLS para el paro cardiaco en situaciones especiales. Es importante destacar que el propofol no puede administrarse para este fin, ya que el volumen relativamente enorme de esta solución requerida para la terapia de lípidos proporcionaría cantidades letales de propofol.

lapso del cono de crecimiento y apoptosis. No está claro qué papel realizan estos factores u otros en la lesión clínica. Sin embargo, está claro que la lesión no es el resultado del bloqueo del canal de sodio dependiente del voltaje *per se*, y por tanto el efecto clínico y la toxicidad no están estrechamente relacionados.

2. *Síntomas neurológicos transitorios (TNS, transient neurologic symptoms):* Además de las complicaciones neuronales muy raras pero devastadoras que pueden ocurrir con la administración neuroaxial (espinal y epidural) de anestésicos locales, un síndrome de dolor transitorio o disestesia, o ambos, se ha relacionado recientemente con uso de lidocaína para anestesia raquídea. Aunque estos síntomas no están asociados con la pérdida sensorial, la debilidad motora o la disfunción intestinal y vesical, el dolor puede ser bastante severo, a menudo excediendo el inducido por el procedimiento quirúrgico. Los TNS ocurren incluso a dosis moderadas de anestesia y se ha documentado en hasta un tercio de los pacientes que reciben lidocaína, con un mayor riesgo asociado con ciertas posiciones del paciente durante la cirugía (p. ej., litotomía) y con anestesia ambulatoria. El riesgo con otros anestésicos varía considerablemente. Por ejemplo, la incidencia se reduce sólo de modo ligero con procaína o mepivacaína, pero parece ser insignificante con bupivacaína, prilocaína y cloroprocaína. La etiología y la importancia de los TNS aún no se han establecido, pero las diferencias entre los factores que afectan a los TNS y la toxicidad animal experimental argumentan enérgicamente en contra de un mecanismo común que medie estos síntomas y los déficits neurológicos persistentes o permanentes. No obstante, la alta incidencia de TNS ha contribuido en gran medida a la insatisfacción con la lidocaína como anestésico espinal, lo que lleva al casi abandono de esta técnica (aunque sigue siendo un anestésico popular y apropiado para todas las demás aplicaciones, incluida la anestesia epidural). La cloroprocaína, una vez considerada como un anestésico más tóxico, ahora se está explorando para la anestesia espinal de corta duración como una alternativa a la lidocaína, un compuesto que se ha utilizado en más de 50 millones de procedimientos de anestesia espinal.

ANESTÉSICOS LOCALES COMÚNMENTE USADOS Y SUS APLICACIONES

ARTICAÍNA

Aprobado para su uso en Estados Unidos como anestésico dental en abril de 2000, la articaína es única entre los anestésicos aminoamídicos en tener un anillo de tiofeno, en lugar de benceno, así como un grupo éster adicional que está sujeto al metabolismo mediante esterasas plasmáticas (cuadro 26-1). La modificación del anillo sirve para potenciar la lipofilia y, de este modo, mejorar la penetración del tejido, mientras que la inclusión del éster conduce a una semivida plasmática más corta (alrededor de 20 minutos), impartiendo potencialmente un mejor índice terapéutico con respecto a la toxicidad sistémica. Estas características han llevado a una gran popularidad en la anestesia dental, donde generalmente se considera que es más efectiva y quizá más segura que la lidocaína, el estándar anterior. Comparados con estos atributos positivos, existe la preocupación de que el desarrollo de parestesias persis-

tentes, aunque sean poco frecuentes, puede ser tres veces más común con articaína. Sin embargo, la prilocaína se ha asociado con una incidencia relativa aún mayor (el doble que la articaína). Es importante destacar que éstos son los únicos dos anestésicos dentales que se formulan como soluciones a 4%; todos los demás se comercializan en concentraciones más bajas (p. ej., la concentración máxima de lidocaína utilizada para anestesia dental es de 2%), y está bien establecido que la neurotoxicidad anestésica es, hasta cierto punto, dependiente de la concentración. Por tanto, es bastante posible que el riesgo incrementado se derive de la formulación más que de una propiedad intrínseca del anestésico. En una encuesta reciente de escuelas dentales de Estados Unidos y Canadá, más de la mitad de los encuestados indicaron que 4% de articaína ya no se usa para el bloqueo del nervio mandibular.

BENZOCAÍNA

Como se indicó antes, la pronunciada lipofilia de la benzocaína ha relegado su aplicación a la anestesia tópica. Sin embargo, a pesar de más de un siglo de uso para este propósito, su popularidad ha disminuido de modo reciente debido a las crecientes preocupaciones con respecto a su potencial para inducir la metahemoglobinemia. Los niveles elevados pueden deberse a errores innatos o pueden ocurrir con la exposición a un agente oxidante, y tal es el caso de la exposición significativa a la benzocaína (o nitritos, véase capítulo 12). Debido a que la metahemoglobina no transporta el oxígeno, los niveles elevados plantean un riesgo grave, con una gravedad que, obviamente, es paralela a los niveles sanguíneos.

BUPIVACAÍNA

Sobre la base de la preocupación por la cardiotoxicidad, a menudo se evita la bupivacaína para las técnicas que demandan grandes volúmenes de anestésico concentrado, como los bloqueos epidurales o de nervios periféricos realizados para la anestesia quirúrgica. Por el contrario, las concentraciones relativamente bajas (≤0.25%) se utilizan con frecuencia para lograr una anestesia periférica prolongada y analgesia para el control del dolor posoperatorio, y el fármaco goza de popularidad similar cuando la infiltración anestésica se utiliza para controlar el dolor de una incisión quirúrgica. A menudo es el agente de elección para las infusiones epidurales utilizadas para el control del dolor posoperatorio y para la analgesia del parto. Además, tiene un registro comparativamente intachable como un anestésico espinal, con un índice terapéutico relativamente favorable con respecto a la neurotoxicidad, y poco, si existe algún, riesgo de TNS. Sin embargo, la bupivacaína espinal no es adecuada para el paciente externo o la cirugía ambulatoria, ya que su duración de acción relativamente prolongada puede demorar la recuperación, lo que da como resultado una estadía más prolongada antes del alta hospitalaria.

CLOROPROCAÍNA

La introducción de la cloroprocaína en la práctica clínica en 1951 representó una reversión a la plantilla de amino-éster anterior. La cloroprocaína ganó un uso generalizado como agente epidural en la anestesia obstétrica donde su rápida hidrólisis sirvió para minimizar el riesgo de toxicidad sistémica o exposición fetal. Los informes desafortunados de lesión neurológica asociada con la mala colocación intratecal aparente de grandes dosis destinadas al espacio epidural llevaron a su casi abandono. Sin embargo, la aparición frecuente de TNS con lidocaína administrada como anestésico espinal ha creado un vacío anestésico que la cloroprocaína parece ser adecuada para llenar. El inicio y la duración de la acción de la cloroprocaína espinal son incluso más cortos que los de la lidocaína, a la vez que presentan un riesgo pequeño, si existe alguno, de TNS. Aunque nunca fue exonerada con respecto a las lesiones neurológicas tempranas asociadas con la anestesia epidural, ahora se aprecia que las dosis altas de cualquier anestésico local son capaces de inducir una lesión neurotóxica. Actualmente se comercializa en Europa una formulación específicamente para anestesia raquídea, y existe un uso no aprobado considerable de una solución libre de conservantes en Estados Unidos. No obstante, el uso documentado como anestésico espinal es relativamente limitado, y se requerirá experiencia adicional para establecer con firmeza la seguridad. Además del uso emergente de la cloroprocaína para la anestesia raquídea, todavía encuentra cierto uso actual como anestésico epidural, en especial en circunstancias donde hay un catéter permanente y la necesidad de obtener de modo rápido anestesia quirúrgica, como la cesárea para una parturienta en parto con un feto comprometido.

COCAÍNA

El uso clínico actual de la cocaína se limita en gran medida a la anestesia tópica para los procedimientos de oídos, nariz y garganta, donde su vasoconstricción intensa puede servir para reducir el sangrado. Incluso aquí, el uso ha disminuido a favor de otros anestésicos combinados con vasoconstrictores debido a las preocupaciones sobre la toxicidad sistémica, así como la inconveniencia de dispensar y manejar esta sustancia controlada.

ETIDOCAÍNA

Introducido junto con bupivacaína, la etidocaína ha tenido una aplicación limitada debido a sus escasas características de bloqueo. Tiene una tendencia a producir un bloqueo diferencial inverso (es decir, en comparación con otros anestésicos, como la bupivacaína, produce un exceso de bloqueo motor en relación con el bloqueo sensorial), que rara vez es un atributo favorable.

LEVOBUPIVACAÍNA

Como se discutió previamente, este enantiómero *S*(–) de bupivacaína es algo menos cardiotóxico que la mezcla racémica. También es menos potente y tiende a tener una mayor duración de acción, aunque la magnitud de estos efectos es demasiado pequeña como para tener una significación clínica sustancial. De modo curioso, el trabajo reciente con la resucitación de lípidos sugiere una posible ventaja de la levobupivacaína sobre la ropivacaína, ya que la primera es más eficazmente secuestrada en un denominado drenaje de lípidos, lo que implica una mayor capacidad para revertir los efectos tóxicos en caso de que ocurran.

LIDOCAÍNA

Además del problema de la alta incidencia de TNS con la administración espinal, la lidocaína ha tenido un excelente registro como anestésico de duración intermedia y sigue siendo el estándar de referencia contra el cual se comparan la mayoría de los anestésicos.

MEPIVACAÍNA

Aunque es estructuralmente similar a la bupivacaína y la ropivacaína (cuadro 26-1), la mepivacaína muestra propiedades clínicas

comparables a la lidocaína. Sin embargo, difiere de la lidocaína con respecto a la vasoactividad, ya que tiene una tendencia a la vasoconstricción en lugar de la vasodilatación. Esta característica quizás explica su duración de acción ligeramente más larga, lo que la ha convertido en una opción popular para los principales bloques periféricos. La lidocaína ha conservado su dominio sobre la mepivacaína para la anestesia epidural, donde la colocación rutinaria de un catéter niega la importancia de una mayor duración. Más importante aún, la mepivacaína se metaboliza de manera lenta por el feto, por lo que es una opción deficiente para la anestesia epidural en la parturienta. Cuando se usa para la anestesia espinal, la mepivacaína tiene una incidencia un poco menor de TNS que la lidocaína.

PRILOCAÍNA

La prilocaína tiene la mayor eliminación de los anestésicos aminoamida, lo que confiere un riesgo reducido de toxicidad sistémica. Desafortunadamente, esto se ve contrarrestado por su propensión a inducir metahemoglobinemia, que resulta de la acumulación de uno de sus metabolitos, la ortotoluidina, un agente oxidante. Como anestésico espinal, la duración de la acción de la prilocaína es ligeramente más larga que la de la lidocaína, y los datos limitados sugieren que conlleva un bajo riesgo de TNS. Está ganando cada vez más uso para la anestesia raquídea en Europa, donde se ha comercializado específicamente para este propósito. No existe una formulación aprobada en Estados Unidos y no existe una formulación que sea apropiada para su uso para la anestesia raquídea como indicación no reportada en la etiqueta.

ROPIVACAÍNA

La ropivacaína es un enantiómero *S*(–) en una serie homóloga que incluye bupivacaína y mepivacaína, que se distingue por su quiralidad y el grupo propilo del anillo de piperidina (cuadro 26-1). Su cardiotoxicidad reducida percibida ha llevado a un uso generalizado de bloqueos periféricos de gran volumen. También es una opción popular para las infusiones epidurales para el control del trabajo de parto y el dolor posoperatorio. Aunque hay algunas pruebas que sugieren que la ropivacaína podría producir un bloqueo diferencial más favorable que la bupivacaína, la falta de potencia clínica equivalente agrega complejidad a tales comparaciones.

EMLA

El término eutéctico se aplica a mezclas en las que la combinación de elementos tiene una temperatura de fusión más baja que sus elementos componentes. La lidocaína y la prilocaína pueden combinarse para formar una mezcla de este tipo, que se comercializa como mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA, *eutectic mixture of local anesthetics*). Esta formulación, que contiene 2.5% de lidocaína y 2.5% de prilocaína, permite la penetración anestésica de la capa queratinizada de la piel, produciendo entumecimiento localizado. Se usa comúnmente en pediatría para anestesiar la piel antes de la punción venosa para la colocación del catéter intravenoso.

FUTUROS DESARROLLOS

Formulaciones de liberación sostenida

La provisión de analgesia o anestesia prolongada, como en el caso del tratamiento del dolor posoperatorio, se ha llevado de modo tradicional a cabo mediante la colocación de un catéter para permitir la administración continua de anestésico. Más recientemente, los esfuerzos se han centrado en los sistemas de administración de fármacos que pueden liberar anestésico de forma lenta, proporcionando así una duración prolongada sin los inconvenientes de un catéter. La administración de liberación sostenida tiene la ventaja potencial adicional de reducir el riesgo de toxicidad sistémica. El trabajo preliminar que encapsula el anestésico local en microesferas, liposomas y otras micropartículas ha establecido una prueba de concepto, aunque los problemas de desarrollo significativos, así como las preguntas sobre la posible toxicidad tisular, aún no se han resuelto.

Agentes menos tóxicos; agentes más selectivos

Se ha demostrado claramente que la neurotoxicidad anestésica no es el resultado del bloqueo del canal de sodio dependiente de voltaje. Por tanto, el efecto y la toxicidad tisular no están mediados por un mecanismo común, lo que establece la posibilidad de desarrollar compuestos con índices terapéuticos considerablemente mejores. Además, se está explorando una neosaxitoxina, una biotoxina de canal de sodio del sitio 1, como un método para proporcionar un bloqueo prolongado, con el objetivo de evitar la necesidad de colocación de catéter e infusión anestésica continua.

Como se discutió antes, la identificación y subclasificación de familias de canales de sodio neuronales han estimulado la investigación dirigida al desarrollo de bloqueadores de canales de sodio más selectivos. La distribución neuronal variable de estas isoformas y el papel único que desempeñan algunos en la señalización del dolor sugieren que el bloqueo selectivo de estos canales es factible y puede mejorar mucho el índice terapéutico de los moduladores del canal de sodio. Por ejemplo, se han identificado compuestos con especificidad para las isoformas $Na_v1.7$ y $Na_v1.8$ y se encuentran en la actualidad en desarrollo clínico.

RESUMEN Fármacos utilizados para anestesia local

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades
AMIDAS				
• Lidocaína	Bloqueo de canales de sodio	Retarda, luego bloquea, la propagación del potencial de acción	Procedimientos de corta duración • bloqueos periféricos menores y mayores, tópicos (mucosos), intravenosos, infiltración, espinales, epidurales	Parenteral (p. ej., bloqueo periférico, pero varía significativamente en función del sitio específico) • duración 1-2 h • 2-4 h con adrenalina • *Toxicidad:* excitación del sistema nervioso central (SNC) (bloqueos de alto volumen) y neurotoxicidad local
• Bupivacaína	Igual que la lidocaína	Igual que la lidocaína	Procedimientos de mayor duración (pero no se usan por vía tópica o intravenosa)	Parenteral • duración 3-6 h • *Toxicidad:* excitación del SNC • Colapso cardiovascular (bloqueos de alto volumen)
• *Prilocaína, mepivacaína: como lidocaína (pero también riesgo de metahemoglobinemia con prilocaína)*				
• *Articaína: anestésico dental popular*				
• *Ropivacaína, levobupivacaína: como la bupivacaína*				
ÉSTERES				
• Cloroprocaína	Como la lidocaína	Como la lidocaína	Procedimientos muy cortos (generalmente no se usan por vía tópica o intravenosa)	Parenteral • duración 30-60 min • 60-90 min con adrenalina • *Toxicidad:* como lidocaína
• Cocaína	Lo mismo que arriba, también tiene efectos simpaticomiméticos	Lo mismo que arriba	Procedimientos que requieren alta actividad superficial y vasoconstricción	Tópico o parenteral • duración 1-2 h • *Toxicidad:* excitación del sistema nervioso central, convulsiones, arritmias cardiacas, hipertensión, accidente cerebrovascular
• *Procaína: como la cloroprocaína (pero no se usa epiduralmente)*				
• *Tetracaína: se usa principalmente para anestesia raquídea; duración 2-3 h*				
• *Benzocaína: utilizada exclusivamente para anestesia tópica*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Articaína	Septocaína
Benzocaína (tópica)	Genérico
Bupivacaína	Genérico, Marcaína, Sensorcaína
Cloroprocaína	Genérico, Nesacaína
Cocaína (tópica)	Genérico
Dibucaína (tópica)	Genérico, Nupercainal
Diclonina (pastilla tópica)	Sepacol, Sucrets, Dyclone
Emulsión lipídica intravenosa por sobredosis	Intralipid
Levobupivacaína	Cirocaína, otros
Lidocaína	Genérico, Xilocaína

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Lidocaína e hidrocortisona (parche)	Genérico
Mepivacaína	Genérico, Carbocaína
Mezcla de lidocaína y bupivacaína	Duocaína
Mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína (tópica)	Crema EMLA
Pramoxina (tópico)	Genérico, Tronotano
Prilocaína	Citanest
Procaína	Genérico, Novocaína
Proparacaína (oftálmica)	Genérico, Alcaína, otros
Ropivacaína	Genérico, Naropin
Tetracaína	Genérico, Pontocaína

REFERENCIAS

Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285.

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Checklist for treatment of local anesthetic systemic toxicity; 2012.http://www.asra.com/checklist-for-local-anesthetic-toxicity-treatment-1-18-12.pdf.

Andavan GS, Lemmens-Gruber R. Voltage-gated sodium channels: Mutations, channelopathies and targets. *Curr Med Chem* 2011;18:377.

Auroy Y, *et al*. Serious complications related to regional anesthesia: Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997;87:479.

Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: A review. *Anesthesiology* 1990;72:711.

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:397.

Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: A systematic review. *Acad Emerg Med* 2009;16:815.

De Jong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA. Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. *Anesth Analg* 1982;61:3.

Di Gregorio G, *et al*. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: A review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181.

Drasner K. Chloroprocaine spinal anesthesia: Back to the future? *Anesth Analg* 2005;100:549.

Drasner K. Lidocaine spinal anesthesia: A vanishing therapeutic index? *Anesthesiology* 1997;87:469.

Drasner K. Local anesthetic neurotoxicity: Clinical injury and strategies that may minimize risk. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:576.

Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:162.

Drasner K, *et al*. *Cauda equina* syndrome following intended epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992;77:582.

Drasner K, *et al*. Persistent sacral sensory deficit induced by intrathecal local anesthetic infusion in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:847.

Flight MH. Analgesics: Specifically attenuating pain. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:518.

Freedman JM, *et al*. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: An epidemiologic study of 1 863 patients. *Anesthesiology* 1998;89:633.

Goldblum E, Atchabahian A. The use of 2-chloroprocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:545.

Hampl KF, *et al*. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995;81:1148.

Hille B. Local anesthetics: Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor interaction. *J Gen Physiol* 1977;69:497.

Holmdahl MH. Xylocain (lidocaine, lignocaine), its discovery and Gordh's contribution to its clinical use. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1998;113:8.

Kouri ME, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: A comparison with lidocaine in volunteers. *Anesth Analg* 2004;98(1):75.

Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: A physiologically based pharmacokinetic model study. *Anesthesiology* 2013;118:1350.

Lahaye LA, Butterworth JF. Site-1 sodium channel blockers as local anesthetics: Will neosaxitoxin supplant the need for continuous nerve blocks? *Anesthesiology* 2015;123:741.

Mattison JB. Cocaine poisoning. *Med Surg Rep* 1891;115:645.

Neal JM, *et al*. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152.

Pollock JE. Transient neurologic symptoms: Etiology, risk factors, and management. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:581.

Priest BT. Future potential and status of selective sodium channel blockers for the treatment of pain. *Curr Opin Drug Discov Dev* 2009;12:682.

Rigler ML, *et al*. *Cauda equina* syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72:275.

Rose JS, Neal JM, Kopacz DJ. Extended-duration analgesia: Update on microspheres and liposomes. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:275.

Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: The history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001;1:175.

Sakura S, *et al*. Local anesthetic neurotoxicity does not result from blockade of voltage-gated sodium channels. *Anesth Analg* 1995;81:338.

Schneider M, *et al*. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 1993;76:1154.

Sirianni AJ, *et al*. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412.

Taniguchi M, Bollen AW, Drasner K. Sodium bisulfite: Scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? *Anesthesiology* 2004;100:85.

Tremont-Lukats IW, *et al*. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;101:1738.

Weinberg GL. Lipid Emulsion Infusion: Resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117:180.

Weinberg GL, *et al*. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Si se seleccionara una técnica de anestesia espinal, la bupivacaína sería una excelente opción. Tiene una duración de acción adecuadamente larga y un registro relativamente intachable con respecto a la lesión neurotóxica y los síntomas neurológicos transitorios, que son las complicaciones más preocupantes con la técnica de anestesia espinal. Aunque la bupivacaína tiene un mayor potencial de cardiotoxicidad, esto no es una preocupación cuando el medicamento se usa para anestesia raquídea debido a las dosis en extremo bajas requeridas para la administración intratecal. Si se eligiera una técnica epidural para el procedimiento quirúrgico, sería necesario considerar la posibilidad de toxicidad sistémica, haciendo que la lidocaína o la mepivacaína (casi siempre con adrenalina) sean preferibles a la bupivacaína (o incluso la ropivacaína o la levobupivacaína) debido a sus mejores índices terapéuticos con respecto a la cardiotoxicidad. Sin embargo, esto no se aplica a la administración epidural para el control del dolor posoperatorio, que implica la administración de un anestésico más diluido a un ritmo más lento. Los agentes más comunes utilizados para esta indicación son bupivacaína, ropivacaína y levobupivacaína.

CAPÍTULO

27 Relajantes del músculo esquelético

Marieke Kruidering-Hall, PhD
y Lundy Campbell, MD

CASO DE ESTUDIO

Un conductor descontrolado, hombre de 70 kg y 45 años de edad, involucrado en un accidente automovilístico, es llevado a un centro cercano de trauma de nivel 1, donde se descubre que tiene múltiples fracturas faciales, una lesión grave e inestable de la columna cervical y un trauma importante en el ojo izquierdo. Un examen más detallado de su ojo izquierdo revela la ruptura del globo. El oftalmólogo solicita una cirugía de emergencia para reparar y salvar el ojo. Debido a que el paciente ha sufrido un trauma reciente, usted decide realizar una intubación de secuencia rápida como preparación para el procedimiento quirúrgico, ¿Qué relajante muscular utilizaría para facilitar la intubación traqueal? ¿Cuál es la dosis adecuada para el relajante muscular elegido? Después de la infusión intravenosa del relajante, no puede visualizar adecuadamente la laringe ni las cuerdas vocales del paciente y no puede pasar con éxito el tubo endotraqueal. Cambia a la máscara de ventilación, pero apenas es capaz de enmascarar para ventilar al paciente, y le preocupa que pronto perderá la habilidad para ventilar en absoluto. ¿Hay algún medicamento que pueda dar para facilitar el retorno rápido de la ventilación espontánea en esta situación?

Los fármacos que afectan la función del músculo esquelético incluyen dos grupos terapéuticos diferentes: los utilizados durante los procedimientos quirúrgicos y en la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) para producir parálisis muscular (es decir, **bloqueadores neuromusculares**), y aquellos utilizados para reducir la espasticidad en una variedad de condiciones dolorosas (es decir, **espasmolíticos** y **antiespasmódicos**). Los medicamentos bloqueadores neuromusculares interfieren en la transmisión en placa terminal neuromuscular y la pérdida de actividad en el sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*). Estos compuestos son usados principalmente como adjuntos durante la anestesia general para optimizar las condiciones quirúrgicas y facilitar la intubación endotraqueal y así lograr una ventilación adecuada. Los fármacos del grupo de los espasmolíticos tradicionalmente se han llamado relajantes musculares "de acción central" y se utilizan sobre todo para tratar el dolor de espalda crónico y condiciones de fibromialgia. El dantroleno, un agente que no tiene efectos significativos centrales y se usa principalmente para tratar una rara complicación relacionada con la anestesia, la hipertermia maligna, también se abordará en este capítulo.

FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Historia

Durante el siglo XVI, los exploradores europeos descubrieron que los nativos en la cuenca del Amazonas de América del Sur usaban el *curare*, un veneno de flecha que produce la parálisis del músculo esquelético, para matar animales. El compuesto activo, *d*-tubocurarina, y sus análogos sintéticos modernos han tenido una gran influencia en la práctica de anestesia y cirugía, y han demostrado ser útiles en la comprensión de los mecanismos básicos involucrados en la transmisión neuromuscular.

Función neuromuscular normal

El mecanismo de transmisión neuromuscular en la placa terminal motora es similar al descrito para el de los nervios colinérgicos preganglionares en el capítulo 6. La llegada de una acción potencial al nervio terminal motor provoca una afluencia de calcio y la liberación del neurotransmisor acetilcolina. Luego la acetilcolina se di-

funde a través de la hendidura sináptica para activar los receptores nicotínicos ubicados en la placa terminal motora, presentes en una densidad de 10 000/μm^2 en algunas especies. Como se señaló en el capítulo 7, el receptor N_M adulto está compuesto de cinco péptidos: dos péptidos alfa, uno beta, uno gamma y un péptido delta (véase figura 27-1). La unión de dos moléculas de acetilcolina a receptores en subunidades α-β y δ-α causa la apertura del canal. El movimiento subsiguiente de sodio y potasio a través del canal está asociado a una despolarización graduada de la membrana de la placa terminal (véase figura 7-4, panel B). Este cambio de voltaje se denomina potencial de la placa terminal motora. La magnitud del potencial de la placa terminal está directamente relacionada con la cantidad de acetilcolina liberada. Si el potencial es pequeño, la permeabilidad y el potencial de la placa terminal vuelven a la normalidad sin un impulso que se propaga desde la región de la placa terminal al resto de la membrana muscular. Sin embargo, si dicho potencial es grande, la membrana muscular adyacente se despolariza, y se propagará una acción potencial a todo lo largo de la fibra muscular. Luego se inicia la contracción muscular por acoplamiento de excitación-contracción. La acetilcolina liberada se elimina rápidamente de la región de la placa terminal por difusión y destrucción enzimática por la enzima acetilcolinesterasa local.

Al menos dos tipos adicionales de receptores de acetilcolina se encuentran dentro del aparato neuromuscular. Un tipo está ubicado en el axón terminal presináptico del nervio motor, y la activación de estos receptores moviliza un transmisor adicional para la liberación posterior moviendo más vesículas de acetilcolina hacia la membrana sináptica. El segundo tipo de receptor se encuentra en las células extrasinápticas y normalmente no está involucrado en la transmisión neuromuscular. Sin embargo, bajo ciertas condiciones (p. ej., inmovilización prolongada, quemaduras térmicas), estos receptores pueden proliferar lo suficiente como para afectar la transmisión neuromuscular posterior. Esta proliferación extrasináptica de los receptores de acetilcolina puede ser clínicamente relevante cuando se usan fármacos relajantes despolarizantes o no despolarizantes del músculo esquelético lo que será abordado más adelante.

La relajación del músculo esquelético y la parálisis pueden ocurrir por la interrupción de la función en varios sitios a lo largo del camino desde el SNC hasta los nervios somáticos mielinizados, los terminales del nervio motor mielítico, los receptores nicotínicos de acetilcolina, la placa motora terminal, la membrana muscular y el mismo mecanismo muscular contráctil intracelular.

El bloqueo de la función de la placa terminal se puede lograr mediante dos mecanismos básicos. En primer lugar, el bloqueo farmacológico del agonista fisiológico acetilcolina que es característico de los fármacos bloqueadores neuromusculares antagonistas (es decir, los fármacos de bloqueo neuromuscular no despolarizantes). Estos medicamentos impiden el acceso del transmisor a su receptor y así se evita la despolarización. El prototipo de este subgrupo no despolarizante es la ***d*-tubocurarina**. El segundo mecanismo de bloqueo puede producirse por un exceso de un agonista despolarizante, como la acetilcolina. Este efecto aparentemente paradójico de la acetilcolina también se produce en el receptor de acetilcolina nicotínico ganglionar. El prototipo de medicamento de bloqueo despolarizante es la **succinilcolina**. La propia acetilcolina puede producir un bloqueo despolarizante similar cuando se logran concentraciones locales altas en la hendidura sináptica (p. ej., mediante la intoxicación con inhibidor de colinesterasa) y por nicotina y otros agonistas nicotínicos. Sin embargo, el bloqueo neuromuscular producido por otros fármacos despolarizantes además de la succinilcolina no se puede controlar con precisión y no tiene valor clínico.

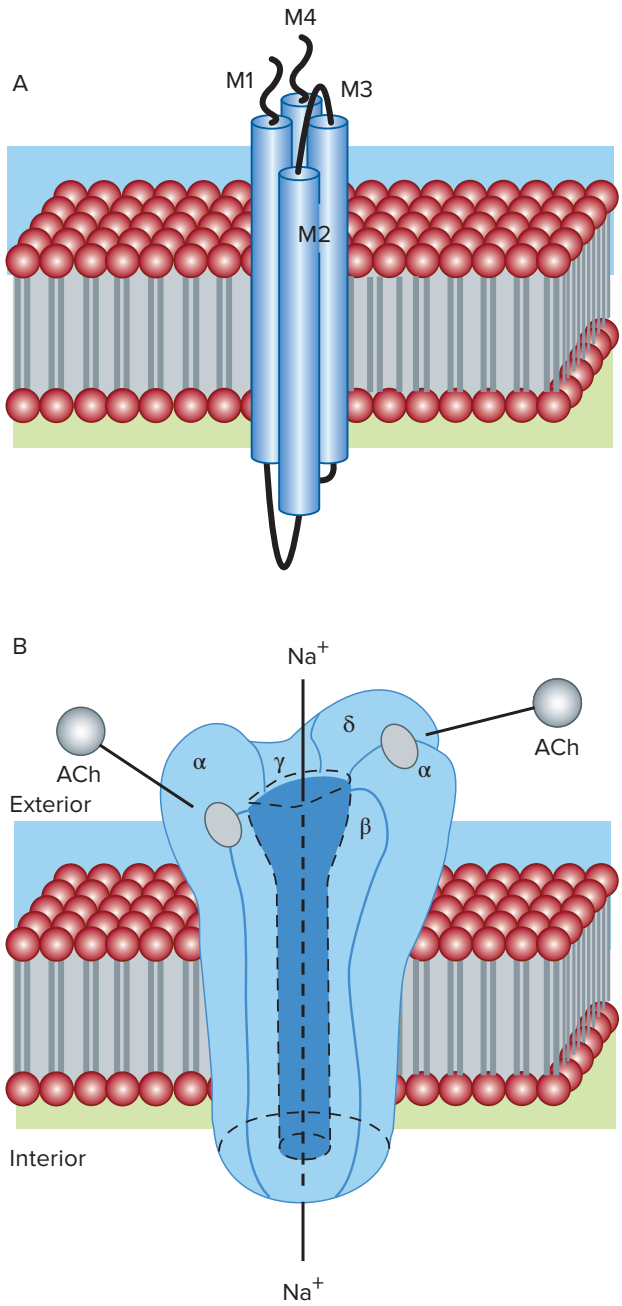


FIGURA 27-1 El receptor adulto de acetilcolina nicotínico (nAChR, *nicotinic acetylcholine receptor*) es una proteína de membrana intrínseca con cinco subunidades distintas ($\alpha_2\beta\delta\gamma$). **A:** Dibujo de una de las cinco subunidades del AChR en la superficie de la placa terminal del músculo adulto de un mamífero. Cada subunidad contiene dominios de cuatro hélices etiquetados de M1 a M4. Los dominios M2 alinean el poro del canal. **B:** Dibujo completo del receptor adulto de acetilcolina nicotínico (nAChR). Los extremos N de dos subunidades cooperan para formar dos bolsas de unión distintas para la acetilcolina (ACh, *acetylcholine*). Estas bolsas se producen en las interfaces de la subunidad α-β y de la subunidad δ-α. La unión de una molécula de ACh aumenta la afinidad del receptor por la segunda molécula, seguida de múltiples pasos intermedios que conducen a la apertura del canal. Estos pasos son tema de intensa investigación.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE MEDICAMENTOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Química

Todos los fármacos de bloqueo neuromuscular disponibles guardan un parecido estructural con la acetilcolina. Por ejemplo, la succinilcolina se trata de dos moléculas de acetilcolina unidas de extremo a extremo (consúltese figura 27-2). En contraste con la estructura lineal de la succinilcolina y otros fármacos despolarizantes, los agentes no despolarizantes (p. ej., pancuronio) ocultan su estructura de "doble acetilcolina" en uno de los dos tipos de sistemas anulares voluminosos y semirrígidos (véase figura 27-2). En las figuras 27-3 y 27-4 se muestran ejemplos de las dos familias principales de fármacos bloqueadores no despolarizantes, la isoquinolina y los derivados de esteroides. Otra característica común a todos los bloqueadores neuromusculares actualmente utilizados es la presencia de uno o dos nitrógenos cuaternarios, que los hacen poco solubles en lípidos y limitan la entrada al SNC.

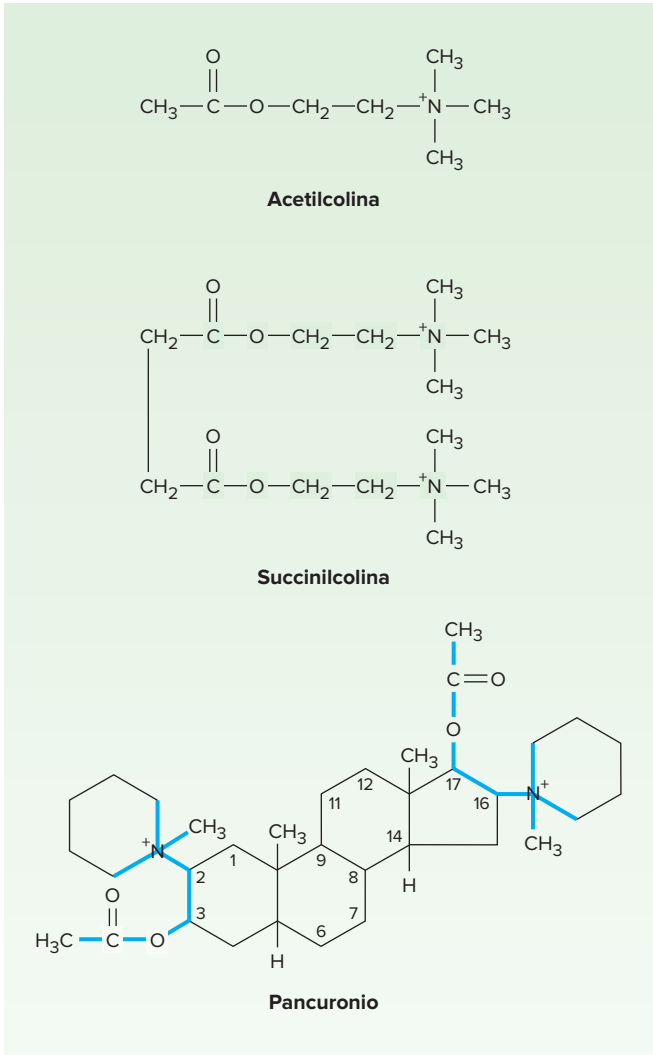


FIGURA 27-2 Relación estructural de la succinilcolina, un agente despolarizante, y el pancuronio, un agente no despolarizante, con la acetilcolina, un transmisor neuromuscular. La succinilcolina, originalmente llamada diacetilcolina, es simplemente dos moléculas de acetilcolina unidas a través de los grupos metilo acetato. El pancuronio se ve como dos fragmentos similares a la acetilcolina (delineados en color) orientado en un núcleo de esteroides.

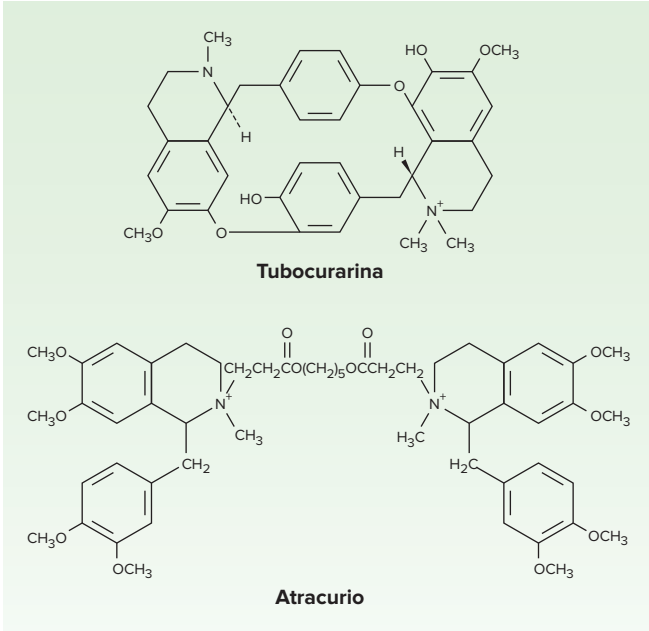


FIGURA 27-3 Estructuras de dos fármacos de bloqueo neuromuscular de isoquinolina. Estos agentes son relajantes musculares no despolarizantes.

Farmacocinética de medicamentos de bloqueo neuromuscular

Todos los fármacos de bloqueo neuromuscular son compuestos altamente polares e inactivos por vía oral; ellos deben ser administrados parenteralmente.

A. Fármacos relajantes no despolarizantes

La tasa de desaparición de un fármaco de bloqueo neuromuscular no despolarizante de la sangre se caracteriza por una fase de distribución inicial rápida seguida de una fase de eliminación más lenta. Los fármacos de bloqueo neuromuscular son altamente ionizados, no pasan con facilidad a las membranas de células cruzadas, y no están fuertemente unidos en los tejidos periféricos. Por tanto, su volumen de distribución (80-140 mL/kg) es sólo un poco más grande que el volumen de sangre.

La duración del bloqueo neuromuscular producido por relajantes no despolarizantes está muy correlacionada con la semivida de eliminación. Los medicamentos que se excretan por el riñón tienen semividas más prolongadas, lo que lleva a duración de acción más larga (>35 minutos). Los medicamentos eliminados por el hígado tienden a tener semividas y duraciones de acción más cortas (véase cuadro 27-1). Todos los relajantes musculares esteroideos se metabolizan a sus 3-hidroxi, 17-hidroxi o 3,17-dihidroxi en el hígado. Los metabolitos 3-hidroxi son usualmente 40 u 80% tan potentes

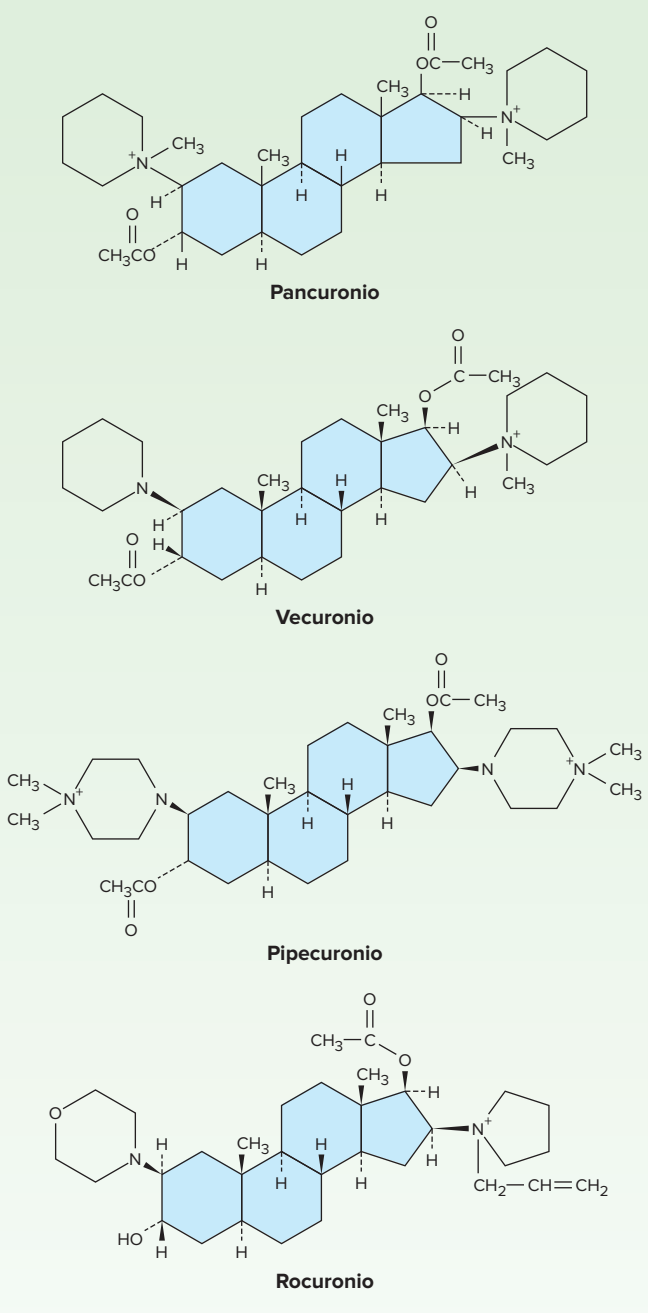


FIGURA 27-4 Estructuras de fármacos bloqueadores neuromusculares esteroideos (núcleo de esteroides en color). Todos estos agentes son relajantes musculares no despolarizantes.

como el fármaco parental. En circunstancias normales, los metabolitos no se forman en cantidades suficientes para producir un grado significativo de bloqueo neuromuscular durante o después de la anestesia. Sin embargo, si el compuesto original se administra durante varios días en el contexto de la ICU, el metabolito 3-hidroxi puede acumularse y causar parálisis prolongada porque tiene una semivida más larga que el compuesto original. Los metabolitos restantes poseen un mínimo de propiedades de bloqueo neuromuscular.

Los relajantes musculares esteroideos de acción intermedia (p. ej., **vecuronio** y **rocuronio**) tienden a ser más dependientes de la excreción biliar o del metabolismo hepático para su eliminación. Estos relajantes musculares son por lo general más utilizados clínicamente que los medicamentos a base de esteroides de acción prolongada (p. ej., **pancuronio**). La duración de la acción de estos relajantes puede prolongarse significativamente en pacientes con insuficiencia hepática.

El **atracurio** (véase figura 27-3) es un relajante muscular no despolarizante de isoquinolina de acción intermedia que ya no tiene un uso clínico generalizado. Además del metabolismo hepático, el atracurio se inactiva por una forma de colapso espontáneo conocida como eliminación de Hofmann. Los principales productos de descomposición son la laudanosina y un ácido cuaternario relacionado, ninguno de los cuales posee propiedades de bloqueo neuromuscular. La laudanosina se metaboliza lentamente en el hígado y tiene una semivida de eliminación más larga (es decir, 150 minutos). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, y altas concentraciones sanguíneas pueden causar convulsiones y un aumento en el requisito anestésico volátil. Durante la anestesia quirúrgica, los niveles sanguíneos de laudanosina suelen variar de 0.2 a 1 mcg/mL; sin embargo, con infusiones prolongadas de atracurio en la ICU, los niveles en sangre de laudanosina pueden exceder los 5 mcg/mL.

El atracurio tiene varios estereoisómeros y el potente isómero **cisatracurio** que se ha convertido en uno de los relajantes musculares más comunes en uso en la actualidad. Aunque el cisatracurio se parece al atracurio, tiene menos dependencia de la inactivación hepática, produce menos laudanosina, y es mucho menos probable que libere histamina. Desde una perspectiva clínica, el cisatracurio tiene todas las ventajas del atracurio con menos efectos adversos. Por tanto, el cisatracurio ha reemplazado realmente al atracurio en la práctica clínica.

El **gantacurio** representa una nueva clase de bloqueadores neuromusculares despolarizados, llamados clorofumaratos de asimetría mixta. Éste se degrada de manera no enzimática mediante la aducción de la cisteína del aminoácido y la hidrólisis del enlace éster. El gantacurio se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3 y aún no está disponible para su uso clínico generalizado. Datos preclínicos y clínicos indican que el gantacurio tiene un inicio de efecto rápido y duración de acción predecible (muy corta, similar a la succinilcolina) que se puede revertir con neostigmina o más rápidamente (dentro de 1 o 2 minutos), con administración de L-cisteína. En dosis por encima de tres veces el ED_{95}, ha tenido efectos adversos cardiovasculares (p. ej., hipotensión), probablemente debido a la liberación de histamina. No se han reportado broncoespasmos o vasoconstricción pulmonar en dosis más altas.

B. Medicamentos relajantes despolarizantes

La duración extremadamente corta de la acción de la succinilcolina (5-10 minutos) se debe a su rápida hidrólisis por butirilcolinesterasa y pseudocolinesterasa en el hígado y el plasma, respectivamente. El metabolismo de la colinesterasa plasmática es la vía predominante en la eliminación de succinilcolina. El metabolito primario de la succinilcolina, la succinilmonocolina, se descompone rápidamente a ácido succínico y colina. Debido a que la colinesterasa plasmática tiene una enorme capacidad para hidrolizar la succinilcolina, sólo un pequeño porcentaje de la dosis intravenosa original alcanza la unión neuromuscular. Además, porque hay poco o nada de colinesterasa plasmática en la placa motora terminal, un bloqueo inducido de succinilcolina se elimina por difusión a lo largo de la placa terminal en el fluido extracelular. Así, los niveles circu-

CUADRO 27-1 Propiedades farmacocinéticas y dinámicas de fármacos de bloqueo neuromuscular

Fármacos	Eliminación	Depuración (mL/kg/min)	Duración aproximada de acción (minutos)	Potencia aproximada relativa a la tubocurarina
Derivados de isoquinolina				
Atracurio	Espontánea[1]	6.6	20-35	1.5
Cisatracurio	Mayormente espontánea	5-6	25-44	1.5
Tubocurarina	Riñón (40%)	2.3-2.4	>50	1
Derivados de esteroides				
Pancuronio	Riñón (80%)	1.7-1.8	>35	6
Rocuronio	Hígado (75-90%) y riñón	2.9	20-35	0.8
Vecuronio	Hígado (75-90%) y riñón	3-5.3	20-35	6
Agente despolarizante				
Succinilcolina	Plasma ChE[2] (100%)	>100	<8	0.4

[1] Hidrólisis no enzimática y enzimática de enlaces éster.

[2] Butirilcolinesterasa (pseudocolinesterasa).

lantes de colinesterasa plasmática influyen en la duración de la acción de la succinilcolina determinando la cantidad de medicamento que llega a la placa motora terminal.

El bloqueo neuromuscular producido por la succinilcolina puede prolongarse en pacientes con una variante genética anormal de colinesterasa en plasma. El **número de dibucaína** es una medida de la capacidad de un paciente para metabolizar succinilcolina y se usa para identificar pacientes en riesgo. Bajo condiciones de una prueba estandarizada, la dibucaína inhibe la enzima normal en 80% y la enzima anormal sólo en 20%. Se han identificado muchas variantes genéticas de plasma colinesterasa, aunque las variantes relacionadas con la dibucaína son las más importantes. Dada la rareza de estas variantes genéticas, la prueba de colinesterasa en plasma no es un procedimiento clínico de rutina, pero se puede indicar a pacientes con antecedentes familiares de deficiencia de colinesterasa plasmática. Otra estrategia prudente es evitar el uso de succinilcolina donde sea práctico en pacientes con una posible historia familiar con deficiencia de colinesterasa plasmática.

Mecanismo de acción

Las interacciones de los medicamentos en la placa terminal del receptor de acetilcolina se han descrito a nivel molecular. Varios modos de acción de los fármacos en el receptor se ilustran en la figura 27-5.

A. Drogas relajantes no despolarizantes

Todos los medicamentos bloqueadores neuromusculares en uso en Estados Unidos, excepto la succinilcolina, se clasifican como agentes no despolarizantes. Aunque ya no es de uso clínico generalizado, la ***d*-tubocurarina** se considera como el bloqueador neuromuscular por excelencia. Cuando pequeñas dosis de relajantes musculares no despolarizantes se administran, éstas actúan predominantemente en el sitio del receptor nicotínico al competir con la acetilcolina. Los relajantes no despolarizantes menos potentes (p. ej., el rocuronio) tienen un inicio más rápido y una duración de acción más corta. En dosis mayores, los medicamentos no despolarizantes pueden ingresar al poro del canal iónico (consúltese figura 27-5) para producir un bloqueo motor más intenso. Luego, esta acción debilita la transmisión neuromuscular y disminuye la capacidad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., neostigmina, edrofonio, piridostigmina) para antagonizar el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes.

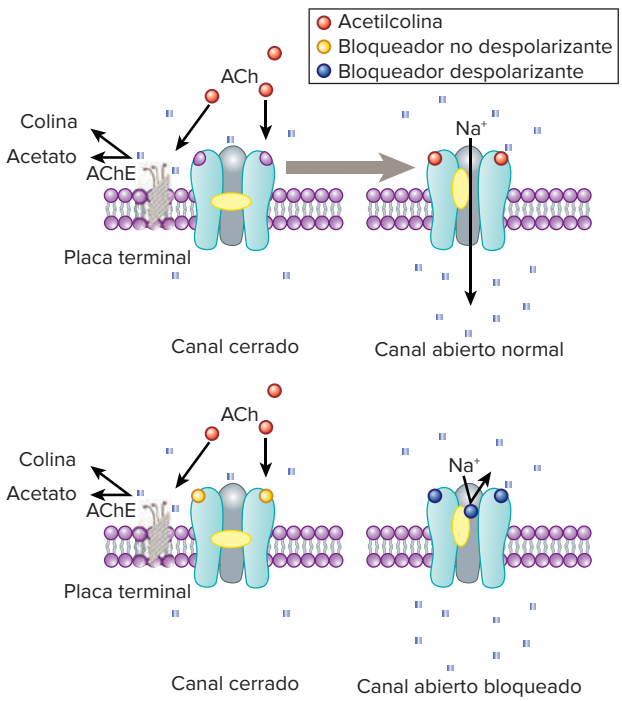


FIGURA 27-5 Diagrama esquemático de las interacciones de los fármacos con el receptor de acetilcolina en el canal de la placa terminal (estructuras puramente simbólicas). **Arriba:** la acción del agonista normal, acetilcolina (rojo) al abrir el canal. **Abajo, izquierda:** se muestra un bloqueador no despolarizante, por ejemplo, el rocuronio (amarillo), que impide la apertura del canal cuando se une al receptor. **Abajo, derecha:** un bloqueador despolarizante, por ejemplo, la succinilcolina (azul), ocupando tanto el receptor como el bloqueo del canal. Se previene el cierre normal de la compuerta del canal y el bloqueador puede moverse rápidamente dentro y fuera del poro. Los bloqueadores despolarizantes pueden desensibilizar la placa terminal al ocupar el receptor y causar la despolarización persistente. Puede producirse un efecto adicional de los fármacos en el canal de la placa terminal a través de cambios en el entorno lipídico que rodea el canal (no mostrada). Los anestésicos generales y los alcoholes pueden alterar la transmisión neuromuscular por este mecanismo.

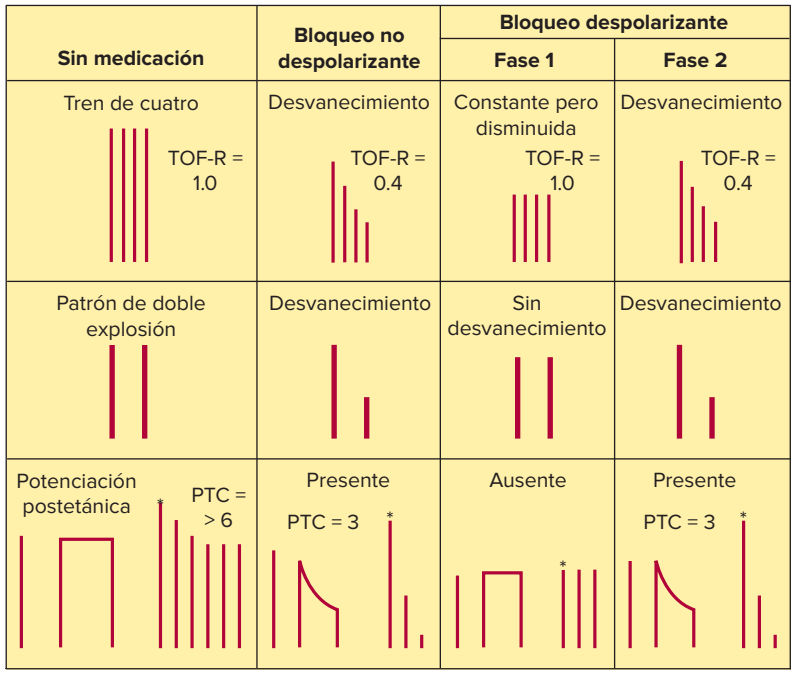


FIGURA 27-6 Respuestas de contracción muscular a diferentes patrones de estimulación nerviosa utilizados en la monitorización de la relajación del músculo esquelético. Se muestran las alteraciones producidas por un bloqueador no despolarizante y el bloqueo despolarizante y desensibilizante por succinilcolina. En el patrón tren de cuatro (TOF, *train of four*), se aplican cuatro estímulos a 2 Hz. La proporción TOF (TOF-R, *TOF ratio*) se calcula a partir de la fuerza de la cuarta contracción dividida por el de la primera. En el patrón de doble ráfaga, se aplican tres estímulos a 50 Hz, seguidos de un periodo de descanso de 700 ms y luego se repiten. En el patrón de potenciación postetánica, se aplican varios segundos de estimulación de 50 Hz, seguidos de varios segundos de descanso y luego mediante estímulos individuales a un ritmo lento (p. ej., 0.5 Hz). El número de contracciones postetánicas detectables es el recuento postetánico (PTC, *posttetanic count*), *primera contracción postetánica.

Los relajantes no despolarizantes también pueden bloquear los canales de sodio presinápticos. Como resultado de esta acción los relajantes musculares interfieren con la movilización de la acetilcolina hacia la terminación nerviosa y causa un debilitamiento de las contracciones espasmódicas del nervio (véase figura 27-6, y descritas debajo). Una consecuencia de la naturaleza superable del bloqueo postsináptico producido por relajantes musculares no despolarizantes es el hecho de que la estimulación tetánica (entrega rápida de estímulos eléctricos a un nervio periférico) libera una gran cantidad de acetilcolina y es seguida por una facilitación postetánica transitoria de la fuerza de contracción (es decir, alivio del bloqueo). Una consecuencia clínica importante de este principio es

CUADRO 27-2 Comparación de un relajante muscular no despolarizante típico (rocuronio) y un relajante muscular despolarizante (succinilcolina)

		Succinilcolina	
	Rocuronio	**Fase I**	**Fase II**
Administración de tubocurarina	Aditivo	Antagonista	Aumentado[1]
Administración de succinilcolina	Antagonista	Aditivo	Aumentada[1]
Efecto de la neostigmina	Antagonista	Aumentada[1]	Antagonista
Efecto excitatorio inicial en el músculo esquelético	Ninguno	Fasciculación	Ninguno
Respuesta a un estímulo tetánico	No sostenido (desvanecimiento)	Sostenido[2] (sin desvanecimiento)	No sostenido (desvanecimiento)
Facilitación postetánica	Sí	No	Sí
Tasa de recuperación	30-60 min[3]	4-8 min	>20 min[3]

[1] Se desconoce si esta interacción es aditiva o sinérgica (superaditiva).

[2] La amplitud disminuye, pero la respuesta es sostenida.

[3] La tasa depende de la dosis y de la compleción del bloqueo neuromuscular.

la reversión del bloqueo residual por inhibidores de la colinesterasa. Las características de un bloqueo neuromuscular no despolarizante se resumen en el cuadro 27-2 y la figura 27-6.

B. Medicamentos relajantes despolarizantes

1. *Bloqueo de fase I (despolarización):* La succinilcolina es el único fármaco bloqueador despolarizante clínicamente útil. Su efecto neuromuscular es similar a los de la acetilcolina, excepto que la succinilcolina produce un efecto más largo en la unión mioneural. La succinilcolina reacciona con el receptor nicotínico para abrir el canal y causa la despolarización de la placa motora terminal, y esto a su vez se extiende a las membranas adyacentes, causando contracciones transitorias de unidades motoras musculares. Los datos recogidos de un solo canal indican que los bloqueadores despolarizantes pueden ingresar al canal para producir un "parpadeo" prolongado de la conductancia de iones (obsérvese figura 27-7). Debido a que la succinilcolina no se metaboliza de manera efectiva en la sinapsis, las membranas despolarizadas permanecen despolarizadas y no responden a impulsos subsecuentes (es decir, un estado de bloqueo despolarizado). Debido a que el acoplamiento excitación-contracción requiere de la repolarización de la placa terminal y un estímulo continuo para mantener la tensión muscular, se produce una parálisis flácida. En contraste con los medicamentos no despolarizantes, esta llamada fase I (bloqueo despolarizante) es aumentada, no se revierte, por los inhibidores de colinesterasa.

Las características de un bloqueo neuromuscular despolarizante se resumen en el cuadro 27-2 y la figura 27-6.

2. *Bloqueo de fase II (desensibilización):* Ante una exposición prolongada a la succinilcolina, la despolarización inicial de la placa terminal disminuye y la membrana se vuelve a polarizar. A pesar de esta repolarización, la membrana no puede despolarizarse fácilmente de nuevo porque está *desensibilizada*. No está claro el mecanismo de la fase de desensibilización, pero algunas evidencias indican que el canal de bloqueo puede ser más importante que la acción agonista del receptor en la acción bloqueador neuromuscular de la succinilcolina en la fase II. Independientemente del mecanismo, los canales se comportan como si estuvieran en un estado cerrado prolongado (véase figura 27-6). Más tarde, en la fase II, las características del bloqueo son casi idénticas a las de un bloqueo no despolarizante (es decir, una respuesta de contracción no sostenida a un estímulo de bloqueo tetánico) (consúltese figura 27-6), con posible reversión de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS BLOQUEDORES NEUROMUSCULARES

Parálisis del músculo esquelético

Antes de la introducción de los fármacos bloqueadores neuromusculares, la relajación profunda del músculo esquelético para operaciones intracavitarias sólo se podía lograr produciendo niveles de anestesia volátil (inhalada) lo suficientemente profundos como para producir efectos depresores intensos en los sistemas cardiovascular y respiratorio. El uso coadyuvante de los bloqueadores neuromusculares permite lograr una adecuada relajación muscular para todo tipo de procedimientos quirúrgicos sin los efectos depresores cardiorrespiratorios producidos por la anestesia profunda.

Evaluación de la transmisión neuromuscular

El monitoreo del efecto de los relajantes musculares durante la cirugía (y recuperación después de la administración de inhibidores de la colinesterasa) implica, por lo general, el uso de un dispositivo que produce la estimulación eléctrica transdérmica de uno de los nervios periféricos a los músculos de la mano o del rostro y el regis-

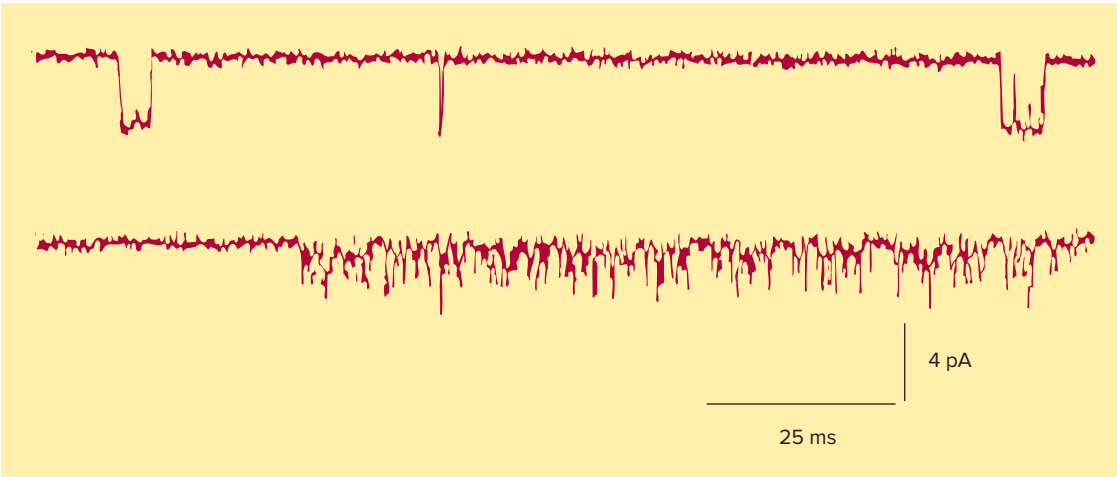


FIGURA 27-7 Acción de la succinilcolina en las corrientes receptoras de la placa terminal de un solo canal en el músculo de la rana. Corrientes a través de un solo canal de AChR se registraron utilizando la técnica de fijación de membranas. El trazo superior se registró en presencia de una baja concentración de succinilcolina; las deflexiones descendentes representan aberturas del canal y paso de corriente hacia adentro (despolarización). El indicio más bajo fue registrado en presencia de una concentración mucho mayor de succinilcolina y muestra un "parpadeo" prolongado del canal a medida que se abre y cierra o es "taponado" por el medicamento. (Reproducida con permiso de Marshall CG, Ogden DC, Colquhoun D. The actions of suxamethonium (succinyldicholine) as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. *J Physiol* [Lond] 1990;428:155.)

tro de las contracciones provocadas (es decir, respuestas de contracción). Las respuestas motoras a diferentes patrones de la estimulación del nervio periférico se pueden registrar en la sala de operaciones durante el procedimiento (consúltese figura 27-6). El enfoque estándar para el control de los efectos clínicos de los relajantes musculares durante la cirugía utiliza la estimulación del nervio periférico para provocar respuestas motoras, que son observadas visualmente por el anestesiólogo. Los tres patrones más comúnmente utilizados incluyen 1) estimulación de contracción simple, 2) estimulación de tren de cuatro TOF) y 3) el estímulo tetánico. Otras dos modalidades también están disponibles para monitorear la transmisión neuromuscular: la estimulación de doble explosión y el recuento postetánico.

Con estimulación de contracción simple, se aplica un estímulo eléctrico supramaximal a un nervio periférico con frecuencias desde 0.1 Hz a 1.0 Hz. La frecuencia más alta se usa a menudo durante la inducción y la reversión para determinar con mayor precisión el efecto pico (máximo) del fármaco. La estimulación TOF implica cuatro estímulos sucesivos supramáximos dados a intervalos de 0.5 segundos (2 Hz). Cada estímulo en la TOF hace que el músculo se contraiga, y la magnitud relativa de la respuesta de la cuarta contracción con la primera contracción es la proporción de TOF. Con un bloqueo despolarizante, las cuatro contracciones son reducidas de manera proporcional con la dosis. Con un bloqueo no despolarizante, la relación de TOF disminuye ("se desvanece") y es inversamente proporcional al grado de bloqueo. Durante la recuperación del bloqueo no despolarizante, la cantidad de desvanecimiento disminuye y la relación de TOF se acerca a 1.0. Suele requerirse la recuperación de una proporción TOF mayor a 0.7 para la reanudación de la ventilación espontánea. Sin embargo, para una recuperación clínica completa de un bloqueo no despolarizante se requiere un TOF mayor a 0.9. El desvanecimiento en la respuesta TOF después de la administración de succinilcolina significa el desarrollo del bloqueo de fase II.

La estimulación tetánica consiste en una entrega muy rápida (30-100 Hz) de estímulos eléctricos durante varios segundos. Durante un bloqueo neuromuscular no despolarizante (y un bloqueo de fase II después de succinilcolina), la respuesta no se mantiene y se observa un desvanecimiento en las respuestas de contracción. El desvanecimiento en respuesta a la estimulación tetánica normalmente se considera un evento presináptico. Sin embargo, el grado de desvanecimiento depende principalmente del grado de bloqueo neuromuscular. Durante un bloqueo parcial no despolarizante, a la estimulación nerviosa tetánica le sigue un aumento en la respuesta de contracción postetánica, la llamada *facilitación postetánica* de la transmisión neuromuscular. Durante un bloqueo neuromuscular intenso, no hay respuesta a la estimulación tetánica o postetánica. A medida que disminuye la intensidad del bloqueo, reaparece la respuesta a la estimulación de contracción postetánica. La reaparición de la primera respuesta a la estimulación por contracción después de la estimulación tetánica refleja la duración del bloqueo neuromuscular profundo (clínico). Para determinar el recuento postetánico, se aplican 5 segundos de 50 Hz de tetania, seguido de 3 segundos de descanso, después pulsos de 1 Hz por unos 10 segundos (10 pulsos). El número contado de contracciones musculares proporciona una estimación de la profundidad del bloqueo. Por ejemplo, un conteo postetánico de 2 sugiere que no hay respuesta de contracción (por TOF) durante aproximadamente 20-30 minutos, y una cuenta postetánica de 5 se correlaciona a una respuesta sin sacudidas (por TOF) de aproximadamente 10-15 minutos (véase figura 27-6, panel inferior).

El patrón de estimulación de doble explosión es otro modo de estimulación nerviosa eléctrica desarrollado con el objetivo de permitir la detección manual del bloqueo neuromuscular residual cuando no es posible registrar las respuestas a un solo movimiento, TOF o estimulación tetánica. En este patrón, tres estímulos nerviosos se administran a 50 Hz seguidos por un periodo de descanso de 700 ms y luego por dos o tres estímulos adicionales a 50 Hz. Es más fácil detectar el desvanecimiento en las respuestas a la estimulación de doble explosión que a la estimulación TOF. La ausencia de desvanecimiento en respuesta a la estimulación de doble explosión implica que el bloqueo neuromuscular residual clínicamente significativo no existe.

Un enfoque más cuantitativo para el monitoreo neuromuscular implica un monitoreo utilizando un transductor de fuerza para medir la respuesta provocada (es decir, el movimiento) del pulgar a la estimulación TOF sobre el nervio cubital en la muñeca. Este dispositivo tiene la ventaja de ser integrado en la máquina de anestesia y también proporciona una visualización gráfica más precisa del porcentaje de desvanecimiento al estímulo TOF.

A. Fármacos relajantes no despolarizantes

Durante la anestesia, la administración de tubocurarina, 0.1-0.4 mg/kg IV, inicialmente causa debilidad motora, seguida por músculos esqueléticos que se vuelven flácidos e inextricables a la estimulación eléctrica (véase figura 27-8). En general, los músculos más grandes (p. ej., abdominal, tronco, paraespinal, diafragma) son más resistentes al bloqueo neuromuscular y se recuperan más rápidamente que los músculos más pequeños (p. ej., faciales, del pie, de la mano). El diafragma suele ser el último músculo que se paraliza. Asumiendo que la ventilación se mantenga como corresponde, no se producen efectos adversos con la parálisis del músculo esquelético. Cuando la administración de los relajantes musculares se suspende, la recuperación de los músculos ocurre, por lo general, en orden inverso, con la recuperación de la función del diafragma primero. El efecto farmacológico de la tubocurarina, 0.3 mg/kg IV, generalmente dura de 45 a 60 minutos. Sin embargo, la evidencia sutil de vestigios de parálisis muscular detectada a través del monitoreo neuromuscular puede durar otra hora, aumentando la propensión al aumento de eventos adversos, por ejemplo, la aspiración y la disminución del impulso hipóxico. La potencia y la duración de la acción de los otros fármacos no despolarizantes se muestran en el cuadro 27-1. Además de la duración de la acción, la propiedad más importante que distingue a los relajantes no despolarizantes es el tiempo hasta el inicio del efecto de bloqueo, que determina qué tan rápido puede intubarse la tráquea del paciente. De los fármacos no despolarizantes actualmente disponibles, el rocuronio tiene el tiempo de inicio más rápido (60-120 segundos).

B. Fármacos relajantes despolarizantes

Después de la administración de succinilcolina, 0.75-1.5 mg/kg IV, las fasciculaciones musculares transitorias ocurren sobre el tórax y el abdomen en 30 segundos, aunque la anestesia general y la administración previa de una pequeña dosis de un relajante muscular no despolarizante tiende a atenuarlos. Como la parálisis se desarrolla rápidamente (<90 segundos), los músculos del brazo, el cuello y las piernas se relajan inicialmente seguidos de los músculos respiratorios. Como resultado de la rápida hidrólisis de la succinilcolina por la colinesterasa en el plasma (y el hígado), la duración del bloqueo neuromuscular generalmente dura menos de 10 minutos (consúltese cuadro 27-1).

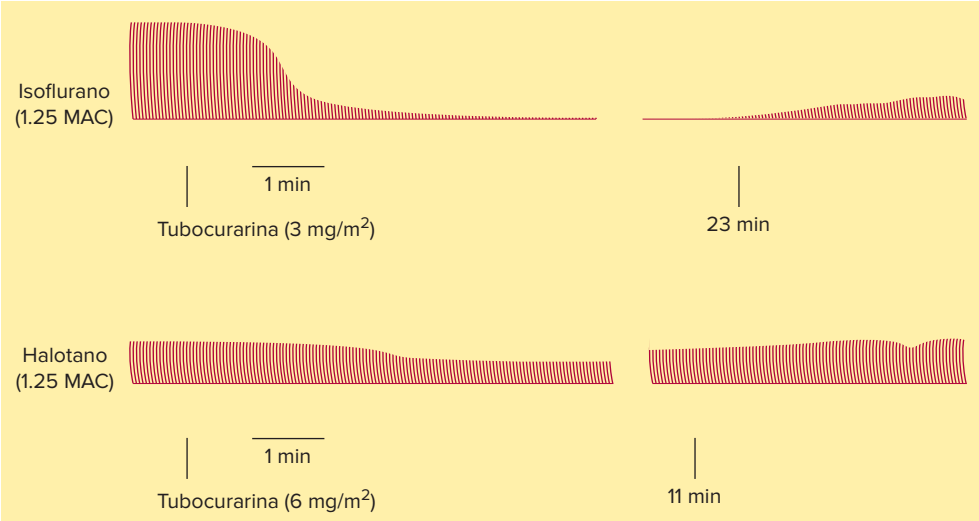


FIGURA 27-8 Bloqueo neuromuscular de tubocurarina durante niveles equivalentes de anestesia con isoflurano y halotano en pacientes. Téngase en cuenta que el isoflurano aumenta el bloqueo mucho más que el halotano. MAC (*minimal alveolar concentration*): concentración alveolar mínima.

Efectos cardiovasculares

El vecuronio, el cisatracurio y el rocuronio tienen un mínimo, si alguno, de efectos cardiovasculares. Los otros relajantes musculares no despolarizantes (es decir, el pancuronio y el atracurio) producen efectos cardiovasculares mediados por receptores autonómicos o de histamina (consúltese cuadro 27-3). La tubocurarina y, en menor medida, el atracurio pueden producir hipotensión como resultado de la liberación sistémica de histaminas, y con dosis más altas, puede ocurrir bloqueo ganglionar con tubocurarina. La premedicación con un compuesto antihistamínico atenúa la hipotensión inducida por tubocurarina. El pancuronio causa un aumento moderado de la frecuencia cardiaca y un aumento menor en el rendimiento de la frecuencia cardiaca, con poco o ningún cambio en la resistencia vascular sistémica. Aunque la taquicardia inducida por pancuronio se debe principalmente a una acción vagolítica, la liberación de norepinefrina de las terminaciones del nervio adrenérgico, y el bloqueo de la absorción neuronal de norepinefrina pueden ser mecanismos secundarios. Los bloqueadores neuromusculares que liberan histamina pueden producir broncoespasmo (p. ej., el atracurio), pero después de la inducción de anestesia general, la inserción del tubo endotraqueal es la causa más común de broncoespasmo.

La succinilcolina puede causar arritmias cardiacas, especialmente cuando se administra durante la anestesia con halotano. El medicamento estimula los colinoceptores autonómicos, incluidos los receptores nicotínicos en los ganglios simpático y parasimpático y los receptores muscarínicos en el corazón (p. ej., nodo sinusal). La administración de un fármaco anticolinérgico puede atenuar las respuestas inotrópicas y cronotrópicas negativas a la succinilcolina (p. ej., glicopirolato, atropina). Con grandes dosis de

CUADRO 27-3 Efectos de los bloqueadores neuromusculares en otros tejidos

Fármaco	Efecto en ganglios autónomos	Efecto en receptores cardiacos muscarínicos	Tendencia a causar liberación de histamina
Derivados de isoquinolina			
Atracurio	Ninguno	Ninguno	Leve
Cisatracurio	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tubocurarina	Bloqueo débil	Ninguno	Moderado
Derivados de esteroides			
Pancuronio	Ninguno	Bloqueo moderado	Ninguno
Rocuronio[1]	Ninguno	Leve	Ninguno
Vecuronio	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Otros agentes			
Gallamina	Ninguno	Bloqueo fuerte	Ninguno
Succinilcolina	Estimulación	Estimulación	Leve

[1] Se han reportado reacciones alérgicas.

succinilcolina, se pueden observar efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Por otro lado, la bradicardia se ha observado repetidamente cuando una segunda dosis de succinilcolina se administra menos de 5 minutos después de la dosis inicial. Esta bradicardia transitoria se puede evitar con tiopental, atropina y otros fármacos bloqueadores ganglionares, y tratamiento previo con una pequeña dosis de un relajante muscular no despolarizante (p. ej., rocuronio). Los efectos directos al miocardio, el aumento de la estimulación muscarínica y la estimulación ganglionar contribuyen a esta respuesta bradicárdica.

Otros efectos adversos de bloqueo despolarizado

A. Hipercalcemia

Los pacientes con quemaduras, daño nervioso o enfermedad neuromuscular, contusión cerebral y otros traumas pueden desarrollar proliferación de receptores de acetilcolina extrasinápticas. Durante la administración de succinilcolina, el potasio se libera de los músculos, probablemente debido a las fasciculaciones. Si la proliferación de receptores extrasinápticos es suficiente, se puede liberar bastante potasio lo que resulta en paro cardiaco. Se desconoce el tiempo exacto de proliferación del receptor; por tanto, es mejor evitar el uso de succinilcolina en estos casos.

B. Aumento de la presión intraocular

La administración de succinilcolina puede estar asociada con el inicio rápido de un aumento en la presión intraocular (<60 segundos), picos a los 2-4 minutos, y disminución después de 5 minutos. El mecanismo puede implicar contracción tónica de miofibrillas o dilatación transitoria de vasos sanguíneos oculares coroidales. A pesar del aumento en la presión intraocular, el uso de succinilcolina para operaciones oftalmológicas no está contraindicado a menos que la cámara anterior esté abierta ("ruptura del glóbulo") debido a un trauma.

C. Aumento de la presión intragástrica

En pacientes musculosos, las fasciculaciones asociadas con la succinilcolina pueden causar un aumento en la presión intragástrica de 5 a 40 cm H_2O, aumentando el riesgo de regurgitación y aspiración de los contenidos gástricos. Es más probable que esta complicación ocurra en pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico (p. ej., aquellos con diabetes), con lesión traumática (p. ej., un caso de emergencia), una disfunción esofágica y obesidad mórbida.

D. Dolor muscular

Las mialgias son una queja posoperatoria común de pacientes musculosos y aquellos que reciben grandes dosis (>1.5 mg/kg) de succinilcolina. La verdadera incidencia de mialgias relacionadas con las fasciculaciones musculares es difícil de establecer debido a factores de confusión, incluida la técnica anestésica, el tipo de cirugía y el posicionamiento durante la operación. Sin embargo, se ha informado que la incidencia de mialgias varía de menos de 1 a 20%. Eso ocurre con mayor frecuencia en pacientes ambulatorios que en pacientes encamados. Se cree que el dolor es secundario a las contracciones no sincronizadas de las fibras musculares adyacentes justo antes del inicio de la parálisis. Sin embargo, existe controversia sobre si la incidencia del dolor muscular después de la succinilcolina es en realidad más alta que con relajantes musculares no despolarizantes cuando se tienen en cuenta otros factores potencialmente confusos.

Interacciones con otros medicamentos

A. Anestésicos

Los anestésicos inhalados (volátiles) potencian el bloqueo neuromuscular producido por relajantes musculares no despolarizantes en dependencia de la dosis. De los anestésicos generales que han sido estudiados, los inhalados aumentan los efectos de relajantes musculares en el siguiente orden: el isoflurano (la mayoría); el sevoflurano, el desflurano, el halotano, y el óxido nitroso (el mínimo) (consúltese figura 27-8). Los factores más importantes que intervienen en esta interacción son los siguientes: 1) la depresión del sistema nervioso en sitios proximales a la unión neuromuscular (es decir, SNC); 2) el aumento del flujo sanguíneo muscular (p. ej., debido a la vasodilatación periférica producida por anestésicos volátiles), lo que permite al relajante muscular inyectado alcanzar una fracción mayor de la unión neuromuscular, y 3) la disminución de la sensibilidad de la membrana postsináptica a la despolarización.

Una rara interacción de succinilcolina con anestésicos volátiles deviene en **hipertermia maligna**, una condición causada por la liberación anormal de calcio de los depósitos en el músculo esquelético. Esta condición se trata con dantroleno y se analiza en el capítulo 16 "Medicamentos espasmolíticos y antiespasmódicos".

B. Antibióticos

Numerosos informes han descrito la intensificación del bloqueo neuromuscular por antibióticos (p. ej., los aminoglucósidos). Muchos de los antibióticos han demostrado causar una depresión en la liberación de acetilcolina provocada similar a la causada por la administración de magnesio. El mecanismo de este efecto presináptico parece ser un bloqueo de canales de calcio específico de tipo P en el terminal nervioso motor.

C. Anestésicos locales y fármacos antiarrítmicos

En pequeñas dosis, los anestésicos locales pueden reducir la potenciación postetánica mediante un efecto neural presináptico. En grandes dosis, los anestésicos locales pueden bloquear la transmisión neuromuscular. Con dosis más altas, los anestésicos locales bloquean las contracciones inducidas del músculo por la acetilcolina, como resultado del bloqueo de los canales del receptor nicotínico. Experimentalmente, se pueden demostrar efectos similares con fármacos antiarrítmicos bloqueadores del canal de sodio como la quinidina. Sin embargo, en las dosis utilizadas para las arritmias cardiacas, esta interacción tiene poca o ninguna importancia clínica. Las dosis más altas de bupivacaína se han asociado con arritmias cardiacas independientemente del relajante muscular utilizado.

D. Otros fármacos bloqueadores neuromusculares

El efecto despolarizante de la placa terminal de la succinilcolina puede antagonizarse mediante la administración de una pequeña dosis de un bloqueador no despolarizante. Para evitar las fasciculaciones asociadas con la administración de succinilcolina, se puede administrar una pequeña dosis no paralizante de un fármaco no despolarizante antes de la succinilcolina (p. ej., *d*-tubocurarina, 2 mg IV o pancuronio, 0.5 mg IV). Aunque esta dosis generalmente reduce las fasciculaciones y las mialgias posoperatorias, puede aumentar la cantidad de succinilcolina requerida para la relajación en 50-90% y puede producir una sensación de debilidad en los pacientes despiertos. Por tanto, la "precurarización" antes de la succinilcolina ya no se practica mucho.

Efectos de las enfermedades y el envejecimiento en la respuesta neuromuscular

Varias enfermedades pueden disminuir o aumentar el bloqueo neuromuscular producido por relajantes musculares no despolarizantes. La miastenia gravis aumenta el bloqueo neuromuscular producido por estos medicamentos. La edad avanzada se asocia con una duración prolongada de la acción de los relajantes no despolarizantes como resultado de la disminución de eliminación de los medicamentos por el hígado y los riñones. Como resultado, la dosis de bloqueadores neuromusculares debe reducirse en pacientes mayores (>70 años).

Por el contrario, los pacientes con quemaduras graves y aquellos con enfermedad de la motoneurona son resistentes a los relajantes musculares no despolarizantes. Esta desensibilización es probablemente causada por la proliferación de receptores extrasinápticos, que tiene como resultado un incremento de la dosis, requisito para que el relajante no despolarizante bloquee una cantidad suficiente de receptores.

Reversión de bloqueo neuromuscular no despolarizante

Los inhibidores de colinesterasa antagonizan eficazmente el bloqueo neuromuscular causado por fármacos no despolarizantes. Su farmacología general se discute en el capítulo 7. La **neostigmina** y **piridostigmina** antagonizan el bloqueo neuromuscular no despolarizante al aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la placa motora, principalmente por inhibición de la acetilcolinesterasa. En menor medida estos inhibidores de la colinesterasa también aumentan la liberación de este transmisor desde el terminal nervioso motor. Por el contrario, el **edrofonio** antagoniza el bloqueo neuromuscular puramente inhibiendo la actividad de la acetilcolinesterasa. El edrofonio tiene una acción más rápida, pero puede ser menos efectivo que la neostigmina en el revertimiento de los efectos de los bloqueadores no despolarizantes en presencia de un bloqueo neuromuscular profundo. Estas diferencias son importantes para determinar la recuperación del *bloqueo residual*, el bloqueo neuromuscular restante después de la finalización de la cirugía y el movimiento del paciente a la sala de recuperación. Un bloqueo residual insospechado puede provocar hipoventilación, lo que lleva a hipoxia e incluso a apnea, especialmente si los pacientes han recibido medicamentos depresores centrales en el periodo de recuperación temprana.

El **sugammadex** es un novedoso agente de reversión recientemente aprobado para la reversión rápida de los agentes bloqueadores neuromusculares esteroides rocuronio y vecuronio. Aunque ha estado en uso clínico en Europa desde 2008, su aprobación en Estados Unidos se retrasó por la preocupación de que pudiera causar reacciones de anafilaxis e hipersensibilidad. El sugammadex es una γ-ciclodextrina modificada (un anillo de estructura grande con 16 grupos polares de hidroxilo hacia adentro y ocho grupos polares de carboxilo que miran hacia afuera) que se une fuertemente al rocuronio en una proporción 1:1. Al unirse al plasma de rocuronio, el sugammadex disminuye la concentración de plasma libre y establece un gradiente de concentración para que el rocuronio que se disperse de la unión neuromuscular hacia la circulación, donde es rápidamente ligado al sugammadex.

Actualmente, se recomiendan tres rangos de dosis de sugammadex: 2 mg/kg para revertir el bloqueo neuromuscular superficial (la recuperación espontánea ha alcanzado la segunda contracción en la estimulación TOF), 4 mg/kg para revertir el bloqueo más profundo (conteo 1-2 postetánico y la falta de respuesta a la estimulación con TOF), y 16 mg/kg para inmediata reversión después de la administración de una dosis única de 1.2 mg/kg de rocuronio. En pacientes con función renal normal (definida como aclaramiento de creatinina [CrCl] >80 mL/min), el complejo sugammadex rocuronio generalmente se excreta inalterado en la orina en 24 horas. En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación urinaria completa puede tomar mucho más tiempo. La vida media plasmática del sugammadex en pacientes con insuficiencia renal aumenta significativamente a medida que se reduce el ClCr. En insuficiencia renal de leve a moderada (ClCr entre 30 y 80 mL/min), la vida media varía entre 4 y 6 horas. Esto aumenta dramáticamente en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr <30 mL/min), en quienes la semivida se extiende a 19 horas. La capacidad de diálisis del sugammadex es variable. Por tanto, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal severa.

El sugammadex está asociado con algunas reacciones adversas significativas. Muy importante, este fármaco puede causar anafilaxia, lo que ocurrió en 0.3% de los pacientes que recibieron dosis de 16 mg/kg en estudios de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) de Estados Unidos. Las reacciones de hipersensibilidad, como náuseas, prurito y urticaria son más comunes que la anafilaxia y también ocurren con más frecuencia en dosis más altas de sugammadex. Otras reacciones adversas significativas incluyen una marcada bradicardia que puede progresar a paro cardiaco y coagulopatía a los pocos minutos de la administración, con una elevación de aproximadamente 25% de los valores de tiempo normados internacionalmente de la tromboplastina parcial y de protrombina activada que pueden durar hasta 1 hora.

Debido a que el sugammadex se une a los agentes bloqueadores neuromusculares esteroideos rocuronio y vecuronio, no es sorprendente que también pueda bloquear otras drogas esteroides. Los dos fármacos más importantes de estas drogas son los anticonceptivos a base de progesterona y los medicamentos selectivos moduladores del receptor de estrógenos toremifeno. Cuando se administra sugammadex a una mujer que está tomando anticonceptivos hormonales que contienen progesterona, esta última puede estar limitada por el sugammadex y la eficacia del anticonceptivo se reduce si la mujer omite una o dos dosis. El fabricante recomienda que se use un anticonceptivo no hormonal alternativo por 7 días después de la administración del sugammadex. El medicamento también se une muy estrechamente al toremifeno, que puede usarse para tratar el cáncer de mama metastásico (consúltese capítulo 40). No sólo se reduce la eficacia del toremifeno, sino que puede resultar en desplazamiento del rocuronio desde el sugammadex, y ocurrir un bloqueo neuromuscular prolongado.

Usos de los fármacos bloqueadores neuromusculares

A. Relajación quirúrgica

Una de las aplicaciones más importantes de los bloqueadores neuromusculares es facilitar la cirugía intracavitaria, especialmente en procedimientos intraabdominales e intratorácicos.

B. Intubación endotraqueal

Al relajar los músculos faríngeo y laríngeo, los medicamentos bloqueadores neuromusculares facilitan la laringoscopia y la colocación del tubo endotraqueal. La colocación del tubo endotraqueal asegura una vía aérea adecuada y minimiza el riesgo de aspiración pulmonar durante la anestesia general.

C. Control de la ventilación

En pacientes críticamente enfermos que tienen insuficiencia ventilatoria de diversas causas (p. ej., broncoespasmo grave, neumonía, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias), puede ser necesario controlar la ventilación para proporcionar un intercambio de gases adecuado y prevenir la atelectasia. En la ICU, los fármacos de bloqueo neuromuscular se administran con frecuencia para reducir la resistencia de la pared torácica (es decir, mejorar la *compliance* torácica), disminuir la utilización de oxígeno y mejorar la sincronía del ventilador.

D. Tratamiento de convulsiones

Los fármacos de bloqueo neuromuscular (es decir, la succinilcolina) se usan ocasionalmente para atenuar las manifestaciones periféricas (motoras) de las convulsiones asociadas con estado epiléptico, la toxicidad por anestesia local o la terapia electroconvulsiva. Aunque este enfoque es efectivo para eliminar las manifestaciones musculares de las convulsiones, no tiene ningún efecto en los procesos centrales porque los fármacos de bloqueo neuromuscular no cruzan la barrera hematoencefálica.

FÁRMACOS ANTIESPASMÓDICOS Y ESPASMOLÍTICOS

Los relajantes musculares esqueléticos incluyen bloqueadores neuromusculares, espasmolíticos y antiespasmódicos. Los espasmolíticos y antiespasmódicos se utilizan para tratar dos afecciones: espasmos de afecciones musculoesqueléticas periféricas (antiespasmódicos) y las lesiones de espasticidad de la parte superior de la neurona motora (espasmolíticos).

La espasticidad se presenta como contracción involuntaria del músculo esquelético intermitente o sostenido, lo cual causa rigidez que interfiere con la movilidad y el habla. Se caracteriza por un aumento en los reflejos tónicos de estiramiento y espasmos de los músculos flexores (es decir, aumento de la tonicidad del músculo basal) junto con debilidad muscular. A menudo se asocia con la lesión espinal, la parálisis cerebral, la esclerosis múltiple y los accidentes cerebrovasculares. Los mecanismos subyacentes a la espasticidad clínica parecen implicar no sólo el arco reflejo del estiramiento en sí, sino también centros superiores en el SNC, con daño a las vías descendentes de la médula espinal lo que resulta en la hiperexcitabilidad de las neuronas motoras alfa en la médula. Los componentes esenciales involucrados en estos procesos se muestran en la figura 27-9. La terapia farmacológica puede mejorar algunos de los síntomas de espasticidad al modificar el estiramiento del arco reflejo o interfiriendo directamente con el músculo esquelético (es decir, acoplamiento de excitación y contracción).

Los medicamentos que modifican el arco reflejo pueden modular la excitación o la sinapsis inhibitorias (consúltese capítulo 21). Por tanto, para reducir el reflejo de estiramiento hiperactivo, es necesario reducir la actividad de las fibras Ia que excitan la neurona motora primaria o para mejorar la actividad de las neuronas internunciales inhibitorias. Estas estructuras se muestran con mayor detalle en la figura 27-10.

Una variedad de agentes farmacológicos descritos como depresores del arco reflejo "polisináptico" espinal (p. ej., los barbitúricos [fenobarbital] y los éteres de glicerol [mefenesina]) se han usado para tratar estas condiciones de exceso de tonicidad del músculo esquelético. Sin embargo, como se ilustra en la figura 27-10, la depresión inespecífica de las sinapsis involucradas en el reflejo de estiramiento podría reducir la inhibición de la actividad GABAérgica deseada, así como la transmisión excitatoria glutamatérgica. Los medicamentos actuales disponibles pueden proporcionar un alivio significativo de los espasmos musculares dolorosos, pero son menos efectivos para mejorar la función de manera significativa (p. ej., la movilidad y el regreso al trabajo).

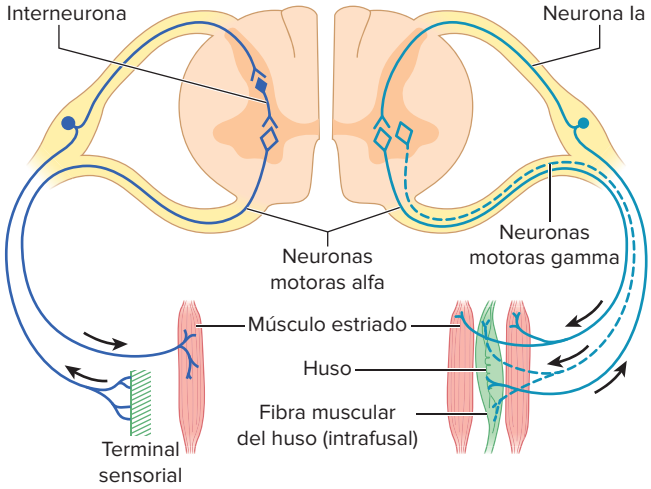


FIGURA 27-9 Esquema de las estructuras involucradas en el reflejo de estiramiento (mitad derecha) que muestra la inervación de la extrafusión (músculo estriado) de fibras por neuronas motoras alfa y de fibras intrafusales (dentro del eje muscular) por neuronas motoras gamma. La mitad izquierda del diagrama muestra un arco reflejo inhibitorio, que incluye una interneurona inhibidora intercalada. (Reproducida con permiso de Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th ed. McGraw-Hill; 2009. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Diazepam

Como se describe en el capítulo 22, las benzodiacepinas facilitan la acción de GABA en el SNC. El diazepam actúa en la sinapsis de $GABA_A$, y su acción para reducir la espasticidad está mediada, al menos en parte, en la médula espinal porque es de alguna manera efectiva en pacientes con transección medular. Aunque el diazepam puede usarse en pacientes con espasmos de casi cualquier origen (incluso trauma muscular local), también produce sedación en las dosis requeridas para reducir el tono muscular. La dosis inicial es de 4 mg/d, y se aumenta gradualmente a un máximo de 60 mg/d. Otras benzodiacepinas se han usado como espasmolíticos (p. ej., midazolam), pero la experiencia clínica con ellos es limitada.

El meprobamato y el carisoprodol son sedantes que han sido usados como relajantes musculares centrales, aunque evidencian pérdida de su eficacia sin sedación. El carisoprodol es un fármaco del grupo IV; se metaboliza a meprobamato, que también es un medicamento del grupo IV. La suspensión del carisoprodol y el meprobamato después de un uso extensivo provoca una abstinencia física, con ansiedad, temblores, espasmos musculares, insomnio y alucinaciones auditivas y visuales.

Baclofeno

El baclofeno (*p*-clorofenil GABA) fue diseñado para ser un medicamento oral agente GABAmimético activo y es un agonista en los re-

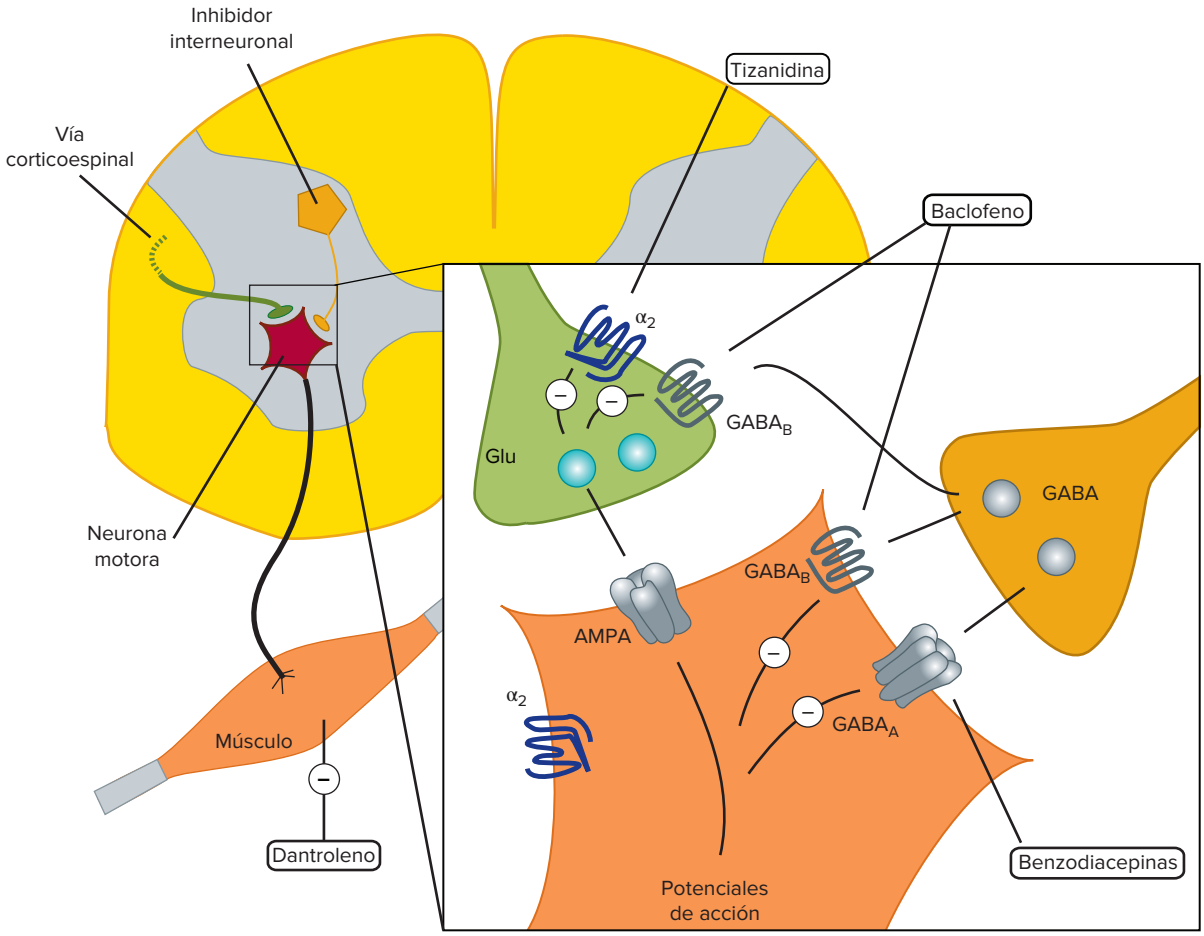
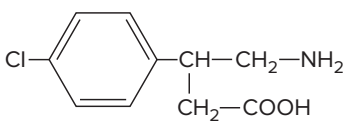


FIGURA 27-10 Sitios postulados de acción espasmolítica de la tizanidina (α_2), las benzodiacepinas ($GABA_A$) y el baclofeno ($GABA_B$) en la médula espinal. La tizanidina también puede tener un efecto inhibitorio postsináptico. El dantroleno actúa sobre el retículo sarcoplásmico en el músculo esquelético. Glu (*glutamatergic neuron*): neurona glutamatérgica.

ceptores $GABA_B$. La activación de estos receptores por baclofeno tiene como resultado la hiperpolarización mediante tres acciones distintas: 1) cierre de canales de calcio presinápticos, 2) aumento de conductancia K^+ postsináptica y 3) la inhibición de canales de entrada de calcio dendríticos. Mediante la liberación reducida de transmisores excitadores en el cerebro y la médula espinal, el baclofeno suprime la actividad de aferentes sensoriales, interneuronas espinales y neuronas motoras (véase figura 27-10). El baclofeno también puede reducir el dolor en pacientes con espasticidad, tal vez al inhibir la liberación de la sustancia P (neurocinina-1) en la médula espinal.



Baclofeno

El baclofeno es al menos tan efectivo como el diazepam y la tizanidina (abordada más adelante) para reducir la espasticidad y es menos sedativo que el diazepam. En general, el baclofeno no reduce la fuerza muscular tanto como el dantroleno. Se absorbe rápida y completamente después de la administración oral y tiene una semivida plasmática de 3-4 horas. La dosificación se inicia con 15 mg dos veces al día, se aumenta a 100 mg diarios según la tolerancia. Los estudios han confirmado que la administración de baclofeno por catéter intratecal puede controlar la espasticidad severa y el dolor muscular que no responde a la medicación por otras vías de administración. Debido a la escasa salida del baclofeno de la médula espinal, los síntomas periféricos son raros. Por tanto, pueden tolerarse concentraciones centrales más altas del medicamento. La tolerancia parcial al efecto del medicamento puede aparecer después de varios meses de terapia, pero puede superarse mediante ajustes de dosis mayores para mantener los efectos del beneficio. Esta tolerancia no fue confirmada en un estudio reciente y la disminución de la respuesta puede representar el mal funcionamiento no identificado del catéter. Aunque una gran desventaja de este enfoque terapéutico es la dificultad de mantener el catéter de administración de medicamentos en el espacio subaracnoideo, y correr el riesgo de contraer un síndrome de abstinencia agudo a partir de la interrupción del tratamiento, la terapia de baclofeno intratecal a largo plazo puede mejorar la calidad de vida de pacientes con trastornos de espasmos severos. Los efectos adversos de dosis altas de baclofeno incluyen somnolencia excesiva, depresión respiratoria y coma. Los pacientes pueden ser tolerantes al efecto sedativo con administración crónica. Se ha informado un aumento de la actividad convulsiva en pacientes epilépticos. La retirada del baclofeno debe hacerse muy lentamente.

El baclofeno debe usarse con precaución durante el embarazo; aunque no hay informes de que este fármaco cause directamente malformaciones fetales humanas, los estudios en animales que usan dosis altas muestran que provoca problemas de osificación esternal y onfalocele.

El baclofeno oral se ha estudiado en muchas otras afecciones médicas, incluidos pacientes con dolor lumbar intratable, síndrome del hombre rígido, neuralgia del trigémino, cefalea agrupada o en racimos, hipo intratable, tic nervioso, enfermedad por reflujo gastroesofágico y ansias de alcohol, nicotina y cocaína (véase capítulo 32).

TIZANIDINA

Como se señaló en el capítulo 11, los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos como la clonidina y otros compuestos de imidazolina tienen una variedad de efectos en el SNC que no se entienden completamente. Entre estos efectos está la capacidad de reducir el espasmo muscular. La tizanidina es un congénere de la clonidina que se ha estudiado por sus acciones espasmolíticas. Tiene efectos agonistas-α_2 significativos, pero reduce la espasticidad en modelos experimentales en dosis que causan menos efectos cardiovasculares que la clonidina o la dexmedetomidina. La tizanidina tiene aproximadamente entre una décima y una decimoquinta parte de los efectos de la clonidina sobre la disminución de la presión arterial. Estudios neurofisiológicos en animales y humanos sugieren que la tizanidina refuerza la inhibición presináptica y postsináptica en la médula. También inhibe la transmisión nociceptiva en el cuerno dorsal espinal. Se cree que las acciones de la tizanidina están mediadas a través de la restauración de la supresión inhibitoria del grupo II de las interneuronas espinales sin inducir ningún cambio en las propiedades musculares intrínsecas.

Los ensayos clínicos con tizanidina oral informan sobre su eficacia en el alivio espasmo muscular comparable al diazepam, el baclofeno y el dantroleno. La tizanidina produce una debilidad muscular mucho menor, pero produce un espectro diferente de efectos adversos, incluyendo somnolencia, hipotensión, mareos, boca seca, astenia y hepatotoxicidad. La somnolencia puede controlarse tomando el fármaco por la noche. La tizanidina muestra una farmacocinética lineal y sus requisitos de dosificación varían considerablemente entre los pacientes. El tratamiento se inicia con 2 mg cada 6-8 horas y puede aumentar hasta un máximo de 36 mg/d. La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal. El fármaco está involucrado en interacciones medicamentosas; los niveles de plasma aumentan en respuesta a la inhibición de CYP1A2. A la inversa, la tizanidina induce la actividad CYP11A1, que es responsable de convertir el colesterol en pregnenolona. Además de su efectividad en condiciones espásticas, la tizanidina también parece ser efectiva para el tratamiento de la migraña crónica.

OTROS MEDICAMENTOS ESPASMOLÍTICOS DE ACCIÓN CENTRAL

La **gabapentina** es un medicamento antiepiléptico (consúltese capítulo 24) a tener en cuenta como agente espasmolítico a partir de estudios que involucran a pacientes con esclerosis múltiple. El grupo de **pregabalina** es un análogo más reciente de la gabapentina que también puede ser útil para aliviar trastornos dolorosos que involucran a algún componente de espasmo muscular. Asimismo, se ha descubierto, en estudios preliminares, la eficacia de la **progabida** y la **glicina** para reducir la espasticidad. La progabida es un agonista de $GABA_A$ y $GABA_B$ y tiene metabolitos activos, incluido el mismo GABA. La **glicina** es otro neurotransmisor inhibidor de aminoácidos (véase capítulo 21) que parece poseer actividad farmacológica cuando se administra por vía oral y pasa fácilmente la barrera hematoencefálica. La **idrocilamida** y el **riluzol** son medicamentos más recientes en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) que parece tener efectos espasmódicos, posiblemente a través de la inhibición de la transmisión glutamatérgica en el SNC.

TOXINA BOTULÍNICA

El uso terapéutico de la toxina botulínica (NTBo, *botulinum toxin*) con propósitos oftálmicos y para el espasmo muscular local se mencionó en el capítulo 6. Esta neurotoxina produce quimiodenervación y parálisis local cuando se inyecta en un músculo. Siete toxinas inmunológicamente distintas comparten subunidades homólogas. El polipéptido monocatenario BoNT tiene poca actividad hasta que se divide en una cadena pesada (100 kDa) y una cadena ligera (50 kDa). La cadena ligera, una proteasa dependiente de zinc, previene la liberación de acetilcolina al interferir con la fusión de vesículas, a través de escisión proteolítica SNAP*-25 (BoNT-A, BoNT-E) o sinaptobrevina-2 (BoNT-B, BoNT-D, BoNT-F). Las inyecciones faciales locales de toxina botulínica son muy utilizadas para el tratamiento a corto plazo (1-3 meses de tratamiento) de arrugas asociadas con el envejecimiento alrededor de los ojos y la boca. La inyección de toxina botulínica local también se ha convertido en un tratamiento útil en trastornos espásticos generalizados (p. ej., parálisis cerebral). Hasta la fecha, más estudios clínicos han involucrado la administración en una o dos extremidades, y los beneficios parecen persistir durante semanas o varios meses después de un solo tratamiento. La BoNT ha reemplazado virtualmente a medicamentos anticolinérgicos utilizados en el tratamiento de la distonía. Más recientemente, la FDA aprobó el medicamento para el tratamiento de la incontinencia debido a vejiga hiperactiva y para la migraña crónica. La mayoría de los estudios han utilizado varias formulaciones de BoNT tipo A, pero también está disponible el tipo B.

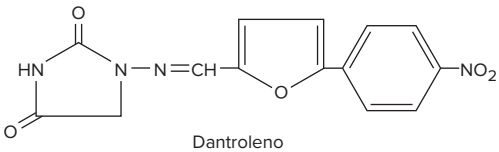
Los efectos adversos incluyen infecciones del tracto respiratorio, debilidad muscular, incontinencia urinaria, caídas, fiebre y dolor. Mientras la inmunogenicidad es actualmente mucho menos preocupante que en el pasado, los expertos aún recomiendan que no se administren inyecciones con más frecuencia que cada 3 meses. Están en marcha los estudios para determinar la seguridad de una administración más frecuente. Además de complicaciones eventuales, una gran limitación del tratamiento con BoNT es su alto costo. Se espera que futuras investigaciones que desarrollan otros serotipos como BoNT-C y BoNT-F obtengan nuevos agentes que puedan proporcionar quimiodenervación con beneficios a largo plazo y a menor costo.

DANTROLENO

El dantroleno es un derivado de la hidantoína relacionado con la fenitoína que tiene un mecanismo único de actividad espasmolítica. En contraste con medicamentos de acción central, el dantroleno reduce la fuerza del músculo esquelético al interferir con el acoplamiento de excitación-contracción en las fibras musculares. La respuesta contráctil normal implica la liberación de calcio de sus

* SNAP (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment Protein*): Proteína de fijación del factor sensible a *N*-etilmaleimida soluble.

reservas en el retículo sarcoplásmico (véanse figuras 13-1 y 27-10). Este calcio activador provoca la interacción generadora de tensión de actina con miosina. El calcio se libera desde el retículo sarcoplásmico a través de un canal de calcio, llamado **canal de receptor de rianodina** (**RyR,** *ryanodine receptor*) porque la planta de la rianodina alcaloide se combina con un receptor en el canal de proteína. En el caso del canal de músculo esquelético RyR1, la rianodina facilita la configuración abierta.



Dantroleno

El dantroleno interfiere en la liberación de calcio activador a través de este canal de calcio del retículo sarcoplásmico mediante la unión al RyR1 y bloqueando la apertura del canal. Las unidades motoras que se contraen rápidamente son más sensibles a los efectos del medicamento que las unidades de respuesta más lenta. El músculo cardiaco y el músculo liso están mínimamente deprimidos porque la liberación de calcio de su retículo sarcoplásmico involucra un canal RyR diferente (RyR2).

El tratamiento con dantroleno por lo general se inicia con 25 mg diarios como dosis única, y se aumenta a un máximo de 100 mg cuatro veces al día según la tolerancia. Sólo se absorbe alrededor de un tercio de la dosis oral de dantroleno y la semivida de eliminación del medicamento es aproximadamente de 8 horas. Los principales efectos adversos son debilidad muscular generalizada, sedación y, en ocasiones, hepatitis.

Una aplicación especial de dantroleno está en el tratamiento de la **hipertermia maligna**, un trastorno hereditario raro que puede ser desencadenado por varios estímulos, incluidos los anestésicos generales (p. ej., anestésicos volátiles) y fármacos bloqueadores (p. ej., succinilcolina; véase capítulo 16). Los pacientes en riesgo de esta condición tienen una alteración hereditaria de Ca^{2+} inducido por Ca^{2+} liberado a través del canal RyR1 o deterioro en la capacidad del retículo del sarcoplasma para retener calcio a través del transportador Ca^{2+} (obsérvese figura 27-10). Se han identificado varias mutaciones asociadas con este riesgo. Después de la administración de uno de los agentes desencadenantes, hay una liberación repentina y prolongada de calcio, con contracción muscular, producción de ácido láctico y aumento de la temperatura del cuerpo. El tratamiento oportuno es esencial para controlar la acidosis y la temperatura corporal y para reducir la liberación de calcio. Lo último se logra mediante la administración de dantroleno intravenoso, que comienza con una dosis de 1 mg/kg IV, y se repite según sea necesario a una dosis máxima de 10 mg/kg.

LOS ANTIESPASMÓDICOS: MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR EL ESPASMO MUSCULAR LOCAL AGUDO

Para el alivio del espasmo muscular agudo causado por el trauma de tejido o tensiones musculares se recomiendan gran cantidad de fármacos centralmente activos menos estudiados (p. ej., **carisoprodol**, **clorfenesina**, **clorzoxazona**, **ciclobenzaprina**, **metaxalona**, **metocarbamol** y **orfenadrina**. Se ha sugerido que estos fármacos actúan principalmente a nivel del tallo cerebral. La ciclobenzaprina se considera el prototipo del grupo. Está relacionada estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos y produce efectos secundarios antimuscarínicos. Este fármaco es ineficaz en el tratamiento del espasmo muscular debido a parálisis cerebral o lesión de la médula espinal. Como resultado de sus fuertes acciones antimuscarínicas, la ciclobenzaprina puede causar una sedación significativa, así como confusión y alucinaciones visuales transitorias. Su dosificación para espasmo muscular agudo relacionado con lesión es 20-40 mg/d por vía oral en dosis divididas. Esta clase de medicamentos trae consigo riesgos de eventos adversos y abuso potencial significativos.

RESUMEN Relajantes musculares esqueléticos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
AGENTE BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR DESPOLARIZANTE				
• Succinilcolina	Receptores agonistas de acetilcolina (ACh) nicotínico, especialmente en uniones neuromusculares • despolariza • puede estimular los receptores ganglionares nicotínicos ACh y cardiomuscarínicos ACh	La despolarización inicial causa contracciones transitorias, seguidas de parálisis flácida prolongada • a la despolarización le sigue luego la repolarización que también está acompañada de parálisis	Colocación del tubo endotraqueal al comienzo del procedimiento anestésico • raramente, controla contracciones musculares en estado epiléptico	Metabolismo rápido por colinesterasa plasmática • duración normal ~5 min • *Toxicidad:* arritmias • hipercalcemia • aumento transitorio de la presión intraabdominal, intraocular • dolor muscular posoperatorio
AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES				
• *d*-tubocurarina	Antagonista competitivo en receptores nACh, especialmente en uniones neuromusculares	Evita la despolarización por ACh, causa parálisis flácida • puede causar liberación de histaminas con hipotensión • bloqueo débil de receptores ACh muscarínicos cardiacos	Relajación prolongada para procedimientos quirúrgicos • reemplazada por nuevos agentes no despolarizantes	Excreción renal • duración, ~40-60 min • *Toxicidad:* liberación de histamina • hipotensión • apnea prolongada

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
• Cisatracurio	Similar a la tubocurarina	Similar a la tubocurarina, pero carece de liberación de histamina y efectos antimuscarínicos	Relajación prolongada para procedimientos quirúrgicos • relajación de músculos respiratorios para facilitar ventilación mecánica en unidad de cuidados intensivos	No depende de función renal o hepática • duración ~25-45 min • *Toxicidad:* apnea prolongada pero menos tóxico que el atracurio
• Rocuronio	Similar al cisatracurio	Similar al cisatracurio pero con leve efecto antimuscarínico	Como el cisatracurio • útil en pacientes con insuficiencia renal	Metabolismo hepático • duración ~20-35 min • *Toxicidad:* similar al cisatracurio
• *Vecuronio: duración intermedia; metabolizado en hígado*				
MEDICAMENTOS ESPASMOLÍTICOS QUE ACTÚAN CENTRALMENTE				
• Baclofeno	Agonista $GABA_B$, facilita inhibición neuronas motoras espinales	Inhibición motora pre y postsináptica	Espasticidad severa debido a parálisis cerebral, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular	Oral, intratecal • *Toxicidad:* sedación, debilidad; rebote de espasticidad al retirarse bruscamente
• Diazepam	Facilita la transmisión GABAérgica en el SNC (véase capítulo 22)	Aumenta la inhibición interneuronal de aferentes motores primarios en médula espinal • sedación central	Espasmo crónico debido a parálisis cerebral, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal • espasmo agudo debido a lesión muscular	Metabolismo hepático • duración ~12-24 h • *Toxicidad:* véase el capítulo 22
• Tizanidina	Agonista α_2-adrenoceptor en la médula espinal	Inhibición de reflejo motor presináptico y postsináptico	Espasmo debido a esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, esclerosis miotrófica lateral	Oral • eliminación renal y hepática • duración 3-6 h • *Toxicidad:* debilidad, sedación, hipotensión, hepatotoxicidad (rara), rebote de hipertensión abrupta
MEDICAMENTOS ANTIESPASMÓDICOS QUE ACTÚAN CENTRALMENTE				
• Ciclobenzaprina	Inhibición del arco reflejo muscular en la médula espinal, pobremente entendido	Reducción de reflejos musculares hiperactivos • efectos antimuscarínicos	Espasmo agudo debido a lesión muscular • inflamación	Metabolismo hepático • duración, ~4-6 h • *Toxicidad:* fuertes efectos antimuscarínicos
• *Clorfenosina, metocarbamol u orfenadrina, otros: como la ciclobenzaprina con diversos grados de efecto antimuscarínico. Efecto secundario de clase: fuerte depresión del sistema nervioso central; nótese que el carisoprodol es un medicamento del grupo IV*				
RELAJANTES MUSCULARES DE ACCIÓN DIRECTA				
• Dantroleno	Bloquea canales de liberación de RyR1 Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético	Reduce la interacción con actina-miosina • debilita contracciones del músculo esquelético	IV: hipertermia maligna • oral: espasmo debido a parálisis cerebral, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple	IV, oral • duración 4-6 h • *Toxicidad:* debilidad muscular • recuadro negro de advertencia de hepatotoxicidad
• La toxina botulínica	Inhibe la exocitosis sináptica a través del recorte de la proteína de fusión vesicular en el terminal nervioso presináptico	Parálisis flácida	Espasmo de las extremidades superiores e inferiores debido a parálisis cerebral, esclerosis múltiple; distonía cervical, vejiga hiperactiva, migraña, hiperhidrosis	Inyección directa en el músculo • duración 2-3 meses • *Toxicidad:* debilidad muscular, caídas

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
FÁRMACOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR	
Atracurio	Genérico
Cisatracurio	Genérico, Nimbex
Pancuronio	Genérico
Rocuronio	Genérico, Zemuron
Succinilcolina	Genérico, Anectina, Quelicina
Tubocurarina	Genérico
Vecuronio	Genérico, Norcuron
AGENTES DE REVERSIÓN	
Edrofonio	Genérico
Neostigmina	Genérico
Sugammadex	Bridion
ESPASMOLÍTICOS, ANTIESPASMÓDICOS	
Baclofeno	Genérico, Lioresal, Gablofen
Carisoprodol	Genérico, Soma, Vanadom
Ciclobenzaprina	Genérico, Amrix, Fexmid, Flexeril
Clorzoxazona	Genérico
Dantroleno	Genérico, Dantrium, Revonto
Diazepam	Genérico, Valium, Diastat
Gabapentina	Genérico, Neurontina, Gabarona
Nota: Este medicamento está etiquetado para su uso sólo en epilepsia y neuralgia posherpética.	
Metaxalona	Genérico, Skelaxin
Metocarbamol	Genérico, Robaxi
Orfenadrina	Genérico, Norflex, otros
Riluzol	Genérico, Rilutek
Nota: Este medicamento está etiquetado sólo para su uso en la esclerosis lateral amiotrófica.	
Tizanidina	Genérico, Zanaflex
Toxina botulínica tipo A	Botox, Dysport, Xeomin
Toxina botulínica tipo B	Myobloc

REFERENCIAS

Bloqueadores neuromusculares

Belmont MR, *et al*. Clinical pharmacology of GW280430A in humans. *Anesthesiology* 2004;100:768.

Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010;111:129.

De Boer HD, *et al*. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology* 2007;107:239.

Gibb AJ, Marshall IG. Pre- and postjunctional effects of tubocurarine and other nicotinic antagonists during repetitive stimulation in the rat. *J Physiol* 1984;351:275.

Hemmerling TM, Russo G, Bracco D. Neuromuscular blockade in cardiac surgery: An update for clinicians. *Ann Card Anaesth* 2008;11:80.

Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007;99:132.

Kampe S, *et al*. Muscle relaxants. *Best Prac Res Clin Anesthesiol* 2003;17:137.

Lee C. Structure, conformation, and action of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 2001;87:755.

Lee C, *et al*. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. *Anesthesiology* 2009;110:1020.

Lien CA, *et al*. Fumarates: Unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. *J Crit Care* 2009;24:50.

Llauradó S, *et al*. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology* 2012;117:93.

Mace SE. Challenges and advances in intubation: Rapid sequence intubation. *Emerg Med Clin North Am* 2008;26:1043.

Marshall CG, Ogden DC, Colquhoun D. The actions of suxamethonium (succinyldicholine) as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. *J Physiol* (Lond) 1990;428:155.

Martyn JA. Neuromuscular physiology and pharmacology. En: Miller RD (ed.). *Anesthesia*. 7th ed. Churchill Livingstone; 2010.

Meakin GH. Recent advances in myorelaxant therapy. *Paed Anaesthesia* 2001;11:523.

Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010;111:120.

Naguib M. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575.

Naguib M, Brull SJ. Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:483.

Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: A meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007;98:302.

Naguib M, *et al*. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;96:202.

Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ. Sugammadex: A novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy* 2007;27:1181.

Pavlin JD, Kent CD. Recovery after ambulatory anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:729.

Puhringer FK, *et al*. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188.

Sacan O, Klein K, White PF. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007;104:569.

Savarese JJ, *et al*. Preclinical pharmacology of GW280430A (AV430A) in the rhesus monkey and in the cat: A comparison with mivacurium. *Anesthesiology* 2004;100:835.

Sine SM. End-plate acetylcholine receptor: Structure, mechanism, pharmacology, and disease. *Physiol Rev* 2012;92:1189.

Staals LM, *et al*. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: A pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010;104:31.

Sugammadex: BRIDION (sugammadex) Injection, for intravenous use initial U.S. Approval: 2015. [Internet]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022225lbl.pdf.

Sunaga H, *et al*. Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. *Anesthesiology* 2010;112:892.

Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. En: Miller RD (ed.). *Anesthesia*. 5th ed. Churchill Livingstone; 2000.

Espasmolíticos

Caron E, Morgan R, Wheless JW. An unusual cause of flaccid paralysis and coma: Baclofen overdose. *J Child Neurol* 2014;29:555.

Corcia P, Meininger V. Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs* 2008;68:1037.

Cutter NC, *et al*. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: A placebocontrolled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:164.

Draulans N, *et al*. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis and spinal cord injury: Complications and long-term dosage evolution. *Clin Rehabil* 2013;27:1137.

Frydrych V, Oderda G. Skeletal muscle relaxants drug class review: University of Utah College of Pharmacy. Final Report 2016. [Internet]. Disponible en: https://www.medicaid.utah.gov/pharmacy/.

Gracies JM, Singer BJ, Dunne JW. The role of botulinum toxin injections in the management of muscle overactivity of the lower limb. *Disabil Rehabil* 2007;29:1789.

Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: A metaanalysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther* 1998;15:241.

Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord* 2013;28:1001.

Kheder A, Nair KPS. Spasticity: Pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol* 2012;12:289.

Krause T, *et al*. Dantrolene—A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364.

Lopez JR, *et al*. Effects of dantrolene on myoplasmic free [Ca^{2+}] measured in vivo in patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1992;76:711.

Lovell BV, Marmura MJ. New therapeutic developments in chronic migraine. *Curr Opin Neurol* 2010;23:254.

Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2209.

Mast N, Linger M, Pikuleva IA. Inhibition and stimulation of activity of purified recombinant CYP11A1 by therapeutic agents. *Mol Cell Endocrinol* 2013;371:100.

Mirbagheri MM, Chen D, Rymer WZ. Quantification of the effects of an alpha-2 adrenergic agonist on reflex properties in spinal cord injury using a system identification technique. *J Neuroeng Rehabil* 2010;7:29.

Neuvonen PJ. Towards safer and more predictable drug treatment—Reflections from studies of the First BCPT Prize awardee. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110:207.

Nolan KW, Cole LL, Liptak GS. Use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2006;86:573.

Reeves RR, Burke RS. Carisoprodol: Abuse potential and withdrawal syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* 2010;3:33.

Ronan S, Gold JT. Nonoperative management of spasticity in children. *Childs Nerv Syst* 2007;23:943.

Ross JC, *et al.* Acute intrathecal baclofen withdrawal: A brief review of treatment options. *Neurocrit Care* 2011;14:103.

Vakhapova V, Auriel E, Karni A. Nightly sublingual tizanidine HCl in multiple sclerosis: Clinical efficacy and safety. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33:151.

Verrotti A, *et al*. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006;34:1.

Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm* 2008;115:607.

Zanaflex Capsules™. Package insert. Prescribing information. Acorda Therapeutics, 2006.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Debido al trauma y al dolor asociado, se supone que el vaciado gástrico se retrasará significativamente. Para evitar una posible aspiración en el momento de la intubación, se debe usar un relajante muscular de acción rápida para que la vía aérea pueda asegurarse con un tubo endotraqueal. Por lo general, la succinilcolina es el agente de elección en este caso; sin embargo, el paciente tiene ruptura (abierta) de su glóbulo. La succinilcolina está contraindicada en pacientes con ruptura de glóbulo porque esto aumenta la presión intraocular y puede traer como resultado extrusión acuosa o de humor vítreo. Por tanto, debe realizarse una intubación de secuencia rápida con dosis altas (hasta 1.2 mg/kg) de rocuronio, un relajante muscular no despolarizante. En esta dosis el rocuronio tiene un inicio muy rápido que se acerca, pero no es exactamente igual a la succinilcolina.

En el resumen del caso, usted es incapaz de intubar al paciente y puede ser incapaz de ventilarlo con mascarilla. En esta situación, se indica el uso del agente de inversión sugammadex. Como se acaba de administrar una gran dosis de rocuronio, debe administrarse rápidamente una dosis de 16 mg/kg de sugammadex y revertir por completo los efectos del agente de bloqueo neuromuscular para permitir el retorno de la ventilación espontánea. Para proceder con la cirugía, otra técnica (como la intubación con fibra óptica) podría ser usada para asegurar la vía aérea.

CAPÍTULO

28

Manejo farmacológico del parkinsonismo y otros trastornos del movimiento

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP

CASO DE ESTUDIO

Un banquero jubilado de 76 años se queja de caminar arrastrando los pies con caídas ocasionales durante el pasado año. Ha desarrollado una postura encorvada, arrastra la pierna izquierda al caminar y no está firme al girar. Sigue siendo independiente en todas las actividades de la vida diaria, pero se ha vuelto más olvidadizo y de vez en cuando ve a su padre muerto hace mucho tiempo en su habitación. El examen revela hipomimia, hipofonía, un ligero temblor en reposo de la mano derecha y el mentón, rigidez leve y problemas de movimientos rápidos alternos en todas las extremidades. Los exámenes neurológicos y generales son normales. ¿Cuál es el probable diagnóstico y pronóstico?

El paciente se inicia con un agonista de la dopamina y la dosis se acumula de manera gradual hasta el rango terapéutico ¿Fue ésta una buena elección de medicamento?

Seis meses después, el paciente y su esposa regresan para el seguimiento. Ahora se hace evidente que se está quedando dormido en momentos inapropiados, como durante la cena y, cuando está despierto, pasa la mayor parte del tiempo arreglando y reorganizando los cubiertos de la mesa o recogiendo su ropa. ¿A qué se debe su condición y cómo se debe manejar? ¿Recomendaría un tratamiento quirúrgico?

Se reconocen varios tipos de movimientos anormales. El **temblor** consiste en un movimiento oscilatorio rítmico alrededor de una articulación y se caracteriza mejor por su relación con la actividad. El temblor en reposo es característico del parkinsonismo, cuando a menudo se asocia con rigidez y un deterioro de la actividad voluntaria. El temblor puede ocurrir durante el mantenimiento de la postura sostenida (temblor postural) o durante el movimiento (temblor de intención). Un temblor postural notorio es la característica cardinal del temblor benigno esencial o familiar. El temblor intencional ocurre en pacientes con una lesión del tallo encefálico o el cerebelo, en especial cuando está involucrado el pedúnculo superior del cerebelo, también puede ocurrir como una manifestación de toxicidad por el alcohol u otras ciertas drogas.

La **corea** consiste en tirones musculares irregulares, impredecibles e involuntarios que ocurren en diferentes partes del cuerpo y afectan la actividad voluntaria. En algunos casos, los músculos proximales de las extremidades son los más severamente afectados, y debido a que los movimientos anormales son en particular violentos, el término *ballismus* se ha usado para describirlos. La corea puede ser hereditaria o adquirida y puede ocurrir como una complicación de varios trastornos médicos generales y de la terapia con ciertos medicamentos.

Los movimientos anormales pueden ser lentos y retorcerse en el carácter (**atetosis**) y, en algunos casos, son tan sostenidos que se les considera más adecuados como posturas anormales (**distonía**). La atetosis o distonía puede ocurrir con daño cerebral perinatal, con lesiones cerebrales focales o generalizadas, como una complicación aguda de ciertos medicamentos, como un acompañamiento de diversos trastornos neurológicos, o como un fenómeno hereditario aislado de causa incierta, conocida como distonía de torsión idiopática o distonía musculosa deformante. Se han informado varios *locus* genéticos según la edad de inicio, el modo de herencia y la respuesta a la terapia dopaminérgica. La base fisiológica es incierta, y el tratamiento es insatisfactorio. Los pacientes con distonía por lo común tienen complicaciones psiquiátricas, como la depresión, que afectan la calidad de vida. Éstos pueden ser secundarios a la distonía o una manifestación no motora del trastorno subyacente.

Los **tics** son movimientos anormales coordinados repentinos que tienden a ocurrir de manera repetitiva, en particular en la cara y la cabeza, especialmente en los niños, y pueden ser suprimidos de manera voluntaria por periodos cortos. Los tics comunes incluyen olfateo repetitivo o encogimiento de hombros. Los tics pueden ser solos o múltiples y transitorios o crónicos. El síndrome de Gilles

de la Tourette se caracteriza por tics múltiples crónicos; su manejo farmacológico se discute al final de este capítulo.

Muchos de los trastornos del movimiento se han atribuido a alteraciones de los ganglios basales. El circuito básico de los ganglios basales involucra tres bucles neuronales interactuantes que incluyen la corteza y el tálamo, así como también los ganglios basales (figura 28-1). Sin embargo, la función precisa de estas estructuras anatómicas aún no se comprende completamente, y no es posible relacionar los síntomas individuales con la participación en sitios específicos.

PARKINSONISMO

El parkinsonismo se caracteriza por una combinación de rigidez, bradicinesia, temblor e inestabilidad postural que puede ocurrir por varias razones, pero generalmente es idiopática (enfermedad de Parkinson o parálisis agitante). La bradicinesia debe estar presente antes de que se realice un diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Las características distónicas focales pueden estar presentes. La declinación cognitiva ocurre en muchos pacientes a medida que avanza la enfermedad. Otros síntomas no motores incluyen trastornos afectivos (ansiedad o depresión); confusión, deterioro cognitivo o cambios de personalidad; apatía; fatiga; anomalías de la función autonómica (p. ej., disfunción del esfínter o sexual, disfagia y ahogo, anomalías del sudor, sialorrea o alteraciones de la regulación de la presión arterial); trastornos del sueño y sensoriales, o dolor. La enfermedad es incurable, por lo general es progresiva y conduce a un aumento de la discapacidad con el tiempo, pero el tratamiento farmacológico puede aliviar los síntomas motores y mejorar la calidad de vida durante muchos años.

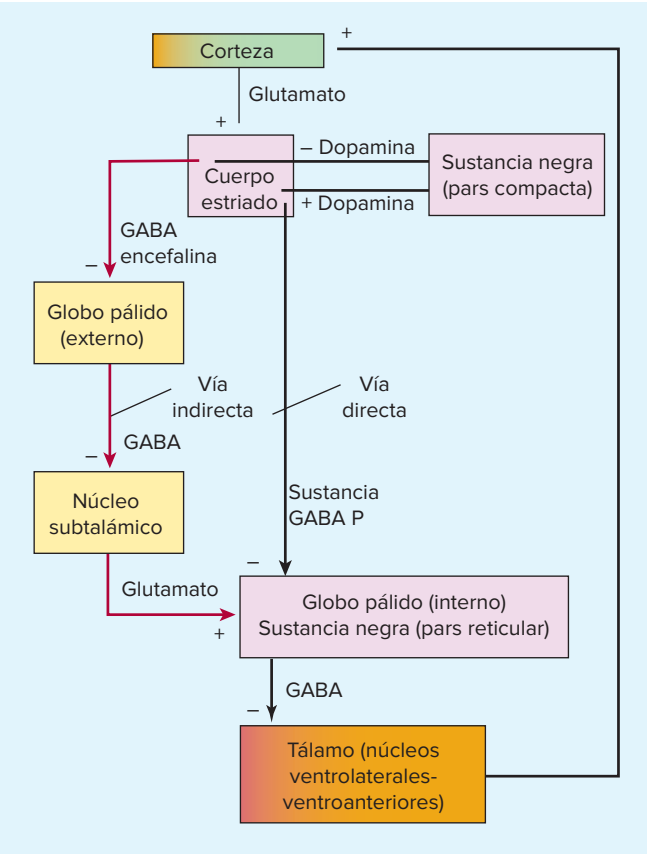


FIGURA 28-1 Circuito funcional entre la corteza, los ganglios basales y el tálamo. Los principales neurotransmisores son indicados. En la enfermedad de Parkinson hay una degeneración de la parte compacta de la sustancia negra, que conduce a una hiperactividad en la vía indirecta (roja) y a una mayor actividad glutamatérgica por parte del núcleo subtalámico.

Patogénesis

La patogénesis del parkinsonismo parece relacionarse con una combinación de problemas de la degradación de proteínas, acumulación y agregación de proteínas intracelulares, estrés oxidativo, daño mitocondrial, cascadas inflamatorias y apoptosis. Los estudios en gemelos sugieren que los factores genéticos son importantes, en especial cuando la enfermedad ocurre en pacientes menores de 50 años. Las anomalías genéticas reconocidas representan 10-15% de los casos. Las mutaciones del gen de la sinucleína α en 4q21 o la duplicación y triplicación del gen de la sinucleína normal están asociadas con la enfermedad de Parkinson, que se reconoce ahora ampliamente como una *sinucleinopatía*. Las mutaciones del gen de la cinasa 2 repetida rica en leucina (*LRRK2, leucine-rich repeat kinase 2*) en 12cen y el gen *UCHL1* también pueden causar parkinsonismo autosómico dominante. Las mutaciones en el gen *parkina* (6q25.2-q27) provocan parkinsonismo familiar temprano autosómico recesivo, parkinsonismo familiar o juvenil esporádico. Varios otros genes o regiones cromosómicas se han asociado con formas familiares de la enfermedad. Las toxinas ambientales o endógenas también pueden ser importantes en la etiología de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos revelan que el tabaquismo, el café, el uso de antiinflamatorios y los altos niveles séricos de ácido úrico son protectores, mientras que la incidencia de la enfermedad aumenta en quienes trabajan en la docencia, la atención médica o la agricultura, y en aquellos con exposición al plomo o manganeso o con deficiencia de vitamina D.

El hallazgo de cuerpos de Lewy (cuerpos de inclusión intracelular que contienen α-sinucleína) en células dopaminérgicas fetales trasplantadas en el cerebro de pacientes parkinsonianos, hace algunos años ha proporcionado cierto apoyo para las sugerencias de que la enfermedad de Parkinson puede representar una enfermedad por priones.

La tinción para α-sinucleína ha revelado que la patología está más extendida de lo previamente reconocido, desarrollándose en un inicio en el núcleo olfatorio y tronco cerebral inferior (etapa 1 de la escala de Braak), luego el tronco cerebral superior (etapa 2), la sustancia negra (etapa 3), el mesocortex y el tálamo (etapa 4), y al final la neocorteza completa (etapa 5). Las características motoras de la enfermedad de Parkinson se desarrollan en la etapa 3 en la escala de Braak.

La concentración normalmente alta de la dopamina en los ganglios basales del cerebro se reduce en el parkinsonismo, y los intentos farmacológicos para restaurar la actividad dopaminérgica con la levodopa y los agonistas dopaminérgicos alivian muchas de las características motoras del trastorno. Un enfoque alternativo pero complementario ha sido restablecer el equilibrio normal de las influencias colinérgicas y dopaminérgicas en los ganglios basales con fármacos antimuscarínicos. La base fisiopatológica de estas terapias es que en el parkinsonismo idiopático hay una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra que por lo normal inhiben la producción de células GABAérgicas en el cuerpo estriado (figura 28-2). Los fármacos que inducen síndromes parkinsonianos son antagonistas del receptor de la dopamina (p. ej., agentes antip-

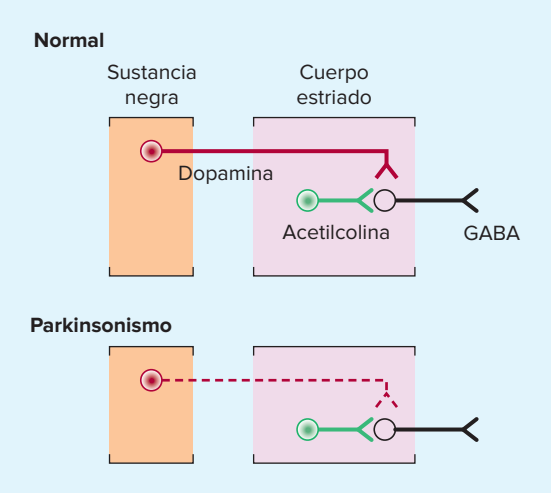


FIGURA 28-2 Representación esquemática de la secuencia de neuronas involucradas en el parkinsonismo. **Arriba:** las neuronas dopaminérgicas (rojas) que se originan en la sustancia negra por lo normal inhiben la salida GABAérgica del cuerpo estriado, mientras que las neuronas colinérgicas (verdes) ejercen un efecto excitador. **Abajo:** en el parkinsonismo hay una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas (discontinuas, rojas).

sicóticos, véase capítulo 29) o conducen a la destrucción de las neuronas nigroestriatales dopaminérgicas (p. ej., *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*]; véase a continuación). Otros neurotransmisores, como la norepinefrina, también se agotan en el cerebro en el parkinsonismo, pero estas deficiencias son de relevancia clínica incierta.

LEVODOPA

La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica y, si se administra en la circulación periférica, no tiene efecto terapéutico en el parkinsonismo. Sin embargo, (–)-3-(3,4 dihidroxifenil)-L-alanina (levodopa), el precursor metabólico inmediato de la dopamina, sí ingresa al cerebro (a través de un transportador de L-aminoácidos, LAT, *L-amino acid transporter*), donde se descarboxila a la dopamina (véase figura 6-5). Varios agonistas del receptor de la dopamina no catecolaminas también se han desarrollado y pueden conducir a un beneficio clínico, como se analiza en el texto que sigue.

Los receptores de la dopamina se discuten en detalle en capítulos 21 y 29. Existen cinco subtipos. Los receptores D_1 y D_5 se clasifican como la familia de receptores D_1 basándose en factores genéticos y bioquímicos; D_2, D_3 y D_4 se agrupan como pertenecientes a la familia de receptores D_2. Los receptores de la dopamina del tipo D_1 se encuentran en la *pars compacta* de la sustancia negra y presinápticamente en los axones estriatales procedentes de las neuronas corticales y de las células dopaminérgicas en la sustancia negra. Los receptores D_2 se localizan postsinápticamente en las neuronas estriatales y presinápticamente en los axones en la sustancia negra que pertenece a las neuronas en los ganglios basales. Los beneficios de los fármacos antiparkinsonianos dopaminérgicos parecen depender en un principio de la estimulación de los receptores D_2. Sin embargo, la estimulación del receptor D_1 también puede ser necesaria para obtener un beneficio máximo, y uno de los fármacos más nuevos es selectivo D_3. Los derivados del agonista de la dopamina o agonista parcial de la ergotamina como el lergotrilo y la bromocriptina que son estimuladores de los receptores D_2 tienen propiedades antiparkinsonianas, mientras que ciertos bloqueadores de la dopamina que son antagonistas selectivos de D_2 pueden inducir parkinsonismo.

Química

Dopa es el precursor de aminoácidos de la dopamina y la norepinefrina (discutido en capítulo 6). Su estructura se muestra en la figura 28-3. La levodopa es el estereoisómero levorrotatorio de la dopa.

Farmacocinética

La levodopa se absorbe de manera rápida en el intestino delgado, pero su absorción depende de la tasa de vaciado gástrico y del pH del contenido gástrico. La ingestión de alimentos retrasa la aparición de la levodopa en el plasma. Además, ciertos aminoácidos de los alimentos ingeridos pueden competir con el fármaco para su absorción desde el intestino y para el transporte de la sangre al cerebro. Las concentraciones plasmáticas por lo general alcanzan un máximo entre 1 y 2 horas después de una dosis oral, y la semivida del plasma suele ser de entre 1 y 3 horas, aunque varía de manera considerable entre los individuos. Alrededor de dos tercios de la dosis aparece en la orina como metabolitos dentro de las 8 horas de una dosis oral, siendo los principales productos metabólicos el ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (ácido homovanílico, HVA, *homovanillic acid*) y el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC, *dihydroxyphenylacetic acid*). Desafortunadamente, sólo alrededor de 1-3% de la levodopa administrada realmente ingresa al cerebro inalterado; el resto se metaboliza de manera extracerebral, con predominio de descarboxilación a la dopamina que no penetra la barrera hematoencefálica. En consecuencia, la levodopa se debe administrar en grandes cantidades cuando se usa sola. Sin embargo, cuando se administra en combinación con un inhibidor de la dopa descarboxilasa que no penetra la barrera hematoencefálica, se reduce el metabolismo periférico de la levodopa, los niveles plasmáticos de la levodopa son más altos, la semivida del plasma es más prolongada y hay más dopa disponible para la entrada en el cerebro (figura 28-4). De hecho, la administración concomitante de un inhibidor de la dopa descarboxilasa periférica como la carbidopa puede reducir los requerimientos diarios de la levodopa en casi 75%.

Uso clínico

Los mejores resultados del tratamiento con la levodopa se obtienen en los primeros años de tratamiento. Esto es debido a que la dosis diaria de la levodopa debe reducirse con el tiempo para evitar efectos adversos a dosis que fueron bien toleradas en su inicio. Algunos pacientes se vuelven menos receptivos a la levodopa, tal vez debido a la pérdida de los terminales nerviosos nigroestriatales dopaminérgicos o a algún proceso patológico que afecte de manera directa a los receptores de la dopamina estriatales. Por tales razones, los beneficios del tratamiento con la levodopa a menudo comienzan a disminuir después de casi 3 o 4 años de terapia, independientemente de la respuesta terapéutica inicial. Aunque la terapia con la levodopa no detiene la progresión del parkinsonismo, su inicio temprano reduce la tasa de mortalidad. Sin embargo, la terapia a largo plazo puede conducir a una serie de problemas en la gestión, como el fenómeno de encendido y apagado que se analiza a continuación. Por tanto, el momento más apropiado para introducir el tratamiento con la levodopa debe determinarse de manera individual.

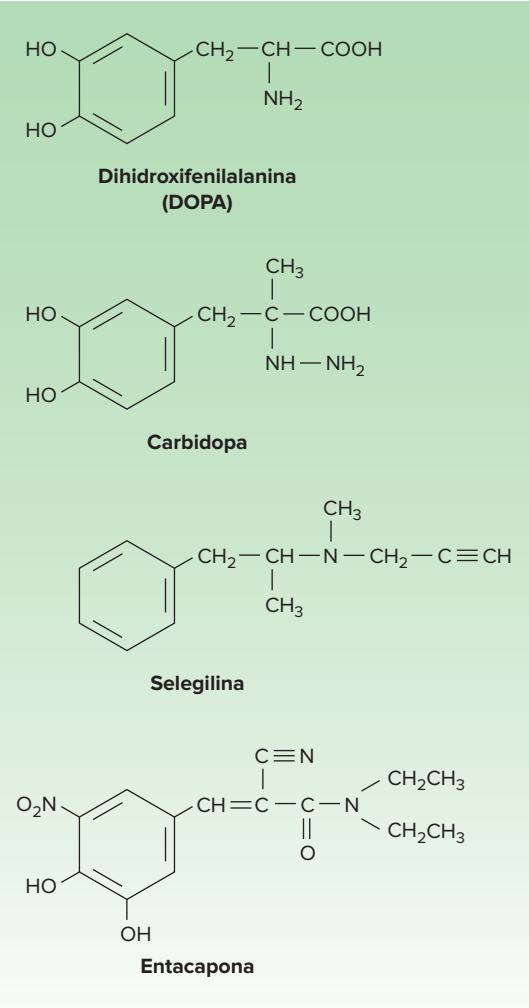


FIGURA 28-3 Algunos medicamentos utilizados en el tratamiento del parkinsonismo.

Cuando se usa la levodopa, por lo general se administra en combinación con la **carbidopa** (figura 28-3), un inhibidor de la dopa decarboxilasa periférica, que reduce la conversión periférica a la dopamina. El tratamiento de combinación se inicia con una pequeña dosis, por ejemplo, carbidopa 25 mg, la levodopa 100 mg tres veces al día, y aumenta de manera gradual. Se debe tomar de 30 a 60 minutos antes de las comidas. La mayoría de los pacientes al final requieren 25 mg de la carbidopa, 250 mg de la levodopa tres o cuatro veces al día. En general, es preferible mantener el tratamiento con este agente a un nivel bajo (p. ej., la carbidopa-levodopa 25/100 tres veces al día) cuando sea posible y, si es necesario, agregar un agonista de la dopamina para reducir el riesgo de desarrollo de fluctuaciones de respuesta. Una formulación de liberación controlada de carbidopa-levodopa está disponible y puede ser útil en pacientes con fluctuaciones de respuesta establecidas o como un medio para reducir la frecuencia de dosificación. Aún más útil para las fluctuaciones de respuesta es una nueva formulación de liberación-prolongada **(Rytary)** que ahora está disponible en Estados Unidos. Una formulación de carbidopa-levodopa (10/100, 25/100, 25/250) que se desintegra en la boca y se ingiere con la saliva **(Parcopa)** está disponible para el comercio y se recomienda tomar aproximadamente 1 hora antes de las comidas. La combinación (**Stalevo**) de la levodopa, la carbidopa y un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT, *catechol-O-methyltransferase*) (entacapona) se analiza en una sección posterior. Finalmente, la terapia por *infusión* de carbidopa-levodopa en el duodeno o el yeyuno superior parece ser segura y es superior a una serie de terapias de combinación oral en pacientes con parkinsonismo con respuesta a la levodopa avanzada con fluctuaciones de respuesta. Se inserta un tubo de acceso permanente a través de una gastrostomía endoscópica percutánea en pacientes que han respondido bien al gel de carbidopa-levodopa, administrado a través de un tubo nasoduodenal. Se administra un bolo matutino (100-300 mg de la levodopa) a través de una bomba de infusión portátil, seguida de una dosis de mantenimiento continuo (40-120 mg/h), con dosis suplementarias en bolo según sea necesario.

La levodopa puede mejorar muchas de las características clínicas motoras del parkinsonismo, pero es en particular efectiva para aliviar la bradicinesia y cualquier discapacidad que resulte de ella. Cuando se presenta por primera vez, alrededor de un tercio de los pacientes responde muy bien y un tercio menos. La mayoría del resto no puede tolerar el medicamento o simplemente no responde en absoluto, en especial si no tiene la enfermedad de Parkinson clásica.

Efectos adversos

A. Efectos gastrointestinales

Cuando la levodopa se administra sin un inhibidor de la descarboxilasa periférica, la anorexia, las náuseas y los vómitos ocurren en sólo 80% de los pacientes. Estos efectos adversos se pueden minimizar tomando el medicamento en dosis divididas, con o inmediatamente después de las comidas, y aumentando la dosis diaria total de forma muy lenta. Los antiácidos tomados 30-60 minutos antes de la levodopa también pueden ser beneficiosos. El vómito se ha atribuido a la estimulación de la zona de activación del quimiorreceptor ubicada en el tallo cerebral pero fuera de la barrera hematoencefálica. Afortunadamente, la tolerancia a este efecto emético se desarrolla en muchos pacientes. De lo contrario, una dosis adicional de la carbidopa (Lodosyn; 25 mg) tomada con la dosis habitual de carbidopa-levodopa suele ser útil, aunque el requerimiento máximo habitual de la carbidopa es de 75 mg al día. La domperidona (no disponible en Estados Unidos) también puede aliviar las náuseas persistentes. Deben evitarse los antieméticos como las fenotiazinas porque reducen los efectos antiparkinsonianos de la levodopa y pueden agravar la enfermedad.

Cuando la levodopa se administra en combinación con la carbidopa, los efectos gastrointestinales adversos son mucho menos frecuentes y problemáticos y ocurren en menos en 20% de los casos, por lo que los pacientes pueden tolerar dosis con proporciones más altas.

B. Efectos cardiovasculares

Se ha descrito una variedad de arritmias cardiacas en pacientes que reciben la levodopa, incluyendo taquicardia, extrasístole ventricular y, en raras ocasiones, fibrilación auricular. Este efecto se ha atribuido al aumento de la formación de catecolaminas periféricamente. La incidencia de tales arritmias es baja, incluso en presencia de enfermedad cardiaca establecida, y puede reducirse aún más si la levodopa se toma en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa periférica.

La hipotensión postural es común, pero a menudo asintomática, y tiende a disminuir con el tratamiento continuo. La hiperten-

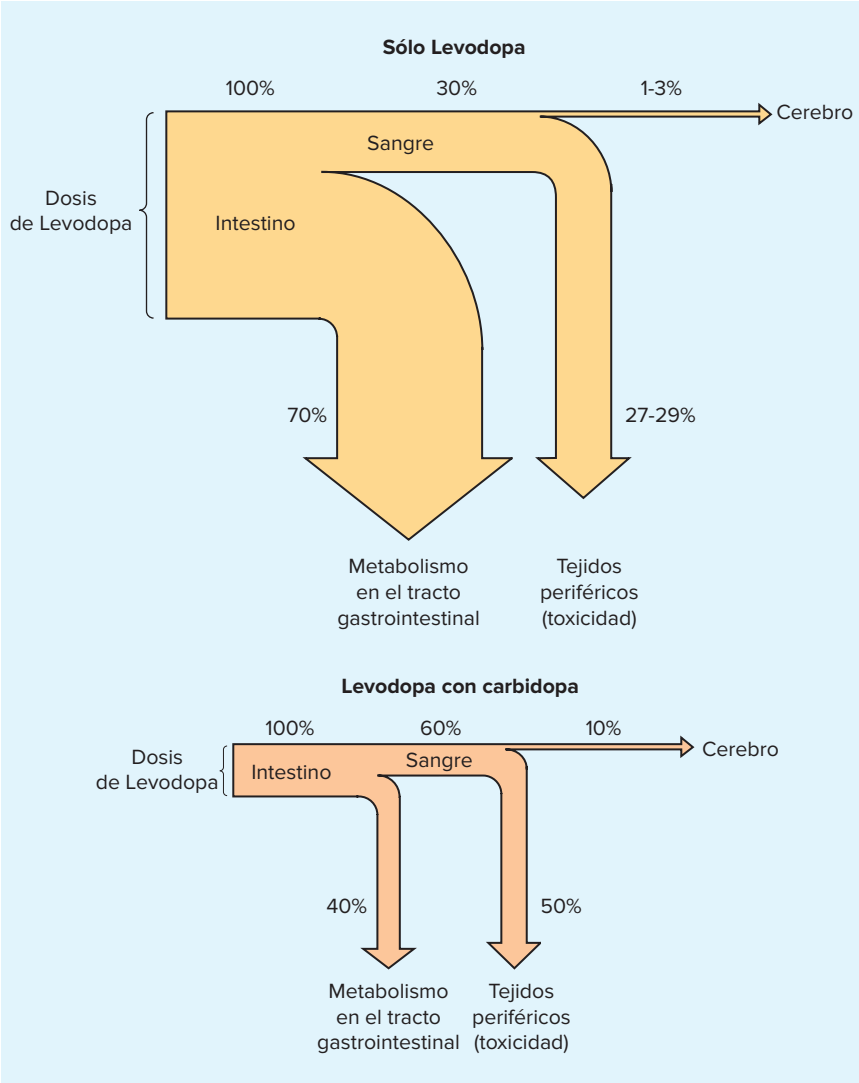


FIGURA 28-4 El destino de la levodopa administrada por vía oral y el efecto de la carbidopa, estimado a partir de datos de animales. El ancho de cada vía indica la cantidad absoluta del fármaco en cada sitio, mientras que los porcentajes que se muestran indican la proporción relativa de la dosis administrada. Los beneficios de la administración conjunta de carbidopa incluyen la reducción de la cantidad de la levodopa requerida para el beneficio y de la cantidad absoluta desviada a los tejidos periféricos y un aumento en la fracción de la dosis que llega al cerebro. GI, gastrointestinal. (Datos de Nutt JG, Fellman JH. Farmacocinética de la levodopa, *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 35.)

sión también puede ocurrir, en especial en presencia de inhibidores de la monoaminooxidasa no selectivos o simpaticomiméticos o cuando se toman dosis masivas de la levodopa.

C. Efectos sobre el comportamiento

Se han reportado una gran variedad de efectos mentales adversos, incluyendo depresión, ansiedad, agitación, insomnio, somnolencia, ataques de sueño, confusión, delirios, alucinaciones, pesadillas, euforia y otros cambios en el estado de ánimo o la personalidad. Tales efectos adversos son más comunes en pacientes que toman la levodopa en combinación con un inhibidor de descarboxilasa en lugar de la levodopa sola, presumiblemente porque se alcanzan niveles más altos en el cerebro. Puede precipitarse por una enfermedad o cirugía intercurrente. El medicamento puede ser necesario reducirlo o retirarlo. Varios agentes antipsicóticos atípicos que tienen baja afinidad por los receptores de la dopamina D_2 (la clozapina, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona, véase capítulo 29) ya están disponibles y pueden ser en particular útiles para contrarrestar tales complicaciones del comportamiento. La **pimavanserina** (34 mg diarios), un agonista inverso selectivo de la serotonina 5-HT_{2A}, también es útil para tratar las alucinaciones y los delirios de la psicosis de la enfermedad de Parkinson y recientemente ha sido aprobado para su uso en Estados Unidos. No debe usarse para la psicosis relacionada con la demencia y debe evitarse en pacientes con prolongación del intervalo QT.

El **síndrome de desregulación de la dopamina** se caracteriza por un uso excesivo compulsivo de medicamentos dopaminérgicos, así como por otros comportamientos impulsivos; tales trastornos de control de impulsos son más comunes con los agonistas de la dopa-

mina que la levodopa y se discuten más adelante. La gestión implica la regulación estrecha del consumo dopaminérgico.

Punding designa el desempeño de una actividad motora estereotipada, compleja pero sin propósito, como ordenar o alinear varios objetos o comportamiento repetitivo de acicalamiento. Responde a la reducción en la dosis de agentes dopaminérgicos o a agentes antipsicóticos atípicos.

D. Discinesias y fluctuaciones de respuesta

Las discinesias ocurren en hasta sólo 80% de los pacientes que reciben terapia con la levodopa durante más de 10 años. El carácter de las discinesias dopa varía entre pacientes pero tiende a permanecer constante en pacientes individuales. La coreoatetosis de la cara y las extremidades distales es la presentación más común. El desarrollo de discinesias está relacionado con la dosis, pero existe una considerable variación individual en la dosis requerida para producirlas. Su patogénesis no está clara, pero pueden relacionarse con una distribución desigual de la dopamina estriatal. La denervación dopaminérgica con más estimulación pulsátil crónica de los receptores de la dopamina con la levodopa se ha asociado con el desarrollo de discinesias. Se produce una menor incidencia de discinesias cuando la levodopa se administra de manera continua (p. ej., intraduodenal o intrayeyunal) y con sistemas de administración de fármacos que permiten una administración más continua de la medicación dopaminérgica. La reducción de la dosis de la levodopa aliviará las discinesias, pero los síntomas motores del parkinsonismo empeorarán. Las discinesias leves no requieren tratamiento. La amantadina puede ayudar a reducir las discinesias más molestas, como la clozapina; varios otros compuestos se están estudiando como posibles agentes antidiscinéticos.

Ciertas fluctuaciones en la respuesta clínica a la levodopa ocurren con una frecuencia creciente a medida que el tratamiento continúa. En algunos pacientes, estas fluctuaciones se relacionan con el momento de la ingesta de la levodopa (reacciones de **desgaste** o **acinesia al final de la dosis**). En otros casos, las fluctuaciones en el estado clínico no están relacionadas con el momento de las dosis (**fenómeno de encendido y apagado**). Los periodos de acinesia marcada, en el fenómeno de encendido-apagado, se alternan en el transcurso de unas pocas horas con ciclos de mejora de la movilidad, pero a menudo con discinesia marcada. Para los pacientes con periodos apagados severos que no responden a otras medidas, la apomorfina inyectada por vía subcutánea puede proporcionar un beneficio temporal, pero también aumentar las discinesias. El fenómeno de encendido y apagado es más probable que ocurra en pacientes que respondieron bien al tratamiento en un inicio. El mecanismo exacto es desconocido.

D. Efectos adversos diversos

La midriasis puede ocurrir y precipitar un ataque de glaucoma agudo en algunos pacientes. Otros efectos adversos informados pero raros incluyen varias discrasias sanguíneas; una prueba de Coombs positiva con evidencia de hemólisis; sofocos; agravamiento o precipitación de la gota; anomalías de olor o sabor; decoloración amarronada de saliva, orina o secreciones vaginales; priapismo, y elevaciones —leves por lo general transitorias— del nitrógeno ureico en sangre y de las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina.

Vacaciones de medicamentos

Unas vacaciones de medicamentos (interrupción del medicamento durante 3-21 días) puede mejorar de manera temporal la capacidad de respuesta a la levodopa y aliviar algunos de sus efectos adversos, pero por lo general es de poca ayuda en el manejo del fenómeno de encendido y apagado. Además, las vacaciones de medicamentos conllevan a riesgos de neumonía por aspiración, trombosis venosa, embolia pulmonar y depresión como resultado de la inmovilidad que acompaña al parkinsonismo severo. Por estos motivos y debido a la naturaleza temporal de cualquier beneficio, no se recomiendan las vacaciones de medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Las dosis farmacológicas de la piridoxina (vitamina B_6) aumentan el metabolismo extracerebral de la levodopa y, por tanto, pueden evitar su efecto terapéutico a menos que también tome un inhibidor de la descarboxilasa periférica. La levodopa no debe administrarse a pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa A o dentro de las 2 semanas posteriores a su interrupción, ya que dicha combinación puede ocasionar crisis de hipertensión.

Contraindicaciones

La levodopa no debe administrarse a pacientes psicóticos porque puede exacerbar la alteración mental. También está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, pero aquellos con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden recibir levodopa si la presión intraocular está bien controlada y puede monitorearse. Cuando se combina con la carbidopa, el riesgo de disritmia cardiaca es leve, incluso en pacientes con enfermedad cardiaca. Los pacientes con úlcera péptica activa deben manejarse con cuidado, ya que en ocasiones se ha presentado sangrado gastrointestinal con la levodopa. Debido a que la levodopa es un precursor de la melanina en la piel y es posible que active el melanoma maligno, se debe utilizar con especial cuidado en pacientes con antecedentes de melanoma o con lesiones cutáneas sospechosas sin diagnosticar; tales pacientes deben ser monitoreados con regularidad por un dermatólogo.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE DOPAMINA

Los fármacos que actúan de manera directa sobre los receptores de la dopamina postsinápticos pueden tener un efecto beneficioso además del de la levodopa (figura 28-5). A diferencia de la levodopa, no requieren conversión enzimática a un metabolito activo, actúan de forma directa sobre los receptores de la dopamina postsináptica, no tienen metabolitos potencialmente tóxicos y no compiten con otras sustancias para el transporte activo a la sangre y a través de la barrera hematoencefálica. Además, los fármacos que afectan selectivamente a ciertos (pero no a todos) receptores de la dopamina pueden tener efectos adversos más limitados que la levodopa. Varios agonistas de la dopamina tienen actividad antiparkinsoniana. Los agonistas dopaminérgicos más antiguos (la bromocriptina y la pergolida) son derivados de la ergotamina (ergotina) (véase capítulo 16) y son raramente —si alguna vez— usados para tratar el parkinsonismo. Sus efectos secundarios son más preocupantes que los de los agentes más nuevos (el pramipexol y el ropinirol).

No hay evidencia de que un agonista sea superior a otro; sin embargo, los pacientes pueden responder a uno pero no a otro de estos agentes. Además, su duración de acción varía y se alarga con preparaciones de liberación prolongada. La apomorfina es un potente agonista de la dopamina, pero se analiza por separado en una sección posterior de este capítulo porque se usa en principio como un medicamento de rescate para pacientes con fluctuaciones de respuesta incapacitantes a la levodopa.

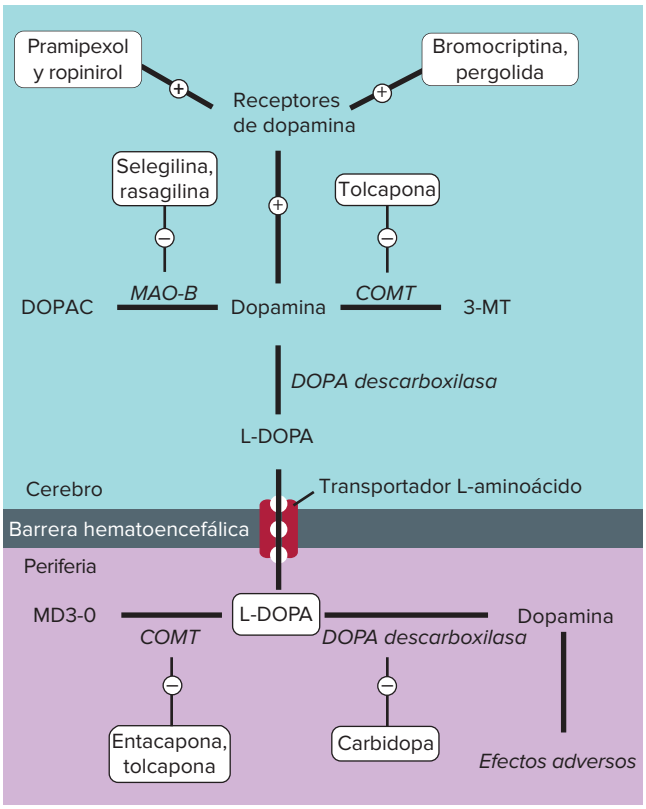


FIGURA 28-5 Estrategias farmacológicas para la terapia dopaminérgica de la enfermedad de Parkinson. Los medicamentos y sus efectos están indicados (véase texto). COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; DOPAC, ácido dihidroxifenilacético; L-DOPA, levodopa, monoaminooxidasa (MAO; monoamina oxidasa); 3-MT, 3-metoxitiramina; 3-OMD, 3-*O*-metildopa.

Los agonistas de la dopamina tienen un papel importante como terapia de primera línea para la enfermedad de Parkinson, y su uso se asocia con una menor incidencia de las fluctuaciones de respuesta y discinesias que ocurren con el tratamiento de la levodopa a largo plazo. Por tanto, la terapia dopaminérgica a menudo se inicia con un agonista de la dopamina, aunque, en comparación con la levodopa, los agonistas por lo general proporcionan menos beneficio sintomático y tienen más probabilidades de causar efectos secundarios mentales, somnolencia y edema. En otros casos, se introduce una dosis baja de la carbidopa más la levodopa (p. ej., Sinemet-25/100 tres veces al día) y luego se agrega un agonista de la dopamina. En cualquier caso, la dosis del agonista de la dopamina se acumula de manera gradual dependiendo de la respuesta y la tolerancia. Los agonistas de la dopamina también pueden administrarse a pacientes con parkinsonismo que estén tomando la levodopa y que tengan acinesia al final de la dosis o fenómeno de encendido-apagado o que se vuelvan resistentes al tratamiento con la levodopa. En tales circunstancias, por lo general es necesario reducir la dosis de la levodopa para evitar efectos adversos intolerables. La respuesta a un agonista de la dopamina por lo general es decepcionante en pacientes que nunca respondieron a la levodopa.

Bromocriptina

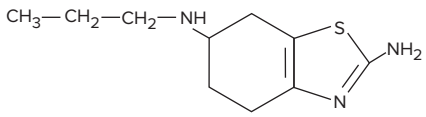
La bromocriptina es un agonista D_2; su estructura se muestra en el cuadro 16-7. Este medicamento ha sido utilizado de manera amplia para tratar la enfermedad de Parkinson en el pasado, pero ahora se usa en raras ocasiones para este propósito, ya que ha sido reemplazado por los agonistas dopaminérgicos más nuevos. La dosis diaria habitual de la bromocriptina para el parkinsonismo varía entre 7.5 y 30 mg. Para minimizar los efectos adversos, la dosis se acumula lentamente durante 2 o 3 meses dependiendo de la respuesta o el desarrollo de reacciones adversas.

Pergolida

La pergolida, otro derivado de la ergotamina, estimula de manera directa los receptores D_1 y D_2. También se ha utilizado de forma amplia para el parkinsonismo, pero ya no está disponible en Estados Unidos porque su uso se ha asociado con el desarrollo de enfermedades valvulares del corazón. Sin embargo, todavía se usa en algunos países.

Pramipexol

El pramipexol no es un derivado de la ergotamina, pero tiene afinidad preferencial por la familia de receptores D_3. Es eficaz como monoterapia para el parkinsonismo leve y también es útil en pacientes con enfermedad avanzada, lo que permite reducir la dosis de la levodopa y suavizar la respuesta a las fluctuaciones. El pramipexol puede mejorar los síntomas afectivos. Se ha sugerido un posible efecto neuroprotector por su capacidad de eliminar el peróxido de hidrógeno y potenciar la actividad neurotrófica en cultivos de células dopaminérgicas mesencefálicas.



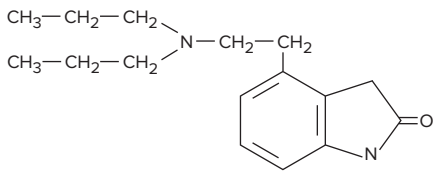
Pramipexol

El pramipexol se absorbe de forma rápida después de la administración oral, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en casi 2 horas, y se excreta en gran medida sin cambios en la orina. Se comienza con una dosis de 0.125 mg tres veces al día, se duplica después de 1 semana y nuevamente después de otra semana. Los incrementos adicionales en la dosis diaria son de 0.75 mg a intervalos semanales, dependiendo de la respuesta y la tolerancia. La mayoría de los pacientes requieren entre 0.5 y 1.5 mg tres veces al día. La insuficiencia renal puede requerir un ajuste de la dosis. Ahora está disponible una preparación de liberación prolongada y se toma una vez al día en una dosis equivalente a la dosis diaria total del promipexol estándar. La preparación de liberación prolongada por lo general es más conveniente para los pacientes y evita oscilaciones en los niveles sanguíneos del fármaco a lo largo del día.

Ropinirol

Otro no derivado de la ergolina, el ropinirol (ahora disponible en una preparación genérica) es un agonista del receptor D_2 relativamente puro que es eficaz como monoterapia en pacientes con enfermedad leve y como un medio de suavizar la respuesta a la levodopa en pacientes con enfermedad más avanzada y fluctuaciones de respuesta. Se introduce a 0.25 mg tres veces al día, y la dosis diaria total se incrementa en 0.75 mg a intervalos semanales hasta la cuarta semana y en 1.5 mg a partir de entonces. En la mayoría de los casos, es necesaria una dosis entre 2 y 8 mg tres veces al día. El ropinirol se metaboliza por CYP1A2; otras drogas metabolizadas

por esta isoforma pueden reducir de manera significativa su aclaramiento. Se dispone de una preparación de liberación prolongada una vez al día.



Ropinirol

Rotigotina

La rotigotina agonista de la dopamina, administrada todos los días a través de un parche para la piel, está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson temprana. Supuestamente proporciona una estimulación dopaminérgica más continua que la medicación oral en el parkinsonismo temprano; su eficacia en la enfermedad más avanzada es menos clara. Los beneficios y los efectos secundarios son similares a los de otros agonistas de la dopamina, pero las reacciones también pueden ocurrir en el sitio de la aplicación y en ocasiones son graves.

Efectos adversos de los agonistas de la dopamina

A. Efectos gastrointestinales

Puede aparecer anorexia, náuseas y vómitos cuando se introduce un agonista de la dopamina y se puede minimizar tomando el medicamento con las comidas. El estreñimiento, la dispepsia y los síntomas de la esofagitis por reflujo también pueden ocurrir. Se ha informado sangrado por ulceración péptica.

B. Efectos cardiovasculares

Puede ocurrir hipotensión postural, en particular al inicio de la terapia. El vasoespasmo digital sin dolor es una complicación relacionada con la dosis del tratamiento a largo plazo con los derivados de la ergolina (la bromocriptina o la pergolida). Cuando ocurren arritmias cardiacas, son una indicación para interrumpir el tratamiento. El edema periférico a veces es problemático. La valvulopatía cardiaca puede ocurrir con pergolida.

C. Discinesias

Pueden ocurrir movimientos anormales similares a los introducidos por la levodopa y se revierten al reducir la dosis total de medicamentos dopaminérgicos que se toman.

D. Perturbaciones mentales

La confusión, alucinaciones, delirios y otras reacciones psiquiátricas pueden desarrollarse como una característica de la enfermedad de Parkinson o como complicaciones del tratamiento dopaminérgico y son más comunes y graves con los agonistas del receptor de la dopamina que con la levodopa. Tienden a ocurrir tempranamente en pacientes mayores y se vuelven más comunes a medida que avanza la enfermedad. No parece haber diferencia entre los diversos agonistas dopaminérgicos en su capacidad para inducir estos trastornos. Pueden responder a agentes antipsicóticos atípicos como la clozapina, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona o a la pimavanserina.

Los trastornos del control de impulsos pueden ocurrir ya sea como una exageración de una tendencia previa o como un fenómeno nuevo y pueden llevar a juegos compulsivos, compras, apuestas, actividad sexual y otros comportamientos (véase capítulo 32). Su prevalencia varía en diferentes informes, pero puede ser tan alta como 15-25% en pacientes parkinsonianos tratados con agonistas dopaminérgicos. Se relacionan con la activación de los receptores de la dopamina D_2 o D_3 en el sistema mesocorticolímbico, pueden ocurrir con un agonista de la dopamina y no con otro, y en cualquier momento después del inicio del tratamiento. No son dosis-dependientes, pero en algunos pacientes, una reducción de la dosis puede mejorarlos; se resuelven al retirar la medicación ofensiva. Los trastornos del control de impulsos por lo general no son informados por los pacientes y sus familias y, a menudo, no son reconocidos por los profesionales de la salud. Los factores de riesgo incluyen una personalidad impulsiva, un historial de consumo de drogas u otras conductas adictivas y un historial familiar de trastornos del juego.

E. Miscelánea

Los dolores de cabeza, congestión nasal, aumento de la excitación, infiltrados pulmonares, fibrosis pleural y retroperitoneal y eritromelalgia son otros efectos adversos informados de los agonistas de la dopamina derivados de la ergotamina. La eritromelalgia consiste en pies rojos, sensibles, dolorosos e hinchados y, en ocasiones, en manos, a veces asociados con artralgia; síntomas y signos claros dentro de los pocos días luego de la retirada del medicamento causal. En raras ocasiones, se ha presentado una tendencia incontrolable a quedarse dormido en momentos inapropiados, particularmente en pacientes que reciben el pramipexol o el ropinirol; esto requiere la interrupción de la medicación.

Contraindicaciones

Los agonistas de la dopamina están contraindicados en pacientes con antecedentes de enfermedad psicótica o infarto de miocardio reciente, o con ulceración péptica activa. Los agonistas derivados de la ergotamina se evitan mejor en pacientes con enfermedad vascular periférica.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINA OXIDASA

Se han distinguido dos tipos de monoaminooxidasa en el sistema nervioso. La monoaminooxidasa A metaboliza la norepinefrina, la serotonina y la dopamina; la monoaminooxidasa B metaboliza la dopamina selectivamente. La **Selegilina** (deprenil) (figura 28-3), un inhibidor irreversible selectivo de la monoaminooxidasa B a dosis normales (a dosis más altas también inhibe la monoaminooxidasa A), retrasa la descomposición de la dopamina (figura 28-5); en consecuencia, mejora y prolonga el efecto antiparkinsoniano de la levodopa (lo que permite que se reduzca la dosis de la levodopa) y puede reducir los fenómenos leves de encendido y apagado o desgaste. Por tanto, se usa como terapia adyuvante para pacientes con una respuesta decreciente o fluctuante a la levodopa. La dosis estándar de la selegilina es de 5 mg con el desayuno y 5 mg con el almuerzo. La selegilina puede causar insomnio cuando se toma tarde durante el día.

La selegilina tiene únicamente un efecto terapéutico menor sobre el parkinsonismo cuando se administra solo. Los estudios en animales sugieren que puede reducir la progresión de la enfermedad, pero las pruebas para evaluar el efecto de la selegilina en la progresión del parkinsonismo en humanos han arrojado resultados ambiguos. Los hallazgos en un gran estudio multicéntrico se tomaron para sugerir un efecto beneficioso en la desaceleración de

la progresión de la enfermedad, pero simplemente pueden haber reflejado una respuesta sintomática.

La **rasagilina**, otro inhibidor de la monoaminooxidasa B, es más potente que la selegilina para prevenir el parkinsonismo inducido por MPTP y se usa para el tratamiento temprano en pacientes con síntomas leves. La dosis estándar es de 1 mg/d. La rasagilina también se usa como terapia adyuvante a una dosis de 0.5 o 1 mg/día para prolongar los efectos de la carbidopa-levodopa en pacientes con enfermedad avanzada y fluctuaciones de respuesta. Un gran estudio doble ciego, controlado con placebo, de inicio tardío (el ensayo ADAGIO) para evaluar si tenía un beneficio neuroprotector (es decir, si ralentizó el curso de la enfermedad) arrojó resultados poco claros: una dosis diaria de 1 mg cumplió todos los puntos finales del estudio y pareció retrasar la progresión de la enfermedad, pero una dosis de 2 mg no lo hizo. Estos hallazgos son difíciles de explicar y, por tanto, la decisión de usar rasagilina con fines neuroprotectores sigue siendo individual.

Un tercer inhibidor de la monoaminooxidasa B, la safinamida, fue aprobado por la FDA mientras este libro estaba en producción. Se utilizó para reducir las fluctuaciones de respuesta en pacientes que toman carbidopalevodopa, disminuyendo los periodos de inactividad en pacientes con efecto de desgaste o fenómenos de encendido y apagado. No es efectivo como monoterapia para la enfermedad de Parkinson. La dosis inicial es de 50 mg una vez al día, se aumenta después de 2 semanas a 100 mg una vez al día.

Los pacientes que reciben la meperidina, el tramadol, la metadona, el propoxifeno, la ciclobenzaprina o la hierba de San Juan no deben tomar inhibidores de la monoaminooxidasa B. El dextrometorfano antitusivo también debe evitarse en pacientes que toman uno de los inhibidores de la monoaminooxidasa B; de hecho, es prudente advertir a los pacientes que eviten todas las preparaciones de venta libre para el resfriado. La rasagilina, la selegilina o la safinamida no deben tomarse con otros inhibidores de la monoaminooxidasa y deben usarse con precaución en pacientes que reciben antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptura de serotonina debido al riesgo teórico de interacciones tóxicas agudas del síndrome de serotonina (véase capítulo 16), pero esto rara vez se encuentra en la práctica. Los efectos adversos de la levodopa, en especial las discinesias, los cambios mentales, las náuseas y los trastornos del sueño, pueden aumentar con estos medicamentos. La hipertensión puede precipitarse o agravarse.

La administración combinada de la levodopa y un inhibidor de ambas formas de monoaminooxidasa (es decir, un inhibidor no selectivo) debe evitarse, ya que puede conducir a crisis hipertensivas, probablemente debido a la acumulación periférica de la norepinefrina.

INHIBIDORES DE CATECOL-*O*-METILTRANSFERASA

La inhibición de la dopa descarboxilasa se asocia con la activación compensatoria de otras vías del metabolismo de la levodopa, en especial la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), y esto aumenta los niveles plasmáticos de 3-*O*-metildopa (3-OMD, *3-O-methyldopa*). Los niveles elevados de 3-OMD se han asociado con una respuesta terapéutica pobre a la levodopa, quizá en parte porque la 3-OMD compite con la levodopa por un mecanismo de vehículo activo que dirige su transporte a través de la mucosa intestinal y la barrera hematoencefálica. Los inhibidores selectivos de COMT, como la **tolcapona** y la **entacapona**, también prolongan la acción de la levodopa al disminuir su metabolismo periférico (figura 28-5). El aclaramiento de la levodopa disminuye y, por tanto, aumenta la biodisponibilidad relativa de la levodopa. Ninguno de los dos tiempos aumenta para alcanzar la concentración máxima de la levodopa. Estos agentes pueden ser útiles en pacientes que reciben levodopa y que han desarrollado fluctuaciones como respuesta —lo que lleva a una reacción más suave, un tiempo de atención más prolongado y la opción de reducir la dosis diaria total de la levodopa—. La tolcapona y la entacapona están ampliamente disponibles, pero en general se prefiere la entacapona porque no se ha asociado con hepatotoxicidad.

Los efectos farmacológicos de la tolcapona y la entacapona son similares, y ambos se absorben de manera rápida, se unen a proteínas plasmáticas y se metabolizan antes de la excreción. Sin embargo, la tolcapona tiene efectos tanto centrales como periféricos, mientras que el efecto de la entacapona es periférico. La semivida de ambos medicamentos es de casi 2 horas, pero la tolcapona es un poco más potente y tiene una mayor duración de acción. La tolcapona se toma en una dosis estándar de 100 mg tres veces al día; algunos pacientes requieren una dosis diaria de dos veces esa cantidad. Por el contrario, se debe tomar la entacapona (200 mg) con cada dosis de la levodopa, hasta seis veces al día.

Los efectos adversos de los inhibidores de la COMT se relacionan en parte con el aumento de la exposición a la levodopa e incluyen discinesias, náuseas y confusión. A menudo es necesario reducir la dosis diaria de la levodopa en aproximadamente 30% en las primeras 48 horas para evitar o revertir tales complicaciones. Otros efectos adversos incluyen diarrea, dolor abdominal, hipotensión ortostática, alteraciones del sueño y decoloración anaranjada de la orina. La tolcapona puede causar un aumento en los niveles de enzimas hepáticas y se ha asociado raramente con la muerte por insuficiencia hepática aguda; en consecuencia, no debe usarse en pacientes con resultados anormales de la prueba de función hepática. Su uso en Estados Unidos requiere el consentimiento firmado del paciente (según lo estipulado en el etiquetado del producto) más el control de las pruebas de función hepática cada 2-4 semanas durante los primeros 6 meses y de forma periódica, pero con menos frecuencia a partir de entonces. El medicamento debe retirarse y no reintroducirse si el daño hepático se vuelve evidente. No se ha reportado tal toxicidad con la entacapona.

La preparación comercial llamada **Stalevo** consiste en una combinación de la levodopa con la carbidopa y la entacapona. Está disponible en tres puntos fuertes: Stalevo 50 (50 mg de la levodopa más 12.5 mg de la carbidopa y 200 mg de la entacapona), Stalevo 100 (100 mg, 25 mg y 200 mg, respectivamente) y Stalevo 150 (150 mg, 37.5 mg y 200 mg, en correspondencia). El uso de esta preparación simplifica el régimen de medicamentos y requiere el consumo de menos tabletas que de otra manera. Stalevo tiene un precio igual o inferior al precio de sus componentes individuales. El agente de combinación puede proporcionar un mayor beneficio sintomático que la carbidopa-levodopa sola. Sin embargo, a pesar de la conveniencia de una preparación de combinación única, el uso de Stalevo en lugar de carbidopa-levodopa se ha asociado con la aparición más temprana y una mayor frecuencia de discinesia. Se está llevando a cabo una investigación sobre si el uso de Stalevo se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular).

APOMORFINA

La inyección subcutánea de hidrocloruro de apomorfina (**Apokyn**, *apomorphine hydrochloride*), un potente agonista dopaminérgico no ergolínico que interactúa con receptores postsinápticos D_2 en el

núcleo caudado y el putamen, es eficaz para el alivio temporal ("rescate") de periodos fuera de acinesia en pacientes con terapia dopaminérgica optimizada. Se absorbe muy rápido en la sangre y luego en el cerebro, lo que lleva a un beneficio clínico que comienza dentro de los 10 minutos de la inyección y persiste por hasta 2 horas. La dosis óptima se identifica administrando dosis de prueba crecientes hasta que se alcanza un beneficio adecuado o se obtiene un máximo de 0.6 mL (6 mg), con la presión arterial supina y de pie, monitoreada antes de la inyección y luego cada 20 minutos durante una hora después. La mayoría de los pacientes requieren una dosis de 0.3-0.6 mL (3-6 mg), y esto se debe administrar por lo general no más de aproximadamente tres veces al día, pero en ocasiones hasta cinco veces al día.

Las náuseas suelen ser problemáticas, en especial al inicio del tratamiento con la apomorfina; en consecuencia, se recomienda un pretratamiento con la trimetobenzamida antiemética (300 mg tres veces al día) durante 3 días antes de que se introduzca la apomorfina y luego se continúa durante al menos 1 mes, si no de forma indefinida. Otros efectos adversos incluyen discinesias, somnolencia, insomnio, dolor en el pecho, sudoración, hipotensión, síncope, estreñimiento, diarrea, trastornos mentales o del comportamiento, paniculitis y hematomas en el sitio de la inyección. La apomorfina debe prescribirse sólo por médicos familiarizados con sus posibles complicaciones e interacciones. No debe usarse en pacientes que toman antagonistas de la serotonina 5-HT_3 porque puede causar hipotensión grave.

AMANTADINA

La amantadina, un agente antiviral, se encontró por casualidad que tenía propiedades de antiparkinsonismo relativamente débiles. Su modo de acción en el parkinsonismo no está claro, pero puede potenciar la función dopaminérgica al influir en la síntesis, liberación o recaptura de la dopamina. Se ha informado que antagoniza los efectos de la adenosina en los receptores de adenosina A2A, que pueden inhibir la función del receptor D_2. También se ha informado la liberación de catecolaminas de reserva periféricas. La amantadina es un antagonista del receptor de glutamato tipo NMDA, lo que sugiere un efecto antidiscinético.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas máximas de la amantadina se alcanzan entre 1 y 4 horas después de una dosis oral. La semivida plasmática es de entre 2 y 4 horas, y la mayor parte del fármaco se excreta inalterado en la orina.

Uso clínico

La amantadina es menos eficaz que la levodopa, y sus beneficios pueden ser de corta duración, a menudo desaparecen después de unas pocas semanas de tratamiento. Sin embargo, durante ese tiempo puede influir muy favorable en la bradicinesia, la rigidez y el temblor del parkinsonismo. La dosis estándar es de 100 mg por vía oral dos o tres veces al día. La amantadina también puede ayudar a reducir las discinesias iatrogénicas en pacientes con enfermedad avanzada.

Efectos adversos

La amantadina tiene una serie de efectos indeseados sobre el sistema nervioso central, los cuales todos pueden revertirse al suspender el medicamento. Éstos incluyen inquietud, depresión, irritabilidad, insomnio, agitación, excitación, alucinaciones y confusión. La sobredosis puede producir una psicosis tóxica aguda. Con dosis varias veces superiores a las recomendadas, se han producido convulsiones.

El livedo reticular a veces ocurre en pacientes que toman la amantadina y por lo general desaparece dentro de 1 mes después de que se retira el medicamento. También se han descrito otras reacciones dermatológicas. El edema periférico, otra complicación bien conocida, no se acompaña de signos de enfermedad cardiaca, hepática o renal y responde a los diuréticos. Otras reacciones adversas a la amantadina incluyen dolor de cabeza, insuficiencia cardiaca, hipotensión postural, retención urinaria y trastornos gastrointestinales (p. ej., anorexia, náuseas, estreñimiento y sequedad de la boca).

La amantadina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o insuficiencia cardiaca.

MEDICAMENTOS DE BLOQUEO DE LA ACETILCOLINA

Están disponibles varias preparaciones antimuscarínicas de acción central que difieren en su potencia y en su eficacia en diferentes pacientes. Algunas de estas drogas se discutieron en capítulo 8. Estos agentes pueden mejorar el temblor y la rigidez del parkinsonismo, pero tienen poco efecto sobre la bradicinesia. Son más efectivos que el placebo. Algunos de los medicamentos más comúnmente usados se enumeran en el cuadro 28-1.

Uso clínico

El tratamiento se inicia con una dosis baja de uno de los medicamentos en esta categoría, y la dosificación se aumenta de forma gradual hasta que se produce un beneficio o hasta que los efectos adversos limiten más los incrementos. Si los pacientes no responden a un medicamento, se justifica una prueba con otro miembro de la clase de fármacos y puede tener éxito.

Efectos adversos

Los fármacos antimuscarínicos tienen varios efectos indeseados en el sistema nervioso central y periférico (véase capítulo 8) y son poco tolerables por personas de edad avanzada o con problemas cognitivos. Las discinesias ocurren en casos raros. La parotiditis supurativa aguda a veces ocurre como una complicación de la sequedad de la boca.

Si se va a retirar el medicamento, esto se debe realizar de forma gradual en lugar de abruptamente para prevenir la exacerbación aguda del parkinsonismo. Para contraindicaciones para el uso de medicamentos antimuscarínicos, véase capítulo 8.

CUADRO 28-1 Algunos medicamentos con propiedades antimuscarínicos utilizados en el parkinsonismo

Medicamento	Dosis diaria usual (mg)
Benztropina mesilato	1-6
Biperideno	2-12
Orfenadrina	150-400
Prociclidina	7.5-30
Trihexifenidil	6-20

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Los procedimientos quirúrgicos ablativos para el parkinsonismo por lo general han sido reemplazados por lesiones reversibles funcionales inducidas por estimulación cerebral profunda de alta frecuencia, que tiene una morbilidad menor.

La estimulación del núcleo subtalámico o globo pálido mediante un electrodo y estimulador implantados ha dado buenos resultados para el manejo de las fluctuaciones clínicas o las discinesias que ocurren en el parkinsonismo moderado. El sustrato anatómico para tal terapia se indica en la figura 28-1. Dichos procedimientos están contraindicados en pacientes con parkinsonismo secundario o atípico, demencia o falta de respuesta a la medicación dopaminérgica. El nivel de medicación antiparkinsoniana a menudo puede reducirse en pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda, y esto puede ayudar a mejorar los efectos adversos relacionados con la dosis de la medicación.

En un ensayo controlado del trasplante de tejido dopaminérgico (tejido de la sustancia negra fetal), el beneficio sintomático ocurrió en pacientes parkinsonianos más jóvenes (menos de 60 años) pero no mayores. En otra prueba, los beneficios fueron insignificantes. Además, se produjeron discinesias incontrolables en algunos pacientes en ambos estudios, tal vez por un exceso relativo de la dopamina debido al crecimiento continuo de fibras del trasplante. Se requieren estudios básicos adicionales antes de que se lleven a cabo pruebas adicionales de terapias celulares, en particular, terapias con células madre, y tales enfoques, por tanto, siguen siendo de investigación.

TERAPIA NEUROPROTECTIVA

Entre los compuestos que se han investigado como posibles agentes neuroprotectores para retrasar la progresión de la enfermedad se encuentran antioxidantes, agentes antiapoptóticos, antagonistas de glutamato, factor neurotrófico derivado de la glía administrado de manera intraparenquimal y fármacos antiinflamatorios. Ninguno de estos agentes ha demostrado ser eficaz en este contexto; sin embargo, su uso para fines terapéuticos no está indicado en este momento. La coenzima Q10, creatina, el pramipexol y la pioglitazona no se han encontrado eficaces a pesar de las esperanzas iniciales que indican lo contrario. La posibilidad de que la rasagilina tenga un efecto protector se discutió con anterioridad. Se está explorando la inmunización activa y pasiva contra α-sinucleína.

TERAPIA DE GENES

Varias pruebas de fase 1 (seguridad) o fase 2 de terapia génica para la enfermedad de Parkinson se han completado en Estados Unidos. Todos los ensayos incluyeron la implantación en el núcleo estriado del virus adenoasociado tipo 2 como vector del gen. Los genes fueron para la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD *acid decarboxylase*, para facilitar la síntesis de GABA, un neurotransmisor inhibidor), infundida en el núcleo subtalámico para causar la inhibición; para la descarboxilasa ácida aromática (AADC *aromatic acid decarboxylase*), infundida en el putamen para aumentar el metabolismo de la levodopa a la dopamina y para la neurturina (un factor de crecimiento que puede mejorar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas), infundida en el putamen. Todos los agentes se consideraron seguros, y los datos sugirieron eficacia. Se completó un estudio de fase 2 del gen GAD y los resultados son alentadores, pero uno para la neurturina infundida en la sustancia negra y el putamen fue decepcionante. Se planea una prueba de fase 2 de AADC. También ha sido alentador los resultados de un estudio europeo que involucra la administración intraestriatal bilateral de ProSavin, una terapia de gen basada en vectores lentivirales con tres genes (la descarboxilasa, la tirosina hidroxilasa y GTP-ciclohidrolasa 1) destinada a restaurar la producción local y continua de la dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

TERAPIA PARA MANIFESTACIONES NO MOTORAS

Las personas con deterioro cognitivo pueden responder a la rivastigmina (1.5 a 6 mg dos veces al día), la memantina (5 a 10 mg al día) o el donepezilo (5 a 10 mg al día) (véase capítulo 60); con trastornos afectivos a antidepresivos o agentes ansiolíticos (véase capítulo 30); con psicosis a agentes antipsicóticos atípicos o la pimavanserina; con excesiva somnolencia diurna al modafinilo (100-400 mg por la mañana) (véase capítulo 9) y con trastornos de la vejiga y el intestino a la terapia sintomática apropiada (véase capítulo 8).

COMENTARIOS GENERALES SOBRE EL MANEJO DE MEDICAMENTOS DE PACIENTES CON PARKINSONISMO

La enfermedad de Parkinson por lo general sigue un curso progresivo. Además, los beneficios de la terapia con la levodopa a menudo disminuyen a medida que avanza la enfermedad, y los efectos adversos graves pueden complicar el tratamiento con la levodopa a largo plazo. Sin embargo, la terapia dopaminérgica en una etapa relativamente temprana puede ser más efectiva para aliviar los síntomas motores del parkinsonismo y también puede afectar muy favorable la tasa de mortalidad debido a la enfermedad. Por tanto, varias estrategias han evolucionado para optimizar la terapia dopaminérgica, como se resume en la figura 28-5. El tratamiento sintomático del parkinsonismo leve es muy probable que se evite hasta que haya algún grado de discapacidad o limitación funcional o hasta que los síntomas comiencen a afectar el estilo de vida del paciente o causen un deterioro social significativo.

Cuando sea necesario un tratamiento sintomático, merece la pena probar con la rasagilina, la selegilina, la amantadina o un medicamento antimuscarínico (en pacientes jóvenes). Con la progresión de la enfermedad, la terapia dopaminérgica se vuelve necesaria. Esto puede iniciarse convenientemente con un agonista de la dopamina, ya sea solo o en combinación con una terapia de baja dosis de carbidopa-levodopa, a menos que existan factores de riesgo para los trastornos del control de impulsos. De manera alternativa, en especial en pacientes mayores, vale omitir un agonista de la dopamina y el paciente puede comenzar con inmediatez con carbidopa-levodopa, que es el tratamiento sintomático más eficaz de las alteraciones motoras del parkinsonismo. La fisioterapia es útil para mejorar la movilidad. En pacientes con parkinsonismo severo y complicaciones a largo plazo de la terapia con la levodopa, como el fenómeno de encendido y apagado, una prueba de tratamiento con la nueva formulación de liberación prolongada de carbidopa-levodopa (Rytary), un inhibidor de COMT o la rasagilina quizá sea útil. La regulación de la ingesta de proteínas en la dieta también puede mejorar las fluctuaciones de la respuesta. La estimulación cerebral profunda a menudo es útil en pacientes con fluctuaciones de respuesta o discinesias que no responden de manera adecuada a estas medidas. El tratamiento de los pacientes que son jóvenes o tienen parkinsonismo leve con la rasagilina puede retrasar la pro-

gresión de la enfermedad y merece consideración, aunque la evidencia del beneficio es incompleta.

PARKINSONISMO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS

La reserpina y el medicamento relacionado con la tetrabenazina agotan las monoaminas biogénicas de sus sitios de almacenamiento, mientras que el haloperidol, la metoclopramida y las fenotiazinas bloquean los receptores de la dopamina. Por tanto, estos medicamentos pueden producir un síndrome parkinsoniano, generalmente, dentro de los 3 meses posteriores a la introducción. El trastorno tiende a ser simétrico, con temblor discreto, pero éste no es siempre el caso. El síndrome está relacionado con una alta dosis y desaparece durante varias semanas o meses después de la abstinencia. Si es necesario el tratamiento, se prefieren los agentes antimuscarínicos. La levodopa no es útil si se continúan los medicamentos neurolépticos y, de hecho, pueden agravar el trastorno mental para el que originalmente se recetaron medicamentos antipsicóticos.

En 1983 se descubrió una forma de parkinsonismo inducida por fármacos en individuos que intentaron sintetizar y usar un narcótico relacionado con la meperidina, pero en realidad se sintetizaron y autoadministraron el MPTP, como se analiza en el recuadro: "MPTP y parkinsonismo".

SÍNDROMES DE PARKINSONISMO ATÍPICO

Varios trastornos caracterizados por parkinsonismo difieren de la enfermedad de Parkinson clásica debido a temblor discreto, simetría de los hallazgos neurológicos y la presencia de hallazgos adicionales (p. ej., disautonomía, déficits cerebelosos, anomalías del movimiento ocular o cambios tempranos cognitivos y conductuales). Estos trastornos incluyen **atrofia multisistémica**, **parálisis supranuclear progresiva**, **degeneración corticobasal** y **enfermedad difusa del cuerpo de Lewy**. El pronóstico es peor que para la enfermedad de Parkinson, y la respuesta al tratamiento antiparkinsoniano puede ser limitada. El tratamiento es sintomático.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Temblor

El temblor consiste en movimientos oscilatorios rítmicos. El temblor postural fisiológico es un fenómeno normal que se ve aumentado en amplitud por la ansiedad, la fatiga, la tirotoxicosis y la epinefrina o el isoproterenol por vía intravenosa. El **propranolol** reduce su amplitud y, si se administra por vía intraarterial, previene la respuesta al isoproterenol en la extremidad perfundida, presumiblemente a través de alguna acción periférica. Ciertos medicamentos —en especial los broncodilatadores, el valproato, los antidepresivos tricíclicos y el litio— pueden producir una intensificación del temblor fisiológico normal dependiente de la dosis, que se revierte al suspender el medicamento. Aunque el temblor producido por los simpaticomiméticos como la terbutalina (un broncodilatador) está bloqueada por el propranolol, que antagoniza los receptores β_1 y β_2, no está bloqueado por el metoprolol, un antagonista selectivo de β_1; esto sugiere que dicho temblor esté mediado en lo principal por los receptores β_2.

El **temblor esencial** es un temblor postural, a veces familiar con herencia autosómica dominante, que es clínicamente similar al temblor fisiológico. Se han descrito al menos tres *locus* genéticos (*ETM1* en 3q13, *ETM2* en 2p24.1 y una ubicación en 6p23), que tienen asociaciones con varios otros *locus* mapeados. La disfunción de los receptores β_1 ha sido implicada en algunos casos, ya que el temblor puede responder dramáticamente a las dosis estándar de metoprolol, así como al propranolol. El temblor puede involucrar las manos, la cabeza, la voz y con menor frecuencia las piernas. Los pacientes pueden volverse socialmente limitados o retraídos, de manera funcional, la calidad de vida se ve afectada, y algunos pacientes informan que están seriamente incapacitados por el temblor.

El enfoque terapéutico más útil es con el propranolol, pero no está claro si la respuesta depende de una acción central o periférica. La farmacocinética, los efectos farmacológicos y las reacciones adversas del propranolol se analizan en capítulo 10. En general, se requieren dosis diarias de propranolol del orden de 120 mg o más (rango, 60-320 mg), divididas en dos dosis; los efectos adversos informados han sido pocos. El propranolol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, bloqueo cardiaco, asma, depresión o hipoglucemia. Otros efectos adversos incluyen fatiga, malestar general, mareos e impotencia. Los pacientes pueden recibir instrucciones para tomarse su propio pulso y llamar al médico si se desarrolla una bradicardia significativa. El propranolol de acción prolongada también es efectivo y es preferido por muchos pacientes debido a su conveniencia. Algunos pacientes prefieren tomar una dosis única de propranolol cuando anticipan que es probable que su temblor se exacerbe, por ejemplo, por situaciones sociales. El metoprolol a veces es útil en el tratamiento del temblor cuando los pacientes tienen una enfermedad pulmonar concomitante que contraindica el uso del propranolol.

Las drogas que potencian los receptores $GABA_A$ en el sistema nervioso central (como el fenobarbital, la primidona, el topiramato y las benzodiacepinas) también mejoran el temblor, pero el fenobarbital no se usa clínicamente debido a su efecto sedante. La **primidona** (un fármaco antiepiléptico, véase capítulo 24), en dosis gradualmente crecientes de hasta 250 mg tres veces al día, también es efectiva para proporcionar control sintomático en algunos casos. Los pacientes con temblor son muy sensibles a la primidona y con frecuencia no toleran las dosis utilizadas para tratar las convulsiones; se deben iniciar con 50 mg una vez al día y aumentar la dosis diaria en 50 mg cada 2 semanas, según la respuesta. En muchos casos, una dosis de 125 mg, dos o tres veces al día, es suficiente.

El **topiramato**, otro medicamento antiepiléptico, también puede ser útil en una dosis diaria de 400 mg, acumulada de forma gradual. El **alprazolam** (en dosis de hasta 3 mg al día) o la **gabapentina** (100 a 2 400 mg/d, por lo general, 1 200 mg/d) es útil en algunos pacientes. La gabapentina se une a la subunidad α2δ de los canales de calcio. Produce un alivio menos consistente del temblor, pero se asocia con menos efectos secundarios que la primidona. Otros pacientes reciben ayuda mediante inyecciones intramusculares de toxina botulínica, pero la debilidad dependiente de la dosis puede complicar el beneficio sintomático. La estimulación talámica mediante un electrodo y estimulador implantado, a menudo vale la pena en casos avanzados refractarios a la farmacoterapia. La talamotomía por ecografía focalizada guiada por imágenes por resonancia magnética es prometedora. El diazepam, el clordiazepóxido, la mefenasina y agentes de antiparkinsonismo han sido recomendados en el pasado, pero en general son de poco beneficio. Pequeñas cantidades de alcohol pueden suprimir el temblor esencial por un tiempo breve, pero no deben recomendarse como una estrategia de tratamiento debido a posibles complicaciones conductuales y otras complicaciones del alcohol.

MPTP y parkinsonismo

Los informes de inicios de la década de 1980, acerca de una forma rápida y progresiva del parkinsonismo en personas jóvenes, abrieron una nueva área de investigación en la etiología y el tratamiento del parkinsonismo. El informe inicial describió a jóvenes aparentemente sanos que intentaron mantener su hábito opioide con un análogo de la meperidina sintetizado por un químico aficionado. Sin darse cuenta se autoadministraron 1-metil-4-fenil-1, 2,3,6- tetrahidropiridina (MPTP) y posteriormente desarrollan una forma muy grave de parkinsonismo.

El MPTP es una protoxina que se convierte por la monoaminooxidasa B en *N*-metil-4-fenilpiridinio (MPP^+). La MPP^+ es absorbida de manera selectiva por células en la sustancia negra a través de un mecanismo activo normalmente responsable de la recaptura de la dopamina. La MPP^+ inhibe el complejo I mitocondrial, inhibiendo así la fosforilación oxidativa. La interacción de MPP^+ con el complejo I probablemente conduce a la muerte celular y, por tanto, a la depleción de la dopamina estriatal y al parkinsonismo.

El reconocimiento de los efectos del MPTP sugirió que la enfermedad de Parkinson que se produce con espontaneidad puede ser el resultado de la exposición a una toxina ambiental que es igualmente selectiva en su objetivo. Sin embargo, aún no se ha identificado tal toxina. También sugirió una manera exitosa de producir un modelo experimental de la enfermedad de Parkinson en animales, en especial primates no humanos. Este modelo es útil en el desarrollo de nuevos fármacos antiparkinsonianos. El pretratamiento de los animales expuestos con un inhibidor de la monoaminooxidasa B como la selegilina evita la conversión de MPTP a MPP^+ y, por tanto, protege contra la aparición de parkinsonismo. Esta observación ha proporcionado una razón para creer que la selegilina o la rasagilina pueden retardar la progresión de la enfermedad de Parkinson en humanos.

El **temblor intencional** está presente durante el movimiento pero no en reposo; a veces ocurre como una manifestación tóxica de alcohol o drogas como la fenitoína. La retirada o la reducción de la dosis proporcionan un alivio dramático. No hay un tratamiento farmacológico satisfactorio para el temblor de intención debido a otros trastornos neurológicos.

El **temblor en reposo** por lo general se debe a parkinsonismo.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario autosómico dominante causado por una anomalía (expansión de una repetición de trinucleótidos de CAG que codifica la vía de la poliglutamina) del gen de la *huntingtina* en el cromosoma 4. También puede aparecer una forma autosómica recesiva. Los trastornos similares a la enfermedad de Huntington (HDL, *Huntington disease-like*) no se asocian con un número de repetición de trinucleótidos CAG anormales del gen *huntingtina*. Se producen formas autosómicas dominantes (*HDL1*, 20pter-p12, *HDL2*, 16q24.3) y recesivas (*HDL3*, 4p15.3).

La enfermedad de Huntington se caracteriza por corea progresiva y demencia, que por lo general comienzan en la edad adulta. El desarrollo de la corea parece estar relacionado con un desequilibrio de la dopamina, la acetilcolina, GABA y quizás otros neurotransmisores en los ganglios basales (figura 28-6). Los estudios farmacológicos indican que la corea es el resultado de la hiperactividad funcional en las vías nigroestriatales dopaminérgicas, tal vez debido a la mayor capacidad de respuesta de los receptores de la dopamina postsinápticos o la deficiencia de un neurotransmisor que normalmente antagoniza a la dopamina. Las drogas que alteran la neurotransmisión dopaminérgica, ya sea agotando las monoaminas centrales (p. ej., la reserpina, la tetrabenazina) o bloqueando los receptores de la dopamina (p. ej., las fenotiazinas, las butirofenonas), a menudo alivian la corea, mientras que las dopaminérgicas como la levodopa tienden a exacerbarlas.

Tanto GABA como la enzima (ácido glutámico descarboxilasa) relacionada con su síntesis, se reducen de forma marcada en los ganglios basales de pacientes con la enfermedad de Huntington, y los receptores GABA por lo general están implicados en vías inhibitorias. También hay una disminución significativa en la concentración de colina acetiltransferasa, la enzima responsable de la síntesis de acetilcolina, en los ganglios basales de estos pacientes. Estos hallazgos pueden ser de importancia fisiopatológica y han conducido a intentos de aliviar la corea mediante la mejora de la actividad central de GABA o acetilcolina, pero con resultados decepcionantes. Como consecuencia, los medicamentos más frecuentes usados para controlar la discinesia en pacientes con la enfermedad de Huntington son aquellos que interfieren con la actividad de la dopamina. Con todos estos últimos medicamentos, sin embargo, la reducción de los movimientos anormales puede estar asociada con el parkinsonismo iatrogénico.

La **tetrabenazina** (12.5-50 mg por vía oral tres veces al día) reduce la dopamina cerebral y reduce la gravedad de la corea. Tiene me-

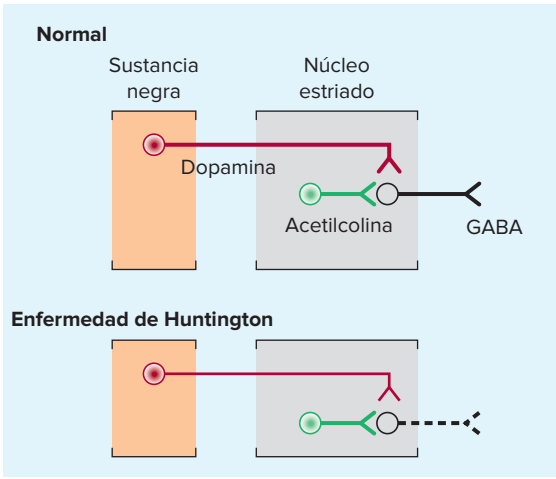


FIGURA 28-6 Representación esquemática de la secuencia de neuronas involucradas en la corea de Huntington. **Arriba:** las neuronas dopaminérgicas (rojas) que se originan en la sustancia negra normalmente inhiben la salida de las neuronas espinosa GABAérgicas del núcleo estriado, mientras que las neuronas colinérgicas (verdes) ejercen un efecto excitador. **Abajo:** en la corea de Huntington, algunas neuronas colinérgicas pueden perderse, pero incluso más neuronas GABAérgicas (negras) se degeneran.

nos efectos adversos problemáticos que la reserpina, que también se ha utilizado para este fin. La tetrabenazina es metabolizada por el citocromo P450 (CYP2D6, *cytochrome P450*) y, por tanto, se ha recomendado el genotipo para determinar el estado del metabolizador (expresión de CYP2D6) en pacientes que necesitan dosis superiores a 50 mg/d. Para metabolizadores lentos, la dosis máxima recomendada es de 50 mg diarios (25 mg/dosis); de lo contrario, se puede usar una dosis máxima de 100 mg diarios. El tratamiento con bloqueadores del receptor de la dopamina postsinápticos como las fenotiazinas y las butirofenonas también puede ser útil. El **haloperidol** se inicia en una pequeña dosis, por ejemplo, 1 mg dos veces al día, y se incrementa cada 4 días dependiendo de la respuesta. Si el haloperidol no es útil, el tratamiento con dosis crecientes de la **flufenazina** en una dosis similar, por ejemplo, 1 mg dos veces al día, a veces ayuda. Varios informes recientes sugieren que la **olanzapina** también puede ser útil; la dosis varía con el paciente, pero a menudo es suficiente con 10 mg diarios, aunque a veces se requieren dosis de hasta 30 mg diarios. La farmacocinética y las propiedades clínicas de estos medicamentos se consideran en mayor detalle en otro lugar de este libro. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden reducir la depresión, la agresión y la agitación. Sin embargo, los inhibidores potentes de CYP2D6 se deben usar con precaución, ya que quizá sea necesario disminuir la dosis de la tetrabenazina tomada al mismo tiempo.

Un agente novedoso, la deutetrabenazina, que es un inhibidor selectivo del transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2, *vesicular monoamine 2 transporter*) que modula las reservas de la dopamina, fue aprobado por la FDA para la corea de la enfermedad de Huntington mientras este libro estaba en prensa. La dosis se acumula semanalmente de 6 mg diarios a un máximo de 24 mg dos veces al día con alimentos (18 mg dos veces al día en metabolizadores pobres de CYP2DG). La deutetrabenazina está contraindicada en pacientes con inhibidores de la monoaminooxidasa, la reserpina o la tetrabenazina, y en aquellos con depresión severa o con tendencias suicidas.

Otros aspectos importantes de la gestión incluyen asesoramiento genético, terapia del habla, terapia física y ocupacional, precauciones para la disfagia y la provisión de servicios sociales.

Otras formas de la corea

La **corea hereditaria benigna** es hereditaria (por lo general autosómica dominante, tal vez también autosómica recesiva) o surge con espontaneidad. La corea se desarrolla en la primera infancia y no progresa durante la vida adulta; no ocurre la demencia. En pacientes con mutaciones en el gen *TITF-1*, también pueden existir anomalías tiroideas y pulmonares (síndrome cerebro-tiroides-pulmón). La corea familiar también puede aparecer como parte del síndrome de corea-acantocitosis, juntos con los tics orolingües, vocalizaciones, cambios cognitivos, convulsiones, neuropatía periférica y atrofia muscular; las lipoproteínas-β séricas son normales. Las mutaciones del gen que codifica la coreína en 9q21 pueden ser causales. El tratamiento de estos trastornos hereditarios es sintomático. La tetrabenazina (0.5 mg/kg/d para niños y 37.5 mg/d para adultos) puede mejorar la corea en algunos casos.

El tratamiento se dirige a la causa subyacente cuando la corea ocurre como una complicación de trastornos médicos generales como tirotoxicosis, policitemia vera, lupus eritematoso sistémico, hipocalcemia y cirrosis hepática. La corea inducida por fármacos se trata mediante la retirada de la sustancia ofensora, que puede ser levodopa, un fármaco antimuscarínico, la anfetamina, el litio, la fenitoína o un anticonceptivo oral. Los fármacos neurolépticos quizá también producen una discinesia aguda o tardía (se trata más adelante). La corea de Sydenham es temporal, y por lo general, tan leve que el tratamiento farmacológico de la discinesia es innecesario, pero los fármacos bloqueadores de la dopamina son efectivos para suprimirlo.

Balismo

La base bioquímica del balismo es desconocida, pero el enfoque farmacológico para el tratamiento es el mismo que para corea. El tratamiento con la tetrabenazina, el haloperidol, la perfenazina u otros medicamentos bloqueadores de la dopamina pueden ser útiles.

Atetosis y distonía

La base fisiológica de estos trastornos es desconocida y no existe un tratamiento médico satisfactorio para ellos. Un subconjunto de pacientes responden bien a la medicación con la levodopa (distonía sensible a la dopa), que por tanto es digna de prueba. Los pacientes ocasionales con distonía pueden responder al diazepam, la amantadina, los fármacos antimuscarínicos (en altas dosis), la carbamazepina, el baclofeno, el haloperidol o las fenotiazinas. Una prueba de estos enfoques farmacológicos vale la pena, aunque a menudo no es exitosa. Los pacientes con distonías focales como el blefaroespasmo o tortícolis a menudo se benefician de la inyección de toxina botulínica en los músculos hiperactivos. La estimulación cerebral profunda puede ser útil en casos médicamente intratables. Se está explorando el papel de la estimulación magnética transcraneal repetitiva y la estimulación de corriente directa transcraneal para inducir cambios plásticos en el cerebro.

Tics

La base fisiopatológica de los tics es desconocida. Los tics múltiples crónicos (**síndrome de Gilles de la Tourette**) pueden requerir tratamiento sintomático si el trastorno es grave o tiene un impacto significativo en la vida del paciente. La educación de los pacientes, la familia y los maestros es importante. La terapia farmacológica puede ser necesaria cuando los tics interfieren con la vida social o perjudican las actividades de la vida diaria.

El tratamiento es con medicamentos que bloquean los receptores de la dopamina o agotan las reservas de la dopamina, como la flufenazina, la pimozida y la tetrabenazina. Estos medicamentos reducen la frecuencia y la intensidad de los tics en aproximadamente 60%. La **pimozida**, un antagonista del receptor de la dopamina, puede ser útil en pacientes como tratamiento de primera línea o en aquellos que no responden o son intolerantes con los otros agentes mencionados. El tratamiento se inicia a 1 mg/día y la dosis aumenta en 1 mg cada 5 días; la mayoría de los pacientes requieren 7-16 mg/d. Tiene efectos secundarios similares al haloperidol pero puede causar irregularidades en el ritmo cardiaco. El **haloperidol** se ha utilizado durante muchos años para tratar los trastornos de los tics. Los pacientes pueden tolerar mejor este fármaco si el tratamiento comienza con una dosis pequeña (p. ej., 0.25 o 0.5 mg diarios) y luego aumenta de forma gradual (p. ej., 0.25 mg cada 4 o 5 días) durante las siguientes semanas según la respuesta y la tolerancia. La mayoría de los pacientes al final requieren una dosis diaria total de 3-8 mg. Los efectos adversos incluyen trastornos del movimiento extrapiramidal, sedación, sequedad de boca, visión borrosa y trastornos gastrointestinales. El **aripiprazol** (véase capítulo 29) también se ha encontrado efectivo en el tratamiento de los tics.

Aunque no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento de los tics o síndrome de Tourette, ciertos agonistas α_2-adrenérgicos pueden preferirse como tratamiento inicial porque es menos probable que causen efectos secundarios extrapiramidales que los agentes neurolépticos. La **clonidina** reduce los tics motores o vocales en aproximadamente 50% de los niños así tratados. Puede actuar reduciendo la actividad en neuronas no adrenérgicas en el *locus* cerúleo. Se introduce a una dosis de 2-3 mcg/kg/d, aumentando después de 2 semanas a 4 mcg/kg/d y luego, si es necesario, a 5 mcg/kg/d. Puede causar una caída transitoria inicial en la presión arterial. El efecto adverso más común es la sedación; otros efectos adversos incluyen salivación y diarrea reducidas o excesivas. La **guanfacina**, otro agonista α_2-adrenérgico, también se ha utilizado. Ambos medicamentos pueden ser en particular útiles para los síntomas conductuales, como los trastornos del control de impulsos.

Los antipsicóticos atípicos, como la risperidona y el aripiprazol, pueden ser en especial valiosos en pacientes con problemas conductuales significativos. El clonazepam y la carbamazepina también se han usado. Las propiedades farmacológicas de estos medicamentos se discuten en otro lugar de este libro.

La inyección de toxina botulínica A en el sitio de los tics problemáticos a veces es útil cuando se trata de los tics simples focales. El tratamiento de cualquier trastorno de déficit de atención asociado (p. ej., con parche de la clonidina, la guanfacina, la pemolina, el metilfenidato o la dextroanfetamina) o trastorno obsesivo-compulsivo (con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o la clomipramina) pueden ser necesarios.

La estimulación cerebral profunda a veces vale la pena, en casos que, de otro modo, serían intratables.

Discinesias inducidas por fármacos

La levodopa o agonistas de la dopamina producen diversas discinesias como un fenómeno relacionado con la dosis en pacientes con enfermedad de Parkinson; la reducción de la dosis los revierte. La corea también puede desarrollarse en pacientes que reciben la fenitoína, la carbamazepina, las anfetaminas, el litio y los anticonceptivos orales, y se resuelve con la interrupción de la medicación ofensora. La distonía se debe a la administración de agentes dopaminérgicos, litio, inhibidores de la recaptura de serotonina, la carbamazepina y la metoclopramida; y temblor postural a partir de la teofilina, la cafeína, el litio, el ácido valproico, hormona tiroidea, antidepresivos tricíclicos e isoproterenol.

La base farmacológica de la discinesia aguda o distonía a veces precipitada por las primeras dosis de una fenotiazina no está clara. En la mayoría de los casos, la administración parenteral de un fármaco antimuscarínico como la benztropina (2 mg por vía intravenosa), la difenhidramina (50 mg por vía intravenosa) o el biperideno (2-5 mg por vía intravenosa o intramuscular) es útil, mientras que en otros casos, el diazepam (10 mg por vía intravenosa) alivia los movimientos anormales.

La **discinesia tardía**, un trastorno caracterizado por una variedad de movimientos anormales, es una complicación frecuente del tratamiento con neurolépticos a largo plazo o con la metoclopramida (véase capítulo 29). Su base farmacológica precisa no está clara. Una reducción en la dosis de la medicación ofensiva, un bloqueador del receptor de la dopamina, comúnmente empeora la discinesia, mientras que un aumento en la dosis puede suprimirla. Los fármacos con mayor probabilidad de proporcionar un beneficio sintomático inmediato son aquellos que interfieren con la función dopaminérgica, ya sea por depleción (p. ej., la reserpina, la tetrabenazina) o bloqueo de los receptores (p. ej., las fenotiazinas, las butirofenonas). Paradójicamente, los medicamentos que bloquean los receptores son los que también causan la discinesia. La deutetrabenazina y la valbenazina son inhibidores selectivos de VMAT2, que modula la liberación de la dopamina. Ambos muestran una gran promesa para mejorar la discinesia tardía. La deutetrabenazina ha sido aprobada por la FDA para la enfermedad de Huntington y la valbenazina para la discinesia tardía.

La **distonía tardía** por lo general es segmentaria o focal; la distonía generalizada es menos común y ocurre en pacientes más jóvenes. El tratamiento es el mismo que para la discinesia tardía, pero los medicamentos anticolinérgicos también pueden ser útiles; las distonías focales también pueden responder a la inyección local de toxina botulínica A. La **acatisia tardía** se trata de manera similar al parkinsonismo inducido por fármacos. El **síndrome del conejo**, otro trastorno inducido por neurolépticos, se manifiesta por movimientos verticales rítmicos en la boca; puede responder a drogas anticolinérgicas.

Debido a que los síndromes tardíos que se desarrollan en adultos a menudo son irreversibles y no tienen un tratamiento satisfactorio, se debe tener cuidado para reducir la probabilidad de que ocurran. La medicación antipsicótica debe prescribirse sólo cuando sea necesario y debe suspenderse de manera periódica para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento y desenmascarar la discinesia incipiente. La tioridazina, una fenotiazina con una cadena lateral de la piperidina, es un agente antipsicótico eficaz que parece menos probable que la mayoría que causan reacciones extrapiramidales, tal vez porque tiene poco efecto sobre los receptores de la dopamina en el sistema estriatal. Finalmente, los fármacos antimuscarínicos no deben prescribirse de forma rutinaria en pacientes que reciben neurolépticos, ya que la combinación puede aumentar la probabilidad de discinesia.

El **síndrome neuroléptico maligno**, una complicación poco frecuente del tratamiento con neurolépticos, se caracteriza por rigidez, fiebre, cambios en el estado mental y disfunción autonómica (véase cuadro 16-4). Los síntomas por lo normal se desarrollan durante 1-3 días (en lugar de minutos u horas como en la hipertermia maligna) y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. El tratamiento incluye la retirada de medicamentos antipsicóticos, el litio y los anticolinérgicos; reducción de la temperatura corporal, y rehidratación. El dantroleno, los agonistas de la dopamina, la levodopa o la amantadina pueden ser útiles, pero existe una alta tasa de mortalidad (hasta 20%) con el síndrome neuroléptico maligno.

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas se caracteriza por una desagradable molestia progresiva que parece surgir en lo profundo de las piernas y en ocasiones en los brazos. Los síntomas ocurren en particular cuando los pacientes están relajados, en especial cuando están acostados o sentados, y provocan la necesidad de moverse. Tales síntomas pueden retrasar el inicio del sueño. También puede ocurrir un trastorno del sueño asociado con movimientos periódicos durante el sueño. La causa es desconocida, pero el trastorno es especialmente común entre las mujeres embarazadas y también entre los pacientes urémicos o diabéticos con neuropatía. En la mayoría de los pacientes no se encuentra una causa predisponente obvia, pero se han asociado varios *locus* genéticos.

Los síntomas pueden resolverse con la corrección de la anemia por déficit de hierro coexistente y, a menudo, responden a los agonistas de la dopamina, la levodopa, el diazepam, el clonazepam, la

gabapentina u opiáceos. La terapia dopaminérgica es el tratamiento preferido para el síndrome de piernas inquietas y debe iniciarse con agonistas dopaminérgicos de acción prolongada (p. ej., **pramipexol** 0.125-0.75 mg o **ropinirol** 0.25-4.0 mg una vez al día) o con el parche cutáneo de rotigotina para evitar el aumento asociado en especial con carbidopa-levodopa (25/100 o 50/200 tomado alrededor de 1 hora antes de acostarse). El aumento se refiere a la aparición o mejora más temprana de los síntomas; inicio más temprano de los síntomas en reposo, y una respuesta más breve a la medicación. Cuando se produce un aumento con la levodopa, se debe sustituir un agonista de la dopamina. Si ocurre en pacientes que reciben un agonista, la dosis diaria se debe dividir, se debe probar otro agonista u otros medicamentos deben sustituirse. La terapia con agonistas de la dopamina puede estar asociada con el desarrollo de trastornos de control de impulsos. La **gabapentina** es efectiva para reducir la gravedad del síndrome de piernas inquietas y se toma una o dos veces al día (por la noche y antes del sueño). La dosis inicial es de 300 mg diarios, aumentando según la respuesta y la tolerancia (aproximadamente a 1 800 mg al día). El enacarbil oral de la gabapentina (600 o 1 200 mg una vez al día) también puede ser útil. Un estudio reciente sugiere que la **pregabalina**, un medicamento relacionado, también es efectiva en una dosis diaria total de 150-300 mg, tomada en dosis divididas. El **clonazepam**, 1 mg al día, también es a veces útil, en especial para aquellos con síntomas intermitentes. Cuando se requieren **opiáceos**, deben usarse aquellos con semividas largas o bajo potencial adictivo. La oxicodona a menudo es efectiva; la dosis es individualizada.

Enfermedad de Wilson

Un trastorno recesivamente heredado (13q14.3-q21.1) del metabolismo del cobre, la enfermedad de Wilson se caracteriza bioquímicamente por reducción de las concentraciones séricas de cobre y ceruloplasmina, patológicamente por un aumento notable de la concentración de cobre en el cerebro y las vísceras, y clínicamente por signos de disfunción hepática y neurológica. Los signos neurológicos incluyen temblor, movimientos coreiformes, rigidez, hipocinesia, disartria y disfagia. Los hermanos de los pacientes afectados deben someterse a exámenes de estudio de la enfermedad de Wilson asintomática.

El tratamiento implica la eliminación del exceso de cobre, seguido del mantenimiento del equilibrio de cobre. El cobre dietético también debe mantenerse por debajo de 2 mg al día. La **penicilamina** (dimetilcisteína) se ha utilizado durante muchos años como el principal agente para eliminar el cobre. Es un agente quelante que forma un complejo de anillo con cobre (véase capítulo 57). Se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal y se excreta de manera muy rápida en la orina. Una dosis inicial común en adultos es 500 mg tres o cuatro veces al día. Después de que ocurre la remisión, es posible reducir la dosis de mantenimiento, por lo general a no menos de 1 g por día, que a partir de entonces debe continuar de forma indefinida. Los efectos adversos incluyen náuseas y vómitos, síndrome nefrótico, un síndrome similar al lupus, pénfigo, miastenia, artropatía, neuropatía óptica y varias discrasias sanguíneas. En alrededor de 10% de los casos, el empeoramiento neurológico ocurre con la penicilamina. El tratamiento debe controlarse mediante análisis de orina frecuentes y hemograma completo.

El **clorhidrato de trientina**, otro agente quelante, es preferido por encima de la penicilamina, debido a la menor probabilidad de reacciones farmacológicas o empeoramiento neurológico. Se puede usar en una dosis diaria de 1-1.5 g. La trientina parece tener pocos efectos adversos además de la anemia leve debida a la deficiencia de hierro en algunos pacientes. El **tetratiomolibdato** puede ser mejor que la trientina para preservar la función neurológica en pacientes con afectación neurológica y se toma con y entre comidas. Todavía no está disponible en el comercio.

El acetato de zinc administrado por vía oral aumenta la excreción fecal de cobre y puede usarse en combinación con estos otros agentes. La dosis es de 50 mg tres veces al día. El sulfato de zinc (200 mg/d por vía oral) también se ha utilizado para disminuir la absorción de cobre. El zinc bloquea la absorción de cobre desde el tracto gastrointestinal mediante la inducción de metalotioneína de las células intestinales. Su principal ventaja es su baja toxicidad en comparación con la de otros agentes anticoagulantes, aunque puede causar irritación gástrica cuando se introduce.

El trasplante de hígado a veces es necesario. El papel del trasplante de hepatocito y la terapia génica está en la actualidad bajo investigación.

RESUMEN Medicamentos utilizados para los trastornos del movimiento

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
LEVODOPA Y COMBINACIONES				
• Levodopa	Transportado al sistema nervioso central (SNC, *central nervous system*) y convertido a la dopamina (que no ingresa al SNC); también convertido a la dopamina en la periferia	Mejora todos los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson y causa efectos dopaminérgicos periféricos significativos (véase texto)	Enfermedad de Parkinson: la terapia más eficaz, pero no siempre se utiliza como el primer medicamento debido al desarrollo de fluctuaciones de respuesta incapacitantes con el tiempo	Oral • efecto ~6-8 h • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal, arritmias, discinesias, fenómenos de encendido-apagado y desgaste, alteraciones del comportamiento • *Interacciones:* el uso con carbidopa disminuye en gran medida la dosis requerida y es ahora estándar • utilizando los inhibidores COMT o MAO-B prolongan la duración del efecto
• *Levodopa + carbidopa (Sinemet, otros): la carbidopa inhibe el metabolismo periférico de la levodopa a la dopamina y reduce la dosis y la toxicidad requerida; carbidopa no ingresa al SNC*				
• *Levodopa + carbidopa + entacapona (Stalevo): la entacapona es un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (ver a continuación)*				
AGONISTAS DE LA DOPAMINA				
• Pramipexol	Agonista directo en los receptores D_3, sin ergotamina	Reduce los síntomas de parkinsonismo • suaviza fluctuaciones en la respuesta de la levodopa	Enfermedad de Parkinson: se puede utilizar como terapia inicial • además efectiva en el fenómeno de encendido y apagado	Oral • efecto ~8 h • *Toxicidad:* náuseas y vómitos, hipotensión postural, discinesias, confusión, trastornos del control de impulsos, somnolencia
• *Ropinirol: similar a pramipexol; sin ergotamina; agonista D_2 relativamente puro*				
• *Bromocriptina: derivado de la ergotamina; agonista potente en los receptores D_2; más tóxico que pramipexol o ropinirol; ahora raramente se usa para el efecto antiparkinsoniano*				
• *Apomorfina: sin ergotamina; vía subcutánea útil para el tratamiento de rescate en discinesia inducida por levodopa; alta incidencia de náuseas y vómitos*				
INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (MAO)				
• La rasagilina	inhibe la MAO-B selectivamente; dosis más altas también inhiben la MAO-A	Aumenta las reservas de dopamina en las neuronas; puede tener efectos neuroprotectores	Enfermedad de Parkinson: adyuvante a la levodopa • suaviza la respuesta a la levodopa	Oral • *Toxicidad e interacciones:* puede causar síndrome de serotonina, con meperidina, y teóricamente también con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos
• *Selegilina: como rasagilina, uso coadyuvante con levodopa; puede ser menos potente que la rasagilina*				
• *Safinamida: también se usa como complemento de la levodopa en pacientes con fluctuaciones de respuesta*				
INHIBIDORES DE COMT				
• Entacapona	inhibe COMT en la periferia • no entra en SNC	Reduce el metabolismo de levodopa y prolonga su acción	Enfermedad de Parkinson	Oral • *Toxicidad:* aumento de la toxicidad por levodopa • náusea, discinesias, confusión
• *Tolcapona: como la entacapona, pero entra al SNC; alguna evidencia de hepatotoxicidad, elevación de las enzimas hepáticas*				

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS				
• Benztropina	• Antagonistas de receptores M en ganglios basales	Reduce el temblor y la rigidez • pequeño efecto en bradicinesia	Enfermedad de Parkinson	Oral • *Toxicidad:* efectos antimuscarínicos típicos: sedación, midriasis, retención urinaria, estreñimiento, confusión, sequedad de la boca
• *Biperiden, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo: agentes antimuscarínicos similares con efectos en el CNS*				
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON				
• Tetrabenazina, reserpina	Liberan los transmisores de amina, especialmente la dopamina, de las terminaciones nerviosas	Reduce la severidad de la corea	Enfermedad de Huntington • otras aplicaciones, véase capítulo 11	Oral • *Toxicidad:* hipotensión, sedación, depresión, diarrea • tetrabenazina algo menos tóxica que la reserpina
• *Haloperidol, flufenazina, otros neurolépticos, olanzapina: bloqueadores de los receptores de la dopamina, algunas veces útiles*				
DROGAS UTILIZADAS EN EL SÍNDROME DE TOURETTE				
• Pimozida, haloperidol	Bloquea los receptores centrales D_2	Reduce la frecuencia y severidad de los tics vocales y motores	Síndrome de Tourette • otras aplicaciones, véase capítulo 29	Oral • *Toxicidad:* parkinsonismo, otras discinesias • sedación • visión borrosa • boca seca • trastornos gastrointestinales • la pimozida puede causar alteraciones del ritmo cardiaco
• *Clonidina, guanfacina: eficaz en ~50% de los pacientes; véase capítulo 11 para farmacología básica*				
• *Fenotiazinas, antipsicóticos atípicos, clonazepam, carbamazepina: algunas veces de valor*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Amantadina	Genérico, Simetrel
Apomorfina	Apokyn
Benztropina	Genérico, Cogentina
Biperideno	Akineton
Bromocriptina	Genérico, Parlodel
Carbidopa	Lodosin
Carbidopa/levodopa	Genérico, Sinemet, Parcopa, Rytary
Carbidopa/levodopa/entacapona	Genérico, Stalevo
Entacapona	Genérico, Comtan
Levodopa	Dopar, otros
Orfenadrina	Genérico, varios
Penicilamina	Cuprimina, Depen
Pergolida*	Permax, otros
Pramipexol	Genérico, Mirapex
Prociclidina	Kemadrin
Rasagilina	Azilect
Ropinirol	Genérico, Requip, Requip XL
Safinamida	Xadago
Selegilina (deprenil)	Emsam
Tetrabenazina	Xenazina
Tolcapona	Tasmar
Trientina	Siprina
Trihexifenidil	Genérico, Artane, otros

* No disponible en Estados Unidos.

REFERENCIAS

Angot E, *et al*. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol* 2010; 9:1128.

Antonini A, *et al*. Role of pramipexole in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010; 24:829.

Bestha DP, *et al*. Management of tics and Tourette's disorder: An update. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:1813.

Brewer GJ. The use of copper-lowering therapy with tetrathiomolybdate in medicine. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:89.

Bronstein JM, *et al*. Deep brain stimulation for Parkinson disease: An expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2010; 68:165.

Chang KH, *et al*. Efficacy and safety of topiramate for essential tremor: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94:e1809.

Cho HJ, Hallett M. Non-invasive brain stimulation for treatment of focal hand dystonia: Update and future direction. *J Mov Disord* 2016; 9:55.

Christine CW, *et al*. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73:1662.

Connolly BS, *et al*. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: A review. *JAMA* 2014; 311:1670.

Cornelius JR, *et al*. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: A case control study. *Sleep* 2010; 33:81.

Cummings J, *et al*. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:533.

David FJ, *et al*. Exercise improves cognition in Parkinson's disease: The PRET-PD randomized, clinical trial. *Mov Disord* 2015; 30:1657.

Earley CJ, *et al*. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep. *Handb Clin Neurol* 2011; 99:913.

Elias WJ, *et al*. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013; 369:640.

Follett KA, *et al*. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:2077.

Fox SH, *et al*. The Movement Disorders Society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(Suppl 3):S2.

Garcia-Borreguero D, *et al*. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010; 74:1897.

Gottwald MD, Aminoff MJ. Therapies for dopaminergic-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2011; 69:919.

Hartmann A, Worbe Y. Pharmacological treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37:1157.

Hauser RA, *et al*. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations; a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2013; 12:346.

Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:531.

Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord* 2013; 28:1001.

Kalia LV, Kalia SK, Lang AE, *et al*. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1442.

Kimber TE. An update on Tourette syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:286.

Kordower JH, *et al*. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: A second case report. *Mov Disord* 2008; 23:2303.

LeWitt PA, *et al*. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: A double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10:309.

Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1184:173.

Lyons KE, Pahwa R. Outcomes of rotigotine clinical trials: Effects on motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2013; 31(3 Suppl):S51.

Olanow CW, *et al*. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361:1268.

Ondo W. Essential tremor: What we can learn from current pharmacotherapy. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2016; 6:356.

Palfi S, *et al*. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: A dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2014; 383:1138.

PD MED Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomized trial. *Lancet* 2014; 384:1196.

Perez-Lloret S, *et al*. Adverse drug reactions to dopamine agonists: A comparative study in the French Pharmacovigilance Database. *Mov Disord* 2010; 25:1876.

Sadeghi R, Ondo WG. Pharmacological management of essential tremor. *Drugs* 2010; 70:2215.

Schapira AH, *et al*. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017; 74:216.

Schilsky ML. Wilson disease: Current status and the future. *Biochimie* 2009; 91:1278.

Scott LJ. Gabapentin enacarbil: In patients with restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2012; 26:1073.

Seeberger LC, Hauser RA. Levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:929.

Servello D, *et al*. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: The surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:136.

Simpson DM, *et al*. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86:1818.

Singer HS. Treatment of tics and Tourette syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12:539.

Stocchi F, *et al*. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68:18.

Tamara P, *et al*. Tourette syndrome and other tic disorders of childhood. *Handb Clin Neurol* 2013; 112:853.

Taylor RM, *et al*. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: Experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1061.

Thomas R, Cavanna AE. The pharmacology of Tourette syndrome. *J Neural Transm* 2013; 120:689.

Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: Pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:337.

Van Holst RJ, *et al*. Brain imaging studies in pathological gambling. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:418.

Videnovic A. Treatment of Huntington disease. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15:424.

Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-induced dyskinesias (2 parts). *Drugs* 2016; 76:759 and 779.

Voon V, *et al*. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A multicenter casecontrol study. *Ann Neurol* 2011; 69:986.

Weaver FM, *et al*. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012; 79:55.

Wiggelinkhuizen M, *et al*. Systematic review: Clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:947.

Zesiewicz TA, *et al*. Update on treatment of essential tremor. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15:410.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La historia del paciente es sugestiva de parkinsonismo, pero el temblor discreto y los cambios cognitivos tempranos aumentan la posibilidad de parkinsonismo atípico en lugar de la clásica enfermedad de Parkinson. El pronóstico de estos trastornos es peor que el de la enfermedad de Parkinson clásica. Teniendo en cuenta los cambios cognitivos y su edad, el uso de un agonista de la dopamina fue imprudente, ya que estos agentes son más propensos a exacerbar o precipitar las alteraciones conductuales y cognitivas que la levodopa. Los ataques de sueño pueden ocurrir con espontaneidad, pero se notan especialmente en pacientes que reciben agonistas de la dopamina. El paciente también ha desarrollado *punding*, que es un efecto adverso reconocido de la medicación dopaminérgica. El tratamiento quirúrgico (estimulación cerebral profunda) está contraindicado en pacientes con cambios cognitivos o parkinsonismo atípico.

CAPÍTULO

29

Agentes antipsicóticos y litio

Charles DeBattista, MD*

CASO DE ESTUDIO

Un estudiante de 19 años es llevado a la clínica por su madre, quien se ha preocupado por el comportamiento errático de su hijo y sus creencias extrañas. Destruyó un televisor porque sintió que le enviaba mensajes de hostigamiento. Además, informa haber escuchado voces que le dicen que miembros de la familia están tratando de envenenar su comida. Como resultado, el joven no está comiendo. Después de hacer un diagnóstico se le prescribe el haloperidol de forma ambulatoria, a una dosis que aumenta de manera gradual. El medicamento mejora los síntomas positivos del paciente, pero en última instancia causa efectos adversos intolerables, incluida la acatisia grave. Aunque más costoso, se le prescribe la lurasidona, un fármaco que en el transcurso de varias semanas de tratamiento mejora los síntomas y es tolerado por el paciente. ¿Qué signos y síntomas apoyarían un diagnóstico inicial de esquizofrenia? En el tratamiento de la esquizofrenia, ¿qué beneficios ofrecen los medicamentos antipsicóticos de segunda generación sobre los agentes tradicionales como el haloperidol? Además del manejo de la esquizofrenia, ¿qué otras indicaciones clínicas justifican la consideración del uso de fármacos clasificados nominalmente como antipsicóticos?

AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Los fármacos antipsicóticos pueden reducir los síntomas psicóticos en una amplia variedad de afecciones, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión psicótica, las psicosis asociadas con la demencia y las inducidas por fármacos. También son capaces de mejorar el estado de ánimo y reducir la ansiedad y las alteraciones del sueño, pero no son el tratamiento de elección cuando estos síntomas son la principal alteración en pacientes no psicóticos. Un **neuroléptico** es un subtipo de fármaco antipsicótico que produce una alta incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (EPS, *extrapyramidal side effects*) a dosis clínicamente efectivas, o la catalepsia en animales de laboratorio. Los fármacos **antipsicóticos de segunda generación** o **"atípicos"** son el tipo de antipsicóticos más utilizados en la actualidad.

Historia

La reserpina y la clorpromazina fueron los primeros fármacos útiles para reducir los síntomas psicóticos en la esquizofrenia. La reserpina se usó sólo brevemente para este fin y ya no es de interés como agente antipsicótico. La clorpromazina es un agente neuroléptico, es decir, produce catalepsia en roedores y EPS en humanos. El descubrimiento de que su acción antipsicótica estaba relacionada con el bloqueo del receptor de la dopamina (D o DA) condujo a la identificación de otros compuestos como antipsicóticos entre los años 1950 y 1970. El descubrimiento de la clozapina en 1959 condujo a la constatación de que los fármacos antipsicóticos no deben causar necesariamente EPS en humanos a dosis clínicamente efectivas. La clozapina se denominó fármaco antipsicótico "atípico" debido a esta disociación; produce menos EPS a dosis antipsicóticas equivalentes en hombres y animales de laboratorio. Como resultado, ha habido un cambio importante en la práctica clínica que se aleja de los fármacos antipsicóticos típicos o de primera generación hacia el uso de un número cada vez mayor de fármacos atípicos o de segunda generación, que también tienen otras ventajas. La introducción de medicamentos antipsicóticos condujo a cambios masivos en el manejo de la enfermedad, los cuales incluyen hospitalizaciones breves en lugar de por vida. Estas drogas también han demostrado ser de gran valor para estudiar la fisiopatología de la esquizofrenia y otras psicosis. Cabe señalar que la esquizofrenia y el trastorno bipolar ya no son considerados por muchos especialistas como trastornos separados, sino más bien como parte de un *continuum* de trastornos cerebrales con características psicóticas.

* El autor agradece a Herbert Meltzer, MD, PhD, por sus contribuciones a la edición anterior de este capítulo.

Naturaleza de la psicosis y la esquizofrenia

El término "psicosis" denota una variedad de trastornos mentales que se caracterizan por la incapacidad de distinguir entre lo que es real y lo que no: la presencia de delirios (creencias falsas); varios tipos de alucinaciones, por lo general auditivas o visuales, pero a veces táctiles u olfativas, y pensamiento extremadamente desorganizado en un sensorio sin alteraciones. La esquizofrenia es un tipo particular de psicosis caracterizada en esencia por un sensorio sin alteraciones, pero con un pensamiento marcado y perturbación perceptual. La esquizofrenia es el trastorno psicótico más común, presente en alrededor de 1% de la población y responsable de cerca de la mitad de las hospitalizaciones psiquiátricas a largo plazo. La psicosis no es exclusiva de la esquizofrenia y no está presente siempre en todos los pacientes con esquizofrenia.

La esquizofrenia se considera un trastorno del neurodesarrollo. Esto implica que los cambios estructurales y funcionales en el cerebro de algunos pacientes están presentes incluso en el útero, o que se despliegan durante la infancia y la adolescencia, o ambas. Los estudios gemelares, de adopción y familiares, han establecido que la esquizofrenia es un trastorno genético altamente heredable. No hay un solo gen involucrado. Las teorías actuales implican genes múltiples con mutaciones comunes y raras, que incluyen grandes supresiones e inserciones (variaciones en el número de copias), que se combinan para producir una presentación y un curso clínico muy variado.

HIPÓTESIS DE LA ESQUIZOFRENIA CON BASE EN LA SEROTONINA

El descubrimiento de que los alucinógenos indólicos como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD, *lysergic acid diethylamide*) y la mescalina son agonistas de la serotonina (5-HT) llevó a la búsqueda de alucinógenos endógenos en la orina, la sangre y el cerebro de pacientes con esquizofrenia. Esto resultó infructuoso, pero la identificación de muchos subtipos de receptores 5-HT condujo al descubrimiento fundamental de que el receptor 5-HT_{2A} y posiblemente la estimulación 5-HT_{2C} eran la base de los efectos alucinatorios de estos agentes.

Se ha encontrado que el bloqueo del receptor 5-HT_{2A} es un factor clave en el mecanismo de acción de la clase principal de fármacos antipsicóticos de segunda generación, de los cuales la clozapina es el prototipo y que incluye, por el orden de su introducción en todo el mundo, la melperona, la risperidona, la zotepina, la blonanserina, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol, el sertindol, la paliperidona, la iloperidona, la asenapina, la lurasidona, la cariprazina y el brexpiprazol. Estos medicamentos son *agonistas inversos* del receptor 5-HT_{2A}; es decir, bloquean la actividad constitutiva de estos receptores. La liberación de la dopamina, la norepinefrina, el glutamato, GABA y la acetilcolina, entre otros neurotransmisores en la corteza, la región límbica y el cuerpo estriado está modulada por estos receptores. La estimulación de los receptores 5-HT_{2A} conduce a la despolarización de las neuronas de glutamato, pero también a la estabilización de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) en las neuronas postsinápticas. Se ha encontrado que los alucinógenos pueden modular la estabilidad de un complejo que consiste en receptores 5-HT_{2A} y NMDA.

La estimulación del receptor 5-HT_{2C} proporciona un medio adicional para modular la actividad dopaminérgica cortical y límbica. La estimulación de los receptores 5-HT_{2C} conduce a la inhibición de la liberación de la dopamina cortical y límbica. Muchos antipsicóticos atípicos, por ejemplo, la clozapina, la asenapina y la olanzapina, son agonistas inversos de 5-HT_{2C}. Los agonistas de 5-HT_{2C} se están estudiando en la actualidad como agentes antipsicóticos.

HIPÓTESIS DE LA ESQUIZOFRENIA CON BASE EN LA DOPAMINA

La hipótesis de la dopamina para la esquizofrenia fue el segundo concepto basado en neurotransmisores que se desarrolló, pero ya no se considera adecuado para explicar todos los aspectos de la esquizofrenia, en especial el deterioro cognitivo. Sin embargo, sigue siendo muy relevante para comprender las principales dimensiones de la esquizofrenia, como son los síntomas positivos (alucinaciones, delirios) y los negativos (embotamiento emocional, retraimiento social, falta de motivación), el deterioro cognitivo y posiblemente la depresión. También es esencial para comprender los mecanismos de acción de la mayoría, y quizás de todos, los fármacos antipsicóticos.

Varias líneas de evidencia sugieren que la actividad dopaminérgica límbica excesiva desempeña un rol en la psicosis. 1) Muchos fármacos antipsicóticos bloquean fuertemente los receptores D_2 postsinápticos en el sistema nervioso central, especialmente en el sistema mesolímbico y el estriatal frontal; esto incluye agonistas de la dopamina parciales, como el aripiprazol, el brexpiprazol y el bifeprunox. 2) Los fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica, como la levodopa, las anfetaminas y las bromocriptina y apomorfina, o bien agravan la psicosis esquizofrénica o producen psicosis *de novo* en algunos pacientes. 3) Se ha encontrado que la densidad del receptor de dopamina aumenta después de la muerte en los cerebros de los esquizofrénicos que no han sido tratados con fármacos antipsicóticos. 4) Algunos, pero no todos los estudios *post mórtem* de sujetos esquizofrénicos, han reportado niveles elevados de la dopamina y densidad de receptores D_2 en el núcleo accumbens, caudado y el putamen. 5) Los estudios de imágenes han demostrado una mayor liberación de la dopamina estriatal inducida por anfetamina, un aumento de la ocupación basal de receptores de D_2 estriatales por dopamina extracelular y otras medidas consistentes con una mayor síntesis y liberación de dopamina estriatal.

Sin embargo, la hipótesis de la dopamina está lejos de ser una explicación completa de todos los aspectos de la esquizofrenia. Se ha sugerido que la *disminución* de la actividad dopaminérgica cortical o hipocámpica subyace al deterioro cognitivo y a los síntomas negativos de la esquizofrenia. Los estudios de imágenes *post mórtem* e *in vivo* de la neurotransmisión dopaminérgica cortical, límbica, nigral y estriatal en sujetos esquizofrénicos han informado hallazgos consistentes con una actividad dopaminérgica disminuida en estas regiones. En estudios *post mórtem* se ha referido también disminución de la inervación dopaminérgica en la corteza temporal media, en la corteza prefrontal dorsolateral y en el hipocampo; así como niveles disminuidos de DOPAC, un metabolito de la dopamina, en el cingulado anterior. Los estudios de imágenes han encontrado un aumento de los niveles del receptor D_1 prefrontal que se correlaciona con las deficiencias en el funcionamiento de la memoria.

El hecho de que varios de los fármacos antipsicóticos atípicos tengan un efecto mucho menor sobre los receptores D_2 y, sin embargo, sean efectivos en la esquizofrenia, ha redirigido la atención al papel de otros receptores de dopamina y a receptores que no son de dopamina. Los receptores de serotonina —en particular el subtipo 5-HT_{2A}— pueden mediar efectos sinérgicos o proteger contra las

consecuencias extrapiramidales del antagonismo de D_2. Como resultado de estas consideraciones, el rumbo de la investigación ha cambiado a un mayor enfoque hacia los compuestos que pueden actuar en varios sistemas transmisores-receptores, por ejemplo, la serotonina y el glutamato. Los fármacos antipsicóticos atípicos comparten la propiedad de un antagonismo débil con el receptor D_2 y un bloqueo del receptor 5-HT_{2A} más potente.

HIPÓTESIS DE LA ESQUIZOFRENIA CON BASE EN EL GLUTAMATO

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro (véase capítulo 21). La fenciclidina (PCP) y la ketamina son inhibidores no competitivos del receptor de NMDA que exacerban el deterioro cognitivo y la psicosis en pacientes con esquizofrenia. La PCP y un medicamento relacionado, el MK-801, aumentan la actividad locomotora y, de forma aguda o crónica, una variedad de alteraciones cognitivas en roedores y primates. Estos efectos se emplean ampliamente como un medio para desarrollar nuevos fármacos antipsicóticos y potenciadores cognitivos. Los antagonistas selectivos de 5-HT_{2A}, así como los fármacos antipsicóticos atípicos, son mucho más potentes que los antagonistas de D_2 en el bloqueo de estos efectos de PCP y MK-801. Éste fue el punto de partida para la hipótesis de que la hipofunción de los receptores NMDA, localizados en las interneuronas GABAérgicas, que conduce a una disminución de las influencias inhibitorias sobre la función neuronal, contribuyó a la esquizofrenia. La actividad GABAérgica disminuida puede inducir la desinhibición de la actividad glutamatérgica corriente abajo, lo que puede conducir a la hiperestimulación de neuronas corticales a través de receptores no NMDA. La evidencia preliminar sugiere que LY2140023, un fármaco que actúa como agonista del receptor de glutamato metabotrópico 2/3 (mGLuR2/3), puede ser eficaz para la esquizofrenia.

El receptor de NMDA, un canal de iones, requiere de glicina para la activación completa. Se ha sugerido que en pacientes con esquizofrenia, el sitio de la glicina del receptor NMDA no está completamente saturado. Se han realizado varios ensayos con altas dosis de glicina para promover la actividad glutamatérgica, pero los resultados distan mucho de ser convincentes. En la actualidad, los inhibidores del transporte de la glicina están en desarrollo como posibles agentes psicotrópicos.

Las ampakinas son fármacos que potencian las corrientes mediadas por los receptores de glutamato de tipo AMPA. En las pruebas de comportamiento, las ampakinas son efectivas para corregir comportamientos, en varios modelos animales, de esquizofrenia y depresión. Estos fármacos protegen las neuronas contra los daños neurotóxicos, en parte mediante la movilización de factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor,* véase también capítulo 30).

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Tipos químicos

Varias estructuras químicas se han asociado con propiedades antipsicóticas. Los medicamentos se pueden clasificar en varios grupos, como se muestra en las figuras 29-1 y 29-2.

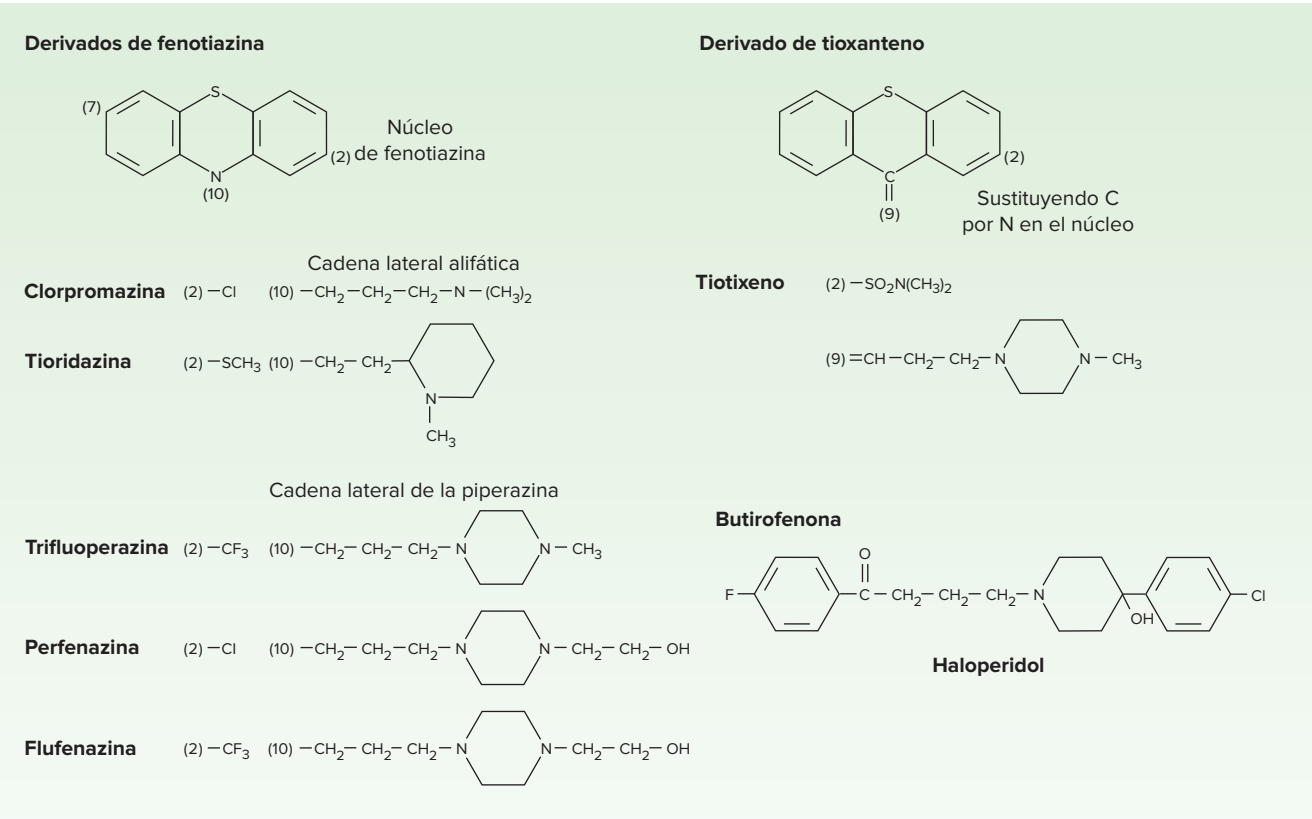


FIGURA 29-1 Fórmulas estructurales de algunos de los fármacos antipsicóticos más antiguos: las fenotiazinas, los tioxantenos y las butirofenonas. Sólo se muestran miembros representativos de cada tipo.

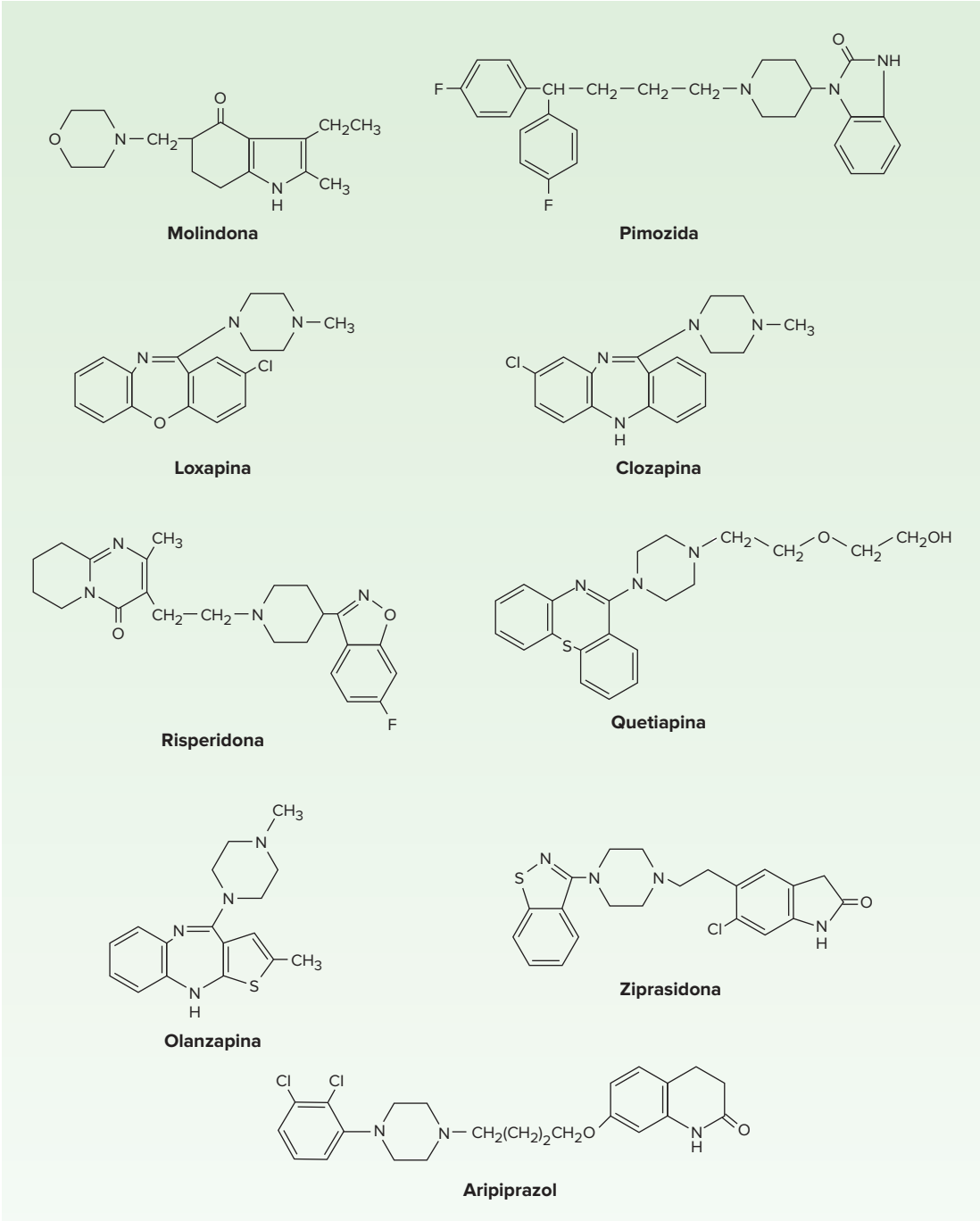


FIGURA 29-2 Fórmulas estructurales de algunos de los más recientes fármacos antipsicóticos.

A. Derivados de fenotiazina

Tres subfamilias de las fenotiazinas, basadas principalmente en la cadena lateral de la molécula, fueron alguna vez los más utilizados entre los agentes antipsicóticos. Los derivados alifáticos (p. ej., la **clorpromazina**) y los derivados de la piperidina (p. ej., la **tioridazina**) son los menos potentes. Estos fármacos producen más sedación y aumento de peso. Los derivados de la piperazina son muy potentes (eficaces en dosis más bajas) pero no necesariamente más eficaces. Los derivados de la piperazina también son más selectivos en sus efectos farmacológicos (cuadro 29-1).

Los ensayos clínicos antipsicóticos sobre eficacia de la intervención (CATIE, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) financiados por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, *National Institute of Mental Health*) informó que la **perfenazina**, un derivado de la piperazina, fue tan efectiva como los antipsicóticos atípicos, con la excepción mínima de la olanzapina, y concluyó que los medicamentos antipsicóticos de primera generación son el tratamiento de elección para la esquizofrenia en función de su menor costo. Sin embargo, hubo numerosos defectos en el diseño, la ejecución y el análisis de este estudio, lo que provocó un impacto moderado en la práctica clínica. En particular, no se consideraron

CUADRO 29-1 Fármacos antipsicóticos: relación de la estructura química con la potencia y la toxicidad

Clase química	Fármaco	Tasa[1] D_2/5-HT_{2A}	Potencia clínica	Toxicidad extrapiramidal	Acción sedante	Acciones hipotensivas
Fenotiazinas						
Alifática	Clorpromazina	Alta	Baja	Media	Alta	Alta
Piperazina	Flufenazina	Alta	Alta	Alta	Baja	Muy baja
Tioxanteno	Tiotixeno	Muy alta	Alta	Media	Media	Media
Butirofenona	Haloperidol	Media	Alta	Muy alta	Baja	Muy baja
Dibenzodiacepina	Clozapina	Muy baja	Media	Muy baja	Baja	Media
Benzisoxazol	Risperidona	Muy baja	Alta	Baja[2]	Baja	Baja
Tienobenzodiacepina	Olanzapina	Baja	Alta	Muy baja	Media	Baja
Dibenzotiacepina	Quetiapina	Baja	Baja	Muy baja	Media	De baja a media
Dihidroindolona	Ziprasidona	Baja	Media	Muy baja	Baja	Muy baja
Dihidrocarbostiril	Aripiprazol	Media	Alta	Muy baja	Muy baja	Baja

[1] Tasa de afinidad por los receptores D_2 sobre la afinidad por los receptores 5-HT_{2A}.

[2] En dosis inferiores a 8 mg/d.

cuestiones como la dosificación de la olanzapina, la inclusión de pacientes resistentes al tratamiento, el estímulo a los pacientes para cambiar los medicamentos inherentes al diseño, el riesgo de discinesia tardía después del uso a largo plazo de antipsicóticos típicos de baja dosis, y la necesidad de tamaños de muestra grandes en estudios de equivalencia.

B. Derivados de tioxanteno

El ejemplo principal de este grupo de fármacos es el **tiotixeno**.

C. Derivados de la butirofenona

Este grupo, cuyo fármaco más utilizado es el **haloperidol**, tiene una estructura muy diferente a la de los dos grupos precedentes. El haloperidol, una butirofenona, es la droga antipsicótica de primera generación más ampliamente empleada, a pesar de su alto nivel de EPS en comparación con otras drogas antipsicóticas típicas. Las difenilbutilpiperidinas son compuestos estrechamente relacionados. Las butirofenonas y sus congéneres tienden a ser más potentes y a tener menos efectos autonómicos, pero mayores efectos extrapiramidales, que las fenotiazinas (cuadro 29-1).

D. Otras estructuras

La **pimozida** y la **molindona** son fármacos antipsicóticos de primera generación. No hay una diferencia significativa entre la eficacia de estos recientes fármacos antipsicóticos típicos y los típicos más antiguos.

E. Fármacos antipsicóticos de segunda generación

La **clozapina**, la **asenapina**, la **olanzapina**, la **quetiapina**, la **paliperidona**, la **risperidona**, el **sertindole**, la **ziprasidona**, la **zotepina**, el **brexpiprazol**, la **cariprazina** y el **aripiprazol** son fármacos antipsicóticos de segunda generación (algunos de los cuales se muestran en la figura 29-2). La clozapina es el prototipo. La paliperidona es 9-hidroxirisperidona, el metabolito activo de la risperidona. La risperidona se convierte rápidamente en 9-hidroxirisperidona *in vivo* en la mayoría de los pacientes, excepto en alrededor de 10% de los pacientes, que son metabolizadores lentos. El sertindole está aprobado en algunos países europeos, pero no en Estados Unidos.

Estos medicamentos tienen una farmacología compleja, pero comparten una mayor capacidad para alterar la actividad del receptor 5-HT_{2A} que para interferir con la acción del receptor D_2. En la mayoría de los casos, actúan como agonistas parciales en el receptor 5-HT_{1A}, que produce efectos sinérgicos con el antagonismo del receptor 5-HT_{2A}. La mayoría son antagonistas del receptor 5-HT_6 o 5-HT_7.

El sulpride y la sulpirida constituyen otra clase de agentes atípicos. Tienen una potencia equivalente para los receptores D_2 y D_3, pero también son antagonistas de 5-HT_7. Ambos disocian los EPS y la eficacia antipsicótica. Sin embargo, también producen aumentos marcados en los niveles de prolactina sérica, y no están tan libres del riesgo de discinesia tardía como otros medicamentos como la clozapina y la quetiapina. No están aprobados en Estados Unidos.

La **cariprazina** representa otro agente de segunda generación. Además del antagonismo D_2/5-HT_2, este fármaco es también un agonista parcial D_3 con selectividad para el mismo receptor. La selectividad de la cariprazina para el receptor D_3 puede estar asociada con mayores efectos sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. Este medicamento fue aprobado en Estados Unidos en el año 2015.

F. Antipsicóticos glutamatérgicos

Actualmente, no hay agentes específicos de glutamato aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, varios agentes están en la fase final de sus ensayos clínicos. Entre éstos se encuentra la **bitopertina**, un inhibidor del transportador de glicina 1 (GlyT1). Como se señaló con anterioridad, la glicina es un coagonista requerido con glutamato en los receptores NMDA. Los estudios iniciales de fase 2 indicaron que la bitopertina, utilizada de forma conjunta con antipsicóticos estándar, mejoró de manera significativa los síntomas negativos de la esquizofrenia, pero los ensayos posteriores han sido decepcionantes. La **sarcoserina** (*N*-metilglicina), otro inhibidor de GlyT1, en combinación con un antipsicótico estándar también ha mostrado beneficio en la mejoría tanto de los síntomas negativos como positivos de la esquizofrenia tanto en pacientes gravemente enfermos como crónicos con esquizofrenia.

Otra clase de agentes antipsicóticos en investigación incluye los agonistas del receptor de glutamato metabotrópico. Ocho receptores de glutamato metabotrópico se dividen en tres grupos: grupo I (mGluR1,5), grupo II (mGluR2,3) y grupo III (mGluR4,6,7,8). El mGluR2,3 inhibe la liberación de glutamato de forma presináptica. Varios agentes mGluR2,3 están siendo investigados en el tratamiento de la esquizofrenia. Un agente, el pomaglumetad metionil, mostró eficacia antipsicótica en los ensayos iniciales de fase 2, pero los ensayos subsiguientes no mostraron beneficio en los síntomas positivos o negativos de la esquizofrenia. Se están explorando otros agonistas del receptor de glutamato metabotrópico para el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

Farmacocinética

A. Absorción y distribución

La mayoría de los medicamentos antipsicóticos se absorben de manera fácil pero incompleta. Además, muchos de ellos experimentan un metabolismo de primer paso significativo. Por tanto, las dosis orales de la clorpromazina y la tioridazina tienen una disponibilidad sistémica de 25-35%, mientras que el haloperidol, que posee menos metabolismo de primer paso, tiene una disponibilidad sistémica promedio de alrededor de 65%.

La mayoría de los fármacos antipsicóticos son altamente solubles en lípidos y unidos a proteínas (92-99%). Éstos tienden a tener grandes volúmenes de distribución (habitualmente más de 7 L/kg). En general, la duración de la acción clínica es mucho más prolongada de lo que podría estimarse a partir de sus semividas en plasma. Esto es comparable a la ocupación prolongada de los receptores de dopamina D_2 en el cerebro por los fármacos antipsicóticos típicos.

Los metabolitos de la clorpromazina pueden excretarse en la orina semanas después de la última dosis del fármaco cuando éste ha sido administrado de forma crónica. Las formulaciones inyectables de acción prolongada pueden causar cierto bloqueo de los receptores D_2 al cabo de 3-6 meses después de la última inyección. El tiempo hasta la recurrencia de los síntomas psicóticos es muy variable después de la interrupción de los fármacos antipsicóticos. El tiempo promedio de recaída en pacientes estables con esquizofrenia que suspenden su medicación es de 6 meses. La clozapina es una excepción en cuanto la recaída después de la interrupción, que por lo general es rápida y grave. Por tanto, la clozapina nunca debe interrumpirse abruptamente a menos que sea clínicamente necesaria debido a efectos adversos como la miocarditis o la agranulocitosis, que son verdaderas emergencias médicas.

B. Metabolismo

La mayoría de los fármacos antipsicóticos se metabolizan casi por completo por oxidación o desmetilación, catalizados por enzimas microsómicas hepáticas del citocromo P450. Las CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4 son las principales isoformas involucradas (véase capítulo 4). Se deben considerar las interacciones medicamentosas cuando se combinan fármacos antipsicóticos con otros medicamentos psicotrópicos o, en general —como el ketoconazol—, que inhiben diversas enzimas del citocromo P450. En las dosis clínicas típicas, los fármacos antipsicóticos por lo regular no interfieren con el metabolismo de otros medicamentos.

Farmacodinámica

Los primeros fármacos antipsicóticos derivados de la fenotiazina, con la clorpromazina como prototipo, demostraron tener una amplia variedad de efectos sobre el sistema nervioso central, autonómico y endocrino. Aunque la eficacia de estos fármacos se debe principalmente al bloqueo de los receptores D_2, sus acciones adversas se remontan a los efectos de bloqueo en una amplia gama de receptores, incluidos los receptores α adrenérgicos, muscarínicos, histamínicos H_1 y 5-HT_2.

A. Sistemas dopaminérgicos

Cinco sistemas o vías dopaminérgicas son importantes para entender la esquizofrenia y el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. La primera vía —la más estrechamente relacionada con el comportamiento y la psicosis— es el camino **mesolímbico-mesocortical**, que se proyecta desde los cuerpos celulares en el tegmento ventral en haces separados de axones hasta el sistema límbico y la neocorteza. El segundo sistema —**la vía nigroestriatal**— consiste en neutrones que se proyectan desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado dorsal, que incluye el caudado y el putamen; este sistema está involucrado en la coordinación del movimiento voluntario. El bloqueo de los receptores D_2 en la vía nigroestriatal es responsable de la EPS. La tercera vía —el sistema **tuberoinfundibular**—, surge en los núcleos arqueados y las neuronas periventriculares, y libera dopamina en la circulación portal hipofisaria. La dopamina liberada por estas neuronas inhibe fisiológicamente la secreción de prolactina por la hipófisis anterior. El cuarto sistema dopaminérgico —la vía **medular-periventricular**— consiste en neuronas en el núcleo motor del vago cuyas proyecciones no están bien definidas. Este sistema puede estar involucrado en el comportamiento alimentario. La quinta vía —la **incertohipotalámica**— forma conexiones desde la zona medial incerta hasta el hipotálamo y la amígdala. Parece regular la fase de motivación anticipatoria del comportamiento copulatorio en las ratas.

Después de que en 1959 se identificara la dopamina como un neurotransmisor, se demostró que sus efectos sobre la actividad eléctrica en las sinapsis centrales, y sobre la producción del segundo mensajero cAMP sintetizado por la adenil ciclasa, podrían bloquearse con fármacos antipsicóticos como la clorpromazina, el haloperidol y el tiotixeno. Esta evidencia llevó a la conclusión a principios de la década de los 60 de que estos fármacos debían considerarse **antagonistas de los receptores de dopamina**, y fue un factor clave en el desarrollo de la hipótesis de la esquizofrenia con base en la dopamina descrita con anterioridad en este capítulo. En la actualidad se piensa que la acción antipsicótica se produce (al menos en parte) por su capacidad para bloquear el efecto de la dopamina (los receptores D_2 inhiben la actividad de la adenil ciclasa en el sistema mesolímbico).

B. Receptores de dopamina y sus efectos

En la actualidad se han descrito cinco receptores de dopamina que consisten en dos familias separadas, los grupos de receptores similares a D_1 (D_1, D_5) y los similares a D_2 (D_2, D_3, D_4). El receptor D_1 está codificado por un gen en el cromosoma 5, aumenta el cAMP mediante la activación de la adenil ciclasa acoplada a G_s, y se localiza principalmente en el putamen, en el núcleo accumbens y en el tubérculo olfativo y la corteza. El otro miembro de esta familia, D_5, está codificado por un gen en el cromosoma 4, también aumenta el cAMP y se encuentra en el hipocampo y el hipotálamo. La potencia terapéutica de los fármacos antipsicóticos no se correlaciona con su afinidad por la unión al receptor D_1 (figura 29-3, arriba); ni un antagonista D_1 selectivo demostró ser un antipsicótico eficaz en pacientes con esquizofrenia. El receptor D_2 está codificado en el cromosoma 11, disminuye el cAMP (mediante la inhibición de la

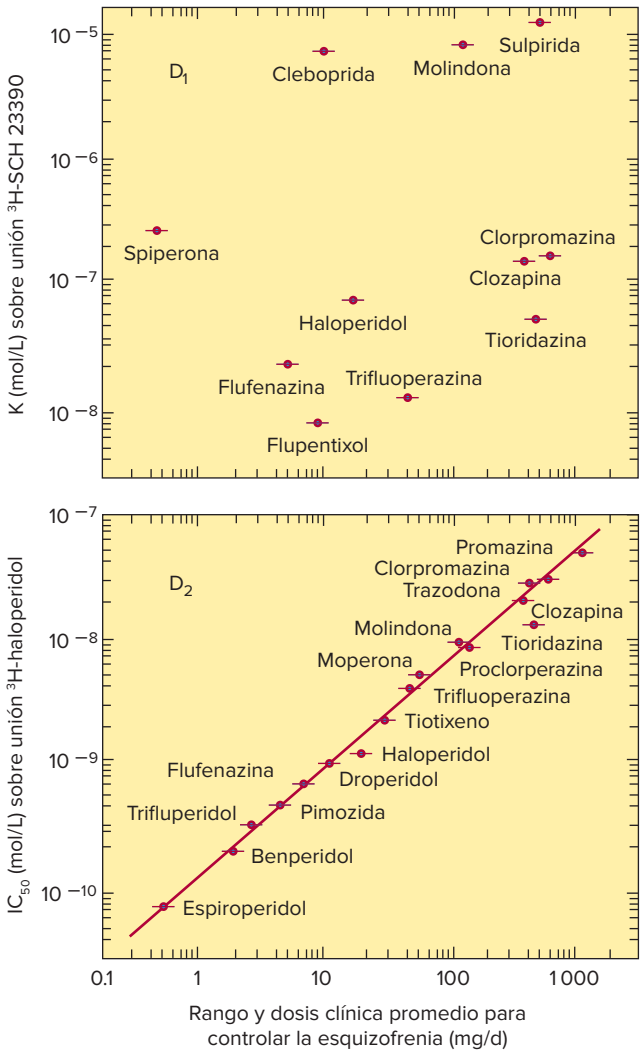


FIGURA 29-3 Correlaciones entre la potencia terapéutica de los fármacos antipsicóticos y su afinidad por unirse a los receptores de dopamina D_1 (*arriba*) o D_2 (*abajo*). La potencia está indicada en los ejes horizontales; disminuye hacia la derecha. La afinidad de unión por los receptores D_1 se midió desplazando el ligando selectivo de D_1 SCH 23390; la afinidad por los receptores D_2 se midió de manera similar desplazando el haloperidol del ligando selectivo de D_2. La afinidad de unión disminuye hacia arriba. (Reimpresa con permiso de Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc., from Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987;1:133).

adenil ciclasa acoplada a G_i) e inhibe los canales de calcio, pero abre los canales de potasio. Se encuentra tanto pre como postsinápticamente en las neuronas del núcleo caudado-putamen, del núcleo accumbens y del tubérculo olfativo. Un segundo miembro de esta familia, el receptor D_3, también codificado por un gen en el cromosoma 11, se cree asimismo que disminuye el cAMP y se localiza en la corteza frontal, la médula y el mesencéfalo. Los receptores D_4 también disminuyen el cAMP y se concentran en la corteza.

Los agentes antipsicóticos de primera generación bloquean los receptores D_2 de forma estéreo-selectiva en su mayor parte, y su afinidad de unión está muy fuertemente correlacionada con la potencia clínica antipsicótica y extrapiramidal (figura 29-3, parte inferior). Los estudios de imágenes *in vivo* de la ocupación del receptor D_2 indican que para la eficacia antipsicótica los fármacos antipsicóticos típicos deben administrarse en dosis suficientes para lograr al menos 60% de ocupación de los receptores D_2 estriatales. Esto no es necesario para algunos fármacos antipsicóticos de segunda generación como la clozapina y la olanzapina, que son efectivos en niveles de ocupación más bajos de 30-50%, quizá debido a su alta ocupación concurrente de los receptores 5-HT_{2A}. Los fármacos antipsicóticos de primera generación producen EPS cuando la ocupación de los receptores D_2 estriatales alcanza 80% o más.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) muestran una ocupación muy alta de los receptores D_2 ante el aripiprazol, pero este fármaco no causa EPS porque es un agonista parcial del receptor D_2. El aripiprazol también aumenta la eficacia terapéutica a través de su antagonismo de 5-HT_{2A} y posiblemente el agonismo parcial de 5-HT_{1A}.

Estos hallazgos se han incorporado a la hipótesis de la esquizofrenia con base en la dopamina. Sin embargo, los factores adicionales comprenden la interpretación de los datos del receptor de dopamina. Por ejemplo, los receptores de dopamina existen tanto en formas de alta como de baja afinidad, y no se sabe si la esquizofrenia o los fármacos antipsicóticos alteran las proporciones de los receptores en estos dos modos.

No se ha demostrado convincentemente que el antagonismo de cualquier receptor de dopamina distinto del receptor D_2 desempeña un papel en la acción de los fármacos antipsicóticos. Los antagonistas selectivos y relativamente específicos de los receptores D_1, D_3 y D_4 se han probado de manera reiterada sin evidencia de acción antipsicótica. La mayoría de los agentes antipsicóticos atípicos más nuevos, y algunos de los tradicionales, tienen una mayor afinidad por el receptor 5-HT_{2A} que por el D_2 (cuadro 29-1), lo que sugiere un papel importante para el sistema de serotonina 5-HT en la etiología de la esquizofrenia y en la acción de estos medicamentos.

C. Diferencias entre los fármacos antipsicóticos

Aunque todos los antipsicóticos efectivos bloquean los receptores D_2, el grado de este bloqueo en relación con otras acciones sobre los receptores varía considerablemente entre los distintos fármacos. Se han realizado un gran número de experimentos de unión ligando-receptor en un esfuerzo por descubrir una sola acción del receptor que pudiera predecir mejor la eficacia antipsicótica. Un resumen de las afinidades relativas de unión-receptor de varios agentes clave en tales comparaciones ilustra la dificultad para extraer conclusiones simples de tales experimentos:

Clorpromazina: $\alpha_1 = 5\text{-}HT_{2A} > D_2 > D_1$
Haloperidol: $D_2 > \alpha_1 > D_4 > 5\text{-}HT_{2A} > D_1 > H_1$
Clozapina: $D_4 = \alpha_1 > 5\text{-}HT_{2A} > D_2 = D_1$
Olanzapina: $5\text{-}HT_{2A} > H_1 > D_4 > D_2 > \alpha_1 > D_1$
Aripiprazol: $D_2 = 5\text{-}HT_{2A} > D_4 > \alpha_1 = H_1 >> D_1$
Quetiapina: $H_1 > \alpha_1 > M_{1,3} > D_2 > 5\text{-}HT_{2A}$

Por tanto, la mayoría de los agentes antipsicóticos de segunda generación, y algunos de la primera, son al menos tan potentes en la inhibición de los receptores 5-HT_2 como en la inhibición de los receptores D_2. El aripiprazol y el brexpiprazol parecen ser agonistas parciales de los receptores D_2. También se observan grados variables de antagonismo de los receptores α_2 adrenérgicos con la risperidona, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina y el aripiprazol.

La investigación actual está dirigida al descubrimiento de nuevos compuestos antipsicóticos que sean más selectivos para el sistema

CUADRO 29-2 Efectos farmacológicos adversos de los medicamentos antipsicóticos

Tipo	Manifestaciones	Mecanismo
Sistema nervioso autónomo	Pérdida de acomodación, boca seca, dificultad para orinar, estreñimiento	Bloqueo del receptor colinérgico muscarínico
	Hipotensión ortostática, impotencia, pérdida de eyaculación	Bloqueo del receptor α adrenérgico
Sistema nervioso central	Síndrome de Parkinson, acatisia, distonías	Bloqueo del receptor de dopamina
	Discinesia tardía	Supersensibilidad de los receptores de dopamina
	Estado confuso-tóxico	Bloqueo muscarínico
Sistema endocrino	Amenorrea-galactorrea, infertilidad, impotencia	Bloqueo del receptor de dopamina que resulta en hiperprolactinemia
Otro	Aumento de peso	Posiblemente bloqueo combinado de H_1 y 5-HT_2

mesolímbico (para reducir sus efectos sobre el sistema extrapiramidal) o que tengan efectos sobre los receptores de neurotransmisores centrales —como los de acetilcolina y de aminoácidos excitadores— que se han propuesto como nuevos objetivos para la acción antipsicótica.

En contraste con la difícil búsqueda de receptores responsables de la *eficacia* antipsicótica, las diferencias en los efectos del receptor de varios antipsicóticos explican muchas de sus *toxicidades* (cuadros 29-1 y 29-2). En particular, la toxicidad extrapiramidal parece estar asociada de manera consistente con una alta potencia de D_2.

D. Efectos psicológicos

La mayoría de los medicamentos antipsicóticos causan efectos subjetivos desagradables en individuos no psicóticos. Las EPS de leves a graves, que incluyen acatisia, somnolencia, inquietud y efectos autonómicos, no se parecen a las asociadas con sedantes o hipnóticos más familiares. Sin embargo, las dosis bajas de algunos de estos medicamentos, en particular la quetiapina, se utilizan para promover el inicio y el mantenimiento del sueño, aunque no hay una indicación aprobada para dicho uso.

Las personas sin enfermedad psiquiátrica a las que se les administran fármacos antipsicóticos, incluso en dosis bajas, experimentan un rendimiento alterado según lo juzgado por un número de pruebas psicomotoras y psicométricas. Las personas psicóticas, sin embargo, en realidad pueden mostrar una mejoría en su desempeño a medida que se alivia la psicosis. La capacidad de los fármacos antipsicóticos de segunda generación, para mejorar algunos dominios de la cognición en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, es controvertida. Algunas personas experimentan una mejoría notable, y por esa razón, la cognición debe evaluarse en todos los pacientes con esquizofrenia y en un ensayo de un agente atípico considerado, incluso si los síntomas positivos están bien controlados por los agentes de primera generación.

E. Efectos electroencefalográficos

Los fármacos antipsicóticos producen cambios en el patrón de frecuencias electroencefalográficas (EEG, *electroencephalographic*), por lo general ralentizándolos y aumentando su sincronización. La ralentización (hipersincronía) a veces es focal o unilateral, lo que puede conducir a interpretaciones diagnósticas erróneas. Tanto la frecuencia como los cambios de amplitud inducidos por los fármacos psicotrópicos son evidentes y pueden cuantificarse mediante técnicas electrofisiológicas sofisticadas. Algunos agentes antipsicóticos reducen el umbral convulsivo e inducen patrones de EEG típicos de los trastornos convulsivos; sin embargo, con una dosificación cuidadosa de la dosis, la mayoría se puede emplear de forma segura en pacientes epilépticos.

F. Efectos endocrinos

Los fármacos antipsicóticos típicos más antiguos, así como la risperidona y la paliperidona, producen elevaciones de prolactina (véase, más adelante, "Efectos adversos"). Los antipsicóticos más nuevos como la olanzapina, la quetiapina, el aripiprazol y el brexpiprazol causan aumentos nulos o mínimos de prolactina y reducen los riesgos de disfunción del sistema extrapiramidal y de discinesia tardía, lo que refleja su disminución del antagonismo de D_2.

G. Efectos cardiovasculares

Las fenotiazinas de baja potencia frecuentemente causan hipotensión ortostática y taquicardia. La presión arterial media, la resistencia periférica y el volumen sistólico disminuyen. Estos efectos son predecibles a partir de las acciones autonómicas de estos agentes (cuadro 29-2). Se han registrado electrocardiogramas anormales, especialmente con la tioridazina. Los cambios incluyen la prolongación del intervalo QT y configuraciones anormales del segmento ST y de las ondas T. Estos cambios se revierten fácilmente retirando el medicamento. Dado que la tioridazina está asociada con la *torsade des pointes* y un mayor riesgo de muerte súbita, el medicamento patentado fue retirado del mercado en 2005, y en la actualidad se usa como agente de segunda línea si otros medicamentos han demostrado ser intolerables o ineficaces.

Entre los antipsicóticos más nuevos, la prolongación del intervalo QT o QT_c ha recibido mucha atención. Debido a que se cree que esto indica un mayor riesgo de arritmias peligrosas, la ziprasidona y la quetiapina van acompañadas de advertencias. Sin embargo, no hay evidencia de que esto se haya traducido realmente en una mayor incidencia de arritmias.

Los antipsicóticos atípicos también se asocian con un síndrome metabólico que puede aumentar el riesgo de enfermedad arterial coronaria, de accidente cerebrovascular y de hipertensión.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Indicaciones

A. Indicaciones psiquiátricas

La **esquizofrenia** es la indicación principal para los agentes antipsicóticos. Sin embargo, en la última década, el uso de antipsicóticos en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo como el trastorno bipolar (BP1), la depresión psicótica y la depresión resistente al tratamiento, ha eclipsado su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

Las formas **catatónicas** de esquizofrenia se manejan mejor con benzodiacepinas intravenosas. Es posible que se necesiten medicamentos antipsicóticos para tratar los componentes psicóticos de esa forma de la enfermedad después de que haya finalizado la catatonia, y dichos fármacos siguen siendo la base del tratamiento para esta afección. Desafortunadamente, muchos pacientes muestran poca respuesta y casi ninguno una respuesta completa.

Los fármacos antipsicóticos también están indicados para los **trastornos esquizoafectivos**, que comparten características de esquizofrenia y trastornos afectivos. No se ha demostrado de manera confiable ninguna diferencia fundamental entre estos dos diagnósticos. Es muy probable que formen parte de un *continuum* con el trastorno psicótico bipolar. Los aspectos psicóticos de la enfermedad requieren tratamiento con medicamentos antipsicóticos, que se pueden usar con otros medicamentos como antidepresivos, el litio o el ácido valproico.

La fase maniaca en el **trastorno afectivo bipolar** a menudo requiere tratamiento con agentes antipsicóticos, aunque el litio o el ácido valproico suplementado con benzodiacepinas de alta potencia (p. ej., el lorazepam o el clonazepam) pueden ser suficientes en los casos más leves. Los ensayos controlados recientes respaldan la eficacia de la monoterapia con antipsicóticos de segunda generación en la fase aguda (hasta 4 semanas) de manía. Además, varios antipsicóticos de segunda generación están aprobados en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Éstos parecen más efectivos para prevenir la manía que la depresión. Aunque el tratamiento de mantenimiento con agentes antipsicóticos atípicos se ha vuelto más común, el fármaco antipsicótico puede retirarse a medida que la manía disminuye. Los estados excitados no maniacos también pueden tratarse con antipsicóticos, a menudo en combinación con las benzodiacepinas.

Un uso cada vez más frecuente de antipsicóticos se encuentra en la monoterapia de la **depresión bipolar aguda**, así como el manejo coadyuvante de antipsicóticos con antidepresivos en el tratamiento de la **depresión unipolar**. Varios antipsicóticos están aprobados actualmente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la depresión bipolar, incluyendo la quetiapina, la lurasidona y la olanzapina (en una fórmula combinada con la fluoxetina). Los antipsicóticos parecen ser más consistentemente efectivos que los antidepresivos en el tratamiento de la depresión bipolar, y no aumentan el riesgo de inducir manía o aumentar la frecuencia del ciclo bipolar. Del mismo modo, varios antipsicóticos, incluidos el aripiprazol, la quetiapina, el brexpiprazol y la olanzapina (con la fluoxetina), están en la actualidad aprobados para el tratamiento coadyuvante de la depresión unipolar. Aunque muchos fármacos se combinan con antidepresivos para el tratamiento adyuvante de la depresión grave, los agentes antipsicóticos son la única clase de agentes que han sido evaluados formalmente para la aprobación de la FDA con este fin. Los síntomas residuales y la remisión parcial son comunes, y los antipsicóticos muestran beneficios consistentes para mejorar la respuesta antidepresiva general.

Algunos de los antipsicóticos intramusculares han sido aprobados para el control de la **agitación** asociada con el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Los antipsicóticos, como el haloperidol, se han utilizado durante mucho tiempo en el ámbito de la ICU para controlar la agitación en pacientes delirantes y posquirúrgicos. Se ha demostrado que las formas intramusculares de la ziprasidona, la olanzapina y el aripiprazol mejoran la agitación en 1-2 horas, con menos síntomas extrapiramidales que los agentes típicos como el haloperidol.

Otras indicaciones para el uso de antipsicóticos incluyen el **síndrome de Tourette** y el comportamiento posiblemente alterado en pacientes con **enfermedad de Alzheimer**. Sin embargo, los ensayos controlados de antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas conductuales en pacientes con demencia por lo general no han demostrado eficacia. Además, antipsicóticos de la segunda generación, así como algunos de la primera se han asociado con un incremento de la mortalidad en estos pacientes. Los antipsicóticos no están indicados para el tratamiento de varios síndromes de abstinencia, por ejemplo, abstinencia de opioides. En pequeñas dosis, los medicamentos antipsicóticos se han promovido (erróneamente) para aliviar la ansiedad asociada con trastornos emocionales menores. Los sedantes ansiolíticos (véase capítulo 22) son preferidos en términos de seguridad y aceptabilidad para los pacientes.

Los síntomas psicóticos asociados con la enfermedad de Parkinson representan un desafío clínico. Algunos medicamentos como la levodopa, que tratan los síntomas de la enfermedad de Parkinson, también pueden exacerbar los síntomas psicóticos. Del mismo modo, los antipsicóticos que pueden tratar los síntomas de este tipo, pueden empeorar de manera significativa las otras sintomatologías de la enfermedad de Parkinson. En 2016 se aprobó un nuevo tipo de antipsicótico para el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. El **pimavanserin** es un agonista inverso de serotonina selectivo. Como tal, no tiene propiedades antagonistas de la dopamina y no está asociado con EPS. El pimavanserin se está investigando actualmente como un tratamiento coadyuvante para la esquizofrenia.

B. Indicaciones no psiquiátricas

La mayoría de los antipsicóticos de primera generación más antiguos, a excepción de la tioridazina, tienen un fuerte efecto **antiemético**. Esta acción se debe al bloqueo del receptor de dopamina, tanto en el centro (en la zona de activación del quimiorreceptor de la médula) como periféricamente (en los receptores del estómago). Algunos medicamentos, como la **proclorperazina** y la **benzquinamida**, se promocionan únicamente como antieméticos.

Las fenotiazinas con cadenas laterales más cortas tienen una acción considerable de **bloqueo del receptor H_1** y se han usado para aliviar el prurito o, en el caso de la **prometazina**, como sedantes preoperatorios. La butirofenona **droperidol** se aplica en combinación con el fentanilo, un opioide, en la **neuroleptoanestesia**. El droperidol tiene un riesgo asociado con la dosis en cuanto a la prolongación del intervalo QT y se ha eliminado de algunos mercados. El empleo de estos medicamentos en la práctica de la anestesia se describe en el capítulo 25.

Elección de los fármacos

La elección de los distintos fármacos antipsicóticos se basa principalmente en las diferencias entre los efectos adversos y las posibles diferencias en la eficacia. Además, el costo y la disponibilidad de un agente dado en los formularios de medicamentos también influyen en la selección de un antipsicótico específico. Debido a que el uso de los antiguos fármacos todavía está muy extendido, en especial para los pacientes tratados en el sector público, el conocimiento de agentes como la clorpromazina y el haloperidol sigue siendo relevante. Por tanto, uno debe estar familiarizado con un miembro de cada una de las tres subfamilias de las fenotiazinas, un miembro del grupo tioxanteno y butirofenona, y todos los compuestos recientes: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, lurasidona, iloperidona, asenapina, cariprazina y aripiprazol. Cada uno puede tener ventajas especiales para pacientes

CUADRO 29-3 Algunos fármacos antipsicóticos representativos

Clases de fármacos	Fármaco	Ventajas	Desventajas
Fenotiazinas			
Alifática	Clorpromazina[1]	Genérico, económico	Muchos efectos adversos, especialmente autonómicos
Piperidina	Tioridazina[2]	Leve síndrome extrapiramidal; genérico	Límite de 800 mg/d; sin forma parenteral; cardiotoxicidad
Piperazina	Flufenazina[3]	También disponible en forma de depósito (enantato, decanoato)	Posible aumento de la discinesia tardía
Tioxanteno	Tiotixeno	Forma parenteral también disponible; posible disminución de la discinesia tardía	Inciertas
Butirofenona	Haloperidol	Forma parenteral también disponible; genérico	Síndrome extrapiramidal severo
Dibenzoxacepina	Loxapina	Posible no aumento de peso	Inciertas
Dibenzodiacepina	Clozapina	Puede beneficiar a pacientes resistentes al tratamiento; poca toxicidad extrapiramidal	Puede causar agranulocitosis en hasta 2% de los pacientes; disminución del umbral convulsivo relacionada con la dosis
Benzisoxazol	Risperidona	Amplia eficacia; poca o ninguna disfunción del sistema extrapiramidal a dosis bajas	Disfunción del sistema extrapiramidal e hipotensión con dosis más altas
Tienobenzotiacepina	Olanzapina	Eficaz contra los síntomas negativos y positivos; poca o ninguna disfunción del sistema extrapiramidal	Aumento de peso; disminución del umbral convulsivo relacionada con la dosis
Dibenzotiacepina	Quetiapina	Similar a la olanzapina; quizá menos aumento de peso	Puede requerir altas dosis si hay hipotensión asociada; corta $t_{½}$ y dosis dos veces al día
Dihidroindolona	Ziprasidona	Quizás un aumento de peso menor que la clozapina; forma parenteral disponible	Prolongación de QT_c
Dihidrocarbostiril	Aripiprazol	Menor propensión a ganar peso, largo promedio de semivida, potencial de mecanismo novedoso	Inciertas, nuevas toxicidades posibles

[1] Otras fenotiazinas alifáticas: promazina, triflupromazina.

[2] Otras piperidina fenotiazinas: piperacetazina, mesoridazina.

[3] Otras piperazina fenotiazinas: acetofenazina, perfenazina, carfenazina, proclorperazina, trifluoperazina.

seleccionados. Un grupo representativo de fármacos antipsicóticos se presenta en el cuadro 29-3.

Para alrededor de 70% de los pacientes con esquizofrenia, y quizá una proporción similar de aquellos con trastorno bipolar con características psicóticas, los antipsicóticos de primera y segunda generaciones tienen la misma eficacia para tratar los síntomas positivos. Sin embargo, la evidencia favorece los medicamentos de segunda generación en beneficio de los síntomas negativos y la cognición, el riesgo disminuido de discinesia tardía y otras formas de EPS, y por menores aumentos en los niveles de prolactina.

Algunos de los fármacos antipsicóticos de segunda generación producen más aumento tanto de peso como de los lípidos que algunos medicamentos de primera generación. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla diabetes mellitus, con mayor frecuencia ante la clozapina y la olanzapina. La ziprasidona es el medicamento de segunda generación que causa el menor aumento de peso. La risperidona, la lurasidona, el brexpiprazol, la paliperidona y el aripiprazol por lo regular producen pequeños incrementos en el peso y los lípidos. La asenapina y la quetiapina tienen un efecto intermedio. La clozapina y la olanzapina resultan frecuentemente en grandes aumentos de peso y lípidos. Por tanto, estos medicamentos deben considerarse como fármacos de segunda línea a menos que haya una indicación específica. Ése es el caso de la clozapina, que a altas dosis (300-900 mg/d) es efectiva en la mayoría de los pacientes con esquizofrenia refractaria a otros fármacos, siempre que el tratamiento se continúe durante hasta 6 meses. Los informes de casos y varios ensayos clínicos sugieren que dosis altas de la olanzapina, es decir, dosis de 30-45 mg/d, también pueden ser eficaces en la esquizofrenia refractaria cuando se administran durante un periodo de 6 meses. La clozapina es el único fármaco antipsicótico de segunda generación aprobado para reducir el riesgo de suicidio en pacientes con antecedentes de esquizofrenia. Los pacientes con esquizofrenia que han realizado intentos de suicidio con riesgo para la vida deben ser evaluados seriamente para cambiar a la clozapina.

En algunos ensayos, se ha demostrado que los nuevos fármacos antipsicóticos son más efectivos que los más antiguos para tratar los síntomas negativos. La forma agudamente psicótica de la enfermedad acompañada por un comportamiento incontrolable, tal vez responda igualmente bien a todos los antipsicóticos potentes, pero con frecuencia se trata todavía con medicamentos más antiguos que ofrecen formulaciones intramusculares para el tratamiento agudo y crónico. Además, el bajo costo de esos fármacos contribuye a su uso generalizado a pesar del riesgo de efectos adversos EPS.

Varios de los antipsicóticos recientes, incluyendo la clozapina, la risperidona y la olanzapina, muestran superioridad sobre el haloperidol en términos de respuesta global en algunos ensayos controlados. Se necesitan más estudios comparativos con el aripiprazol para evaluar su eficacia relativa. Asimismo, el perfil superior de efectos adversos de los últimos agentes, y el bajo o nulo riesgo de discinesia tardía, sugieren que éstos deberían proporcionar la primera línea de tratamiento. Las formas genéricas de muchas drogas de segunda generación, incluyendo la clozapina, la olanzapina, el aripiprazol, la risperidona y la quetiapina están disponibles, y el costo de estos medicamentos es mucho menos importante de lo que era antes.

La mejor guía para seleccionar un medicamento para un paciente individual es el historial de las respuestas anteriores del mismo a los medicamentos. En la actualidad, la clozapina se limita a aquellos pacientes que no han respondido a dosis sustanciales de fármacos antipsicóticos convencionales. La agranulocitosis y las convulsiones asociadas con este fármaco evitan su empleo extensivo. El perfil mejorado de efectos adversos de la risperidona (comparado con el del haloperidol) en dosis de 6 mg/d o menos, y el riesgo aparentemente más bajo de discinesia tardía, han contribuido a su extendida aplicación. La olanzapina y la quetiapina pueden tener riesgos aún más bajos y también han logrado un uso más generalizado. Al momento de escribir este artículo, el aripiprazol es el antipsicótico de segunda generación más comúnmente prescrito en Estados Unidos debido a un perfil de efectos secundarios hasta cierto punto favorable y una comercialización agresiva.

Dosificación

El rango de dosificaciones efectivas entre diversos agentes antipsicóticos es amplio. Los márgenes terapéuticos son sustanciales. A dosis adecuadas, los antipsicóticos —con la excepción de la clozapina y tal vez la olanzapina— son de igual eficacia en grupos de pacientes ampliamente seleccionados. Sin embargo, algunos de ellos que no responden a un medicamento, pueden responder a otro; por esta razón, es posible que se deba intentar con varios fármacos hasta encontrar el más efectivo para un paciente en particular. Aquellos quienes se han vuelto refractarios a dos o tres agentes antipsicóticos administrados en dosis sustanciales se vuelven candidatos para el tratamiento con la clozapina o dosis altas de la olanzapina. Entre 30 y 50% de los pacientes refractarios a dosis estándar de otros antipsicóticos responden a estos fármacos. En tales casos, el mayor riesgo de la clozapina puede justificarse.

En el cuadro 29-4 se muestran algunas relaciones de dosificación entre diversos fármacos antipsicóticos, así como posibles intervalos terapéuticos.

CUADRO 29-4 Relaciones de dosis de los antipsicóticos

	Dosis terapéutica mínima efectiva (mg)	Rango usual de dosis diarias (mg)
Clorpromazina	100	100-1 000
Tioridazina	100	100-800
Trifluoperazina	5	5-60
Perfenazina	10	8-64
Flufenazina	2	2-60
Tiotixeno	2	2-120
Haloperidol	2	2-60
Loxapina	10	20-160
Molindona	10	20-200
Clozapina	50	300-600
Olanzapina	5	10-30
Quetiapina	150	150-800
Risperidona	4	4-16
Ziprasidona	40	80-160
Aripiprazol	10	10-30

Preparaciones parenterales

Las formas parenterales bien toleradas de los fármacos más antiguos de alta potencia, el haloperidol y la flufenazina, están disponibles para el inicio rápido del tratamiento así como para el tratamiento de mantenimiento en pacientes no compatibles. Dado que los medicamentos administrados por vía parenteral pueden tener una biodisponibilidad mucho mayor que las formas orales, las dosis deben ser sólo una fracción de lo que se podría administrar por vía oral, y se debe consultar la literatura del fabricante. El decanoato tanto de la flufenazina como del haloperidol es adecuado para la terapia de mantenimiento parenteral a largo plazo en pacientes que no pueden o no tomarán medicamentos orales. Además, en la actualidad se encuentran disponibles nuevos antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI, *long-acting injectable*) de segunda generación, que incluyen formulaciones de la risperidona, la olanzapina, el aripiprazol y la paliperidona. Para algunos pacientes, los medicamentos LAI recientes pueden tolerarse mejor que los inyectables de depósito más antiguos.

Horarios de dosificación

Los medicamentos antipsicóticos a menudo se administran en dosis diarias divididas, valorando hasta alcanzar una dosis efectiva. El límite inferior del rango de dosificación en el cuadro 29-4 se debe probar durante al menos varias semanas. Después de que se haya definido una dosis diaria efectiva para un paciente individual, las dosis pueden disponerse con menos frecuencia. Las mismas, por lo general administradas una vez al día por la noche, son factibles para muchos pacientes durante el tratamiento de mantenimiento crónico. La simplificación de los horarios de dosificación conduce a un mejor cumplimiento.

Tratamiento de mantenimiento

Una minoría muy pequeña de pacientes esquizofrénicos puede recuperarse de un episodio agudo y no requerir más tratamiento farmacológico durante periodos prolongados. En la mayoría de los casos, la elección es entre el aumento de las dosis "según sea necesario" o la adición de otros medicamentos para las exacerbaciones *versus* el tratamiento de mantenimiento continuo con dosificación terapéutica completa. La elección depende de factores sociales, como la disponibilidad de familiares o amigos que estén familiarizados con los primeros síntomas de recaída, y el fácil acceso a la atención.

Combinaciones de fármacos

La combinación de fármacos antipsicóticos confunde la evaluación de la eficacia de los medicamentos que se utilizan. Sin embargo, el empleo de combinaciones está muy extendido, con bastantes datos

experimentales emergentes que respaldan tales prácticas. Los antidepresivos tricíclicos o, más frecuente, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs, *selective serotonin reuptake inhibitors*) a menudo se aplican con agentes antipsicóticos para los síntomas de depresión que complican la esquizofrenia. La evidencia de la utilidad de esta polifarmacia es mínima. La terapia electroconvulsiva (ECT, *electroconvulsive therapy*) es un complemento ventajoso para los fármacos antipsicóticos, no sólo para tratar los síntomas del estado de ánimo, sino también para el control de los síntomas positivos. La terapia electroconvulsiva puede incrementar el alcance de la clozapina cuando las dosis máximas de la misma son ineficaces. En contraste, agregar la risperidona a la clozapina no es conveniente. A veces se agrega a los agentes antipsicóticos el ácido valproico o litio, con beneficio para los pacientes que no responden a estos últimos medicamentos solos. Existe alguna evidencia de que la lamotrigina es más efectiva que cualquiera de los otros estabilizadores del estado de ánimo para esta indicación (véase a continuación). No está claro si los casos de terapia de combinación exitosa representan casos de manía o trastorno esquizoafectivo mal diagnosticados. Las benzodiacepinas pueden ser ventajosas para pacientes con síntomas de ansiedad o insomnio no controlados por antipsicóticos.

Reacciones adversas

La mayoría de los efectos no deseados de los fármacos antipsicóticos son extensiones de sus acciones farmacológicas conocidas (cuadros 29-1 y 29-2), pero algunos efectos son de naturaleza alérgica y otros idiosincrásicos.

A. Efectos de comportamiento

Los fármacos antipsicóticos típicos más antiguos son desagradables de ingerir. Muchos pacientes dejan de tomar estos medicamentos debido a los efectos adversos, que pueden mitigarse administrando pequeñas dosis durante el día y la mayor parte a la hora de acostarse. Una "pseudodepresión" que puede deberse a acinesia inducida por fármacos por lo regular responde a un tratamiento cauteloso con fármacos antiparkinsonianos. Otras pseudodepresiones pueden deberse a dosis más altas que las necesarias en un paciente parcialmente remitido, en cuyo caso la disminución de la dosis puede aliviar los síntomas. Los estados confusionales-tóxicos pueden ocurrir con dosis muy altas de medicamentos que tienen acciones antimuscarínicas prominentes.

B. Efectos neurológicos

Las reacciones extrapiramidales que ocurren temprano durante el tratamiento con agentes más antiguos incluyen **síndrome de Parkinson** típico, **acatisia** (inquietud incontrolable) y **reacciones distónicas agudas** (retrocolis espástica o tortícolis). El parkinsonismo puede tratarse, cuando sea necesario, con fármacos antiparkinsonianos convencionales del tipo antimuscarínico o, en casos raros, con la amantadina. (Nunca debe usarse la levodopa en estos pacientes.) El parkinsonismo puede ser autolimitado, por lo que debe intentarse retirar los medicamentos antiparkinsonianos cada 3-4 meses. La acatisia y las reacciones distónicas también responden a dicho tratamiento, pero muchos médicos prefieren utilizar un antihistamínico sedante con propiedades anticolinérgicas, por ejemplo, la difenhidramina, que puede administrarse por vía parenteral u oral.

La **discinesia tardía**, como su nombre lo indica, es un síndrome tardío de movimientos coreoatetósicos anormales. Éste es el efecto no deseado más importante de los fármacos antipsicóticos. Se ha propuesto que es causada por una deficiencia colinérgica relativa, secundaria a la supersensibilidad de los receptores de dopamina en el caudado-putamen. La prevalencia varía de forma considerable, pero se estima que la discinesia tardía se produjo en 20-40% de los pacientes tratados crónicamente antes de la introducción de los antipsicóticos atípicos recientes. El reconocimiento temprano es importante, ya que los casos avanzados pueden ser difíciles de revertir. Cualquier paciente con discinesia tardía tratada con un medicamento antipsicótico típico o posiblemente la risperidona o la paliperidona debe cambiarse a la quetiapina o la clozapina, los agentes atípicos con menor probabilidad de causar discinesia tardía. Muchos tratamientos se han planteado, pero su evaluación se confunde por el hecho de que el curso del trastorno es variable y, a veces, autolimitado. También se puede considerar la reducción en la dosificación. La mayoría de las autoridades están de acuerdo en que el primer paso debería ser discontinuar o reducir la dosis del agente antipsicótico actual, o cambiar a uno de los agentes atípicos más nuevos. Un segundo paso lógico sería eliminar todos los fármacos con acción anticolinérgica central, en particular fármacos antiparkinsonianos y antidepresivos tricíclicos. Estos dos pasos son a menudo suficientes para mejorar. Si fallan, la adición del diazepam en dosis tan altas como 30-40 mg/d puede aumentar la mejora al aumentar la actividad GABAérgica.

Las **convulsiones**, aunque reconocidas como una complicación del tratamiento con la clorpromazina, fueron tan raras con los fármacos más antiguos de alta potencia como para merecer poca consideración. Sin embargo, pueden ocurrir convulsiones *de novo* en 2-5% de los pacientes tratados con la clozapina. El uso de un anticonvulsivo puede controlar las convulsiones en la mayoría de los casos.

C. Efectos del sistema nervioso autónomo

La mayoría de los pacientes son capaces de tolerar los efectos adversos antimuscarínicos de los fármacos antipsicóticos. Aquellos que se sienten demasiado incómodos o que desarrollan retención urinaria u otros síntomas graves, pueden cambiar a un agente que no tenga una acción antimuscarínica significativa. La hipotensión ortostática o problemas de eyaculación (complicaciones comunes de la terapia con la clorpromazina o la mesoridazina) deben controlarse al cambiar a medicamentos con acciones menos marcadas de bloqueo de los receptores adrenérgicos.

D. Efectos metabólicos y endocrinos

El aumento de peso es muy común, en especial con la clozapina y la olanzapina, y requiere un control de la ingestión de alimentos, sobre todo los carbohidratos. La hiperglucemia puede desarrollarse, pero queda por aclarar si es secundario a la resistencia a la insulina asociada a la ganancia de peso o a otros mecanismos. La hiperlipidemia puede ocurrir. El manejo del aumento de peso, la resistencia a la insulina y el incremento de los lípidos, debe incluir el control del peso en cada visita y la medición del azúcar y los lípidos en sangre, en ayunas, a intervalos de 3-6 meses. La medición de la hemoglobina A_{1C} puede ser útil cuando es imposible estar seguro de obtener un nivel de azúcar en sangre en ayunas. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pocos casos. Los triglicéridos: la proporción de HDL debe ser inferior a 3.5 en muestras rápidas. Niveles más altos indican un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La hiperprolactinemia en mujeres produce síndrome de amenorrea-galactorrea e infertilidad; en los hombres puede causar pérdida de la libido, impotencia e infertilidad. La hiperprolactinemia puede

generar osteoporosis, particularmente en mujeres. Si no está indicada la reducción de la dosis, o es ineficaz para controlar el patrón, puede estar indicado cambiar a uno de los agentes atípicos que no aumentan los niveles de prolactina, por ejemplo, el aripiprazol.

E. Reacciones tóxicas o alérgicas

La agranulocitosis, la ictericia colestásica y las erupciones cutáneas ocurren raramente con los fármacos antipsicóticos de alta potencia en la actualidad utilizados.

A diferencia de otros agentes antipsicóticos, la clozapina causa agranulocitosis, en un pequeño pero significativo número de pacientes, alrededor de 1-2% de los tratados. Este efecto grave y potencialmente fatal puede desarrollarse muy rápido, por lo general entre las semanas 6 y 18 de la terapia. No se sabe si esto representa una reacción inmune, pero parece ser reversible tras la discontinuación del fármaco. *Debido al riesgo de agranulocitosis, a los pacientes que reciben la clozapina deben realizárseles conteos sanguíneos semanales durante los primeros 6 meses de tratamiento, y cada 3 semanas a partir de entonces*.

F. Complicaciones oculares

Los depósitos en las porciones anteriores del ojo (córnea y cristalino) son una complicación común de la terapia con la clorpromazina. Esto puede acentuar los procesos normales de envejecimiento de la lente. La tioridazina es el único fármaco antipsicótico que causa depósitos retinianos, que en casos avanzados pueden parecerse a la retinitis pigmentosa. Los depósitos por lo regular están asociados con el "oscurecimiento" de la visión. La dosis máxima diaria de la tioridazina se ha limitado a 800 mg/día para reducir la posibilidad de esta complicación.

G. Toxicidad cardiaca

La tioridazina en dosis superiores a 300 mg al día casi siempre se asocia con anormalidades menores de las ondas T que son fácilmente reversibles. Las sobredosis de la tioridazina se relacionan con arritmias ventriculares mayores, por ejemplo, *torsade des pointes*, bloqueo de conducción cardiaca y muerte súbita; no es seguro que la tioridazina pueda causar estos mismos trastornos cuando se usa en dosis terapéuticas. En vista de posibles acciones coadyuvantes antimuscarínicas y de tipo quinidina con diversos antidepresivos tricíclicos, la tioridazina debe combinarse con estos últimos fármacos sólo con gran cuidado. Entre los agentes atípicos, la ziprasidona conlleva el mayor riesgo de prolongación QT y, por tanto, no se debe combinar con otros medicamentos que extienden este intervalo, como la tioridazina, la pimozida y los fármacos antiarrítmicos del grupo 1A o 3. La clozapina se vincula a veces con miocarditis y debe interrumpirse si ésta se manifiesta. La muerte súbita debida a arritmias es común en la esquizofrenia. No siempre está relacionado con los fármacos, y no hay estudios que muestren definitivamente un mayor riesgo con determinados medicamentos. El monitoreo de la prolongación de QT_c ha demostrado ser de poca utilidad, a menos que los valores aumenten a más de 500 ms y esto se manifieste en múltiples tiras de ritmo o en un estudio de monitor Holter. Un estudio de 20 000 pacientes con la ziprasidona *versus* la olanzapina mostró un riesgo mínimo o nulo de *torsade des pointes* o muerte súbita en pacientes aleatorizados a la ziprasidona.

H. Uso en embarazo; dismorfogénesis

Aunque los fármacos antipsicóticos parecen ser relativamente seguros durante el embarazo, puede haberse pasado por alto un pequeño aumento en el riesgo teratogénico. Las preguntas sobre si usar estos medicamentos durante el embarazo, y si abortar un embarazo en el que el feto ya ha estado expuesto, deben decidirse individualmente. Si en una mujer embarazada pudiera manejarse, llegar a estar libre de fármacos antipsicóticos durante el embarazo, esto sería deseable, debido a los efectos de estos medicamentos sobre los neurotransmisores implicados en el neurodesarrollo.

I. Síndrome neuroléptico maligno

Este trastorno, que pone en peligro la vida, ocurre en pacientes que son extremadamente sensibles a los efectos extrapiramidales de los agentes antipsicóticos (véase también capítulo 16). El síntoma inicial es la rigidez muscular marcada. Si la sudoración se ve afectada, como suele ocurrir durante el tratamiento con fármacos anticolinérgicos, puede aparecer fiebre, que a menudo alcanza niveles peligrosos. La leucocitosis por estrés y la fiebre alta asociada con este síndrome pueden sugerir erróneamente un proceso infeccioso. La inestabilidad autoinmune, con presión sanguínea y frecuencia del pulso alteradas, a menudo está presente.

Los niveles de creatina cinasa de tipo muscular por lo general son elevados, lo que refleja daño muscular. Se cree que este síndrome es el resultado de un bloqueo excesivamente rápido de los receptores de dopamina postsinápticos. A continuación, se presenta una forma grave de síndrome extrapiramidal. Al principio del curso vale la pena el tratamiento vigoroso de este síndrome con fármacos antiparkinsonianos. Los relajantes musculares, en particular el diazepam, en ocasiones son beneficiosos. Se ha informado que otros relajantes musculares, como el dantroleno o los agonistas de la dopamina, como la bromocriptina, son útiles. Si hay fiebre, se debe intentar el enfriamiento con medidas físicas. En la actualidad se reconocen varias formas menores de este síndrome. Se indica cambiar a un medicamento atípico después de la recuperación.

Interacciones medicamentosas

Debido a sus múltiples efectos, las interacciones farmacodinámicas que producen los antipsicóticos son más importantes que las farmacocinéticas. Pueden aparecer efectos aditivos cuando estos fármacos se combinan con otros que tienen efectos sedantes, acción bloqueadora de los receptores α adrenérgicos, efectos anticolinérgicos y —para la tioridazina y la ziprasidona— acción similar a la quinidina.

Se ha informado una variedad de interacciones farmacocinéticas, pero ninguna tiene una significación clínica importante.

Sobredosis

Los envenenamientos con agentes antipsicóticos (a diferencia de los antidepresivos tricíclicos) rara vez son mortales, con la excepción de los ocasionados por la mesoridazina y la tioridazina. En general, la somnolencia pasa al coma, con un periodo intermedio de agitación. La excitabilidad neuromuscular puede aumentar y pasar a convulsiones. Las pupilas son mióticas y los reflejos tendinosos profundos disminuidos. La hipotensión y la hipotermia son signos regulares, aunque la fiebre podrá estar presente más adelante en el curso. Los efectos letales de la mesoridazina y la tioridazina están relacionados con la inducción de taquiarritmias ventriculares. Los pacientes deben recibir el tratamiento "ABCD" habitual para envenenamientos (véase capítulo 58) y deben recibir un tratamiento de apoyo. El manejo de las sobredosis de la tioridazina y la mesoridazina, que se complican con arritmias cardiacas, es similar a las de los antidepresivos tricíclicos (véase capítulo 30).

Tratamiento psicosocial y reparación cognitiva

Los pacientes con esquizofrenia necesitan apoyo psicosocial en torno a las actividades de la vida diaria, incluidas las actividades hogareñas, sociales, el regreso a la escuela, la obtención del nivel óptimo de trabajo del que puedan ser capaces, y la restauración de las interacciones sociales. Desafortunadamente, el financiamiento para este componente crucial del tratamiento se ha minimizado en los últimos años. Los servicios de manejo de casos y terapia son una parte vital del programa de tratamiento que se debe proporcionar a los pacientes con esquizofrenia. Aquellos quienes han experimentado su primer episodio necesitan particularmente de este apoyo porque a menudo niegan su enfermedad y no cumplen con la medicación.

Beneficios y limitaciones del tratamiento farmacológico

Como se señaló al comienzo de este capítulo, los fármacos antipsicóticos han tenido un gran impacto en el tratamiento psiquiátrico. En primer lugar, han desplazado a la gran mayoría de los pacientes de la hospitalización a largo plazo hacia la comunidad. Para muchos pacientes, este cambio ha proporcionado una mejor vida, en circunstancias más humanas, y en muchos casos ha hecho posible la vida sin el uso frecuente de restricciones físicas. Para otros, la tragedia de una existencia sin sentido se está jugando en la actualidad en las calles de nuestras comunidades en lugar de en las instituciones mentales.

En segundo lugar, estos fármacos antipsicóticos han cambiado de manera notable el pensamiento psiquiátrico hacia una orientación más biológica. En parte debido a la investigación estimulada por los efectos de estos fármacos sobre la esquizofrenia, ahora sabemos mucho más sobre la fisiología y la farmacología del sistema nervioso central de lo que se sabía antes de la introducción de estos agentes. Sin embargo, a pesar de mucha investigación, la esquizofrenia sigue siendo un misterio científico y un desastre personal para el paciente. Aunque la mayoría de los esquizofrénicos obtienen algún grado de beneficio de estos fármacos —en algunos casos beneficios sustanciales—, ninguno es curado por ellos.

EL LITIO, FÁRMACOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO, Y OTROS TRATAMIENTOS PARA EL TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar, antes conocido como enfermedad **maniacodepresiva**, se concibió como un trastorno psicótico distinto de la esquizofrenia a fines del siglo XIX. Antes de eso, ambos trastornos se consideraban parte de un *continuum*. El peso de la evidencia de hoy indica que *hay* una superposición profunda en estos trastornos. Sin embargo, existen diferencias fisiopatológicas importantes, y algunos tratamientos farmacológicos son diferencialmente eficaces en estos trastornos. Según el *DSM-IV*, éstas son entidades de enfermedades separadas, mientras que la investigación continúa definiendo las dimensiones de estas enfermedades y sus marcadores genéticos y biológicos.

El litio fue el primer agente que demostró ser útil en el tratamiento de la fase maniaca del trastorno bipolar y que no era al mismo tiempo un fármaco antipsicótico. El litio se dispone a veces de forma complementaria para la esquizofrenia. Este fármaco se sigue manejando para la enfermedad de fase aguda, así como para la prevención de episodios maniacos y depresivos recurrentes.

Un grupo de fármacos estabilizadores del estado de ánimo que también son agentes anticonvulsivos se ha vuelto más ampliamente utilizado que el litio. Éste incluye la **carbamazepina** y el **ácido valproico** para el tratamiento de la manía aguda y para prevenir su recurrencia. La **lamotrigina** está aprobada para la prevención de la recurrencia. La **gabapentina**, la **oxcarbazepina** y el **topiramato** a veces se emplean para tratar el trastorno bipolar, pero no están aprobados por la FDA para esta indicación. El **aripiprazol**, la **clorpromazina**, la **olanzapina**, la **quetiapina**, la **risperidona** y la **ziprasidona** están aprobados por la FDA para el tratamiento de la fase maniaca del trastorno bipolar. La olanzapina más la fluoxetina en combinación, y la quetiapina, están aprobados para el tratamiento de la depresión bipolar.

Naturaleza del trastorno afectivo bipolar

El trastorno afectivo bipolar ocurre en 1-3% de la población adulta. Puede comenzar en la infancia, pero la mayoría de los casos se diagnostican por primera vez en la tercera y cuarta décadas de la vida. Los síntomas clave del trastorno bipolar en la fase maniaca son estado de ánimo expansivo o irritable, hiperactividad, impulsividad, desinhibición, disminución de la necesidad de dormir, pensamientos acelerados, síntomas psicóticos en algunos (pero no en todos) de los pacientes y deterioro cognitivo. La depresión en pacientes con trastorno bipolar es fenomenológicamente similar a aquellos con depresión profunda, con rasgos clave como depresión del estado de ánimo, variación diurna, alteración del sueño, ansiedad y, a veces, síntomas psicóticos. También se observan síntomas maniacos y depresivos mezclados. Los pacientes con trastorno bipolar corren un alto riesgo de suicidio.

La secuencia, el número y la intensidad de episodios maniacos y depresivos son muy variables. Se desconoce la causa de los cambios de humor característicos del trastorno afectivo bipolar, aunque puede estar presente una preponderancia de la actividad relacionada con la catecolamina. Los medicamentos que aumentan esta actividad tienden a exacerbar la manía, mientras que los que reducen la actividad de la dopamina o la norepinefrina alivian la misma. La

CUADRO 29-5 Farmacocinética del litio

Absorción	Prácticamente completa al cabo de 6-8 horas; niveles plasmáticos máximos entre 30 minutos a 2 horas.
Distribución	En agua corporal total; entrada lenta en el compartimiento intracelular. El volumen inicial de distribución es de 0.5 L/kg, llegando a 0.7-0.9 L/kg; algo de secuestro en el hueso. Sin unión a proteínas.
Metabolismo	Ninguno
Excreción	Prácticamente entera en orina. Depuración de litio alrededor de 20% de creatinina. Promedio de vida en plasma de alrededor de 20 horas.
Objetivo de la concentración plasmática	0.6-1.4 mEq/L
Dosificación	0.5 mEq/kg/d en dosis divididas

acetilcolina o el glutamato también pueden estar involucrados. La naturaleza del cambio abrupto de manía a depresión experimentada por algunos pacientes es incierta. El trastorno bipolar tiene un fuerte componente familiar, y hay abundante evidencia de que el mismo está genéticamente determinado.

Muchos de los genes que aumentan la vulnerabilidad al desorden bipolar son comunes a la esquizofrenia, pero algunos parecen ser únicos para cada trastorno. Los estudios de asociación de todo el genoma del trastorno bipolar psicótico han demostrado un vínculo replicado con los cromosomas 8p y 13q. Varios genes candidatos han confirmado asociación con el trastorno bipolar con características psicóticas y con la esquizofrenia. Éstos incluyen genes para la disbindina, *DAOA/G30*, trastorno en esquizofrenia 1 (*DISC-1*, *disrupted-in-schizophrenia-1*) y neuregulina 1.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DEL LITIO

El litio se usó terapéuticamente por primera vez a mediados del siglo XIX en pacientes con gota. Se aplicó con brevedad como un sustituto del cloruro de sodio en pacientes hipertensos durante la década del 40 del siglo XX, pero se prohibió después que probara ser demasiado tóxico para usarse sin monitoreo. En 1949, Cade descubrió que el litio era un tratamiento efectivo para el trastorno bipolar, lo que generó una serie de ensayos controlados que confirmaron su eficacia como monoterapia para la fase maniaca de dicho trastorno.

Farmacocinética

El litio es un pequeño catión monovalente. Su farmacocinética se resume en el cuadro 29-5.

Farmacodinamia

A pesar de una investigación considerable, la base bioquímica de las terapias estabilizadoras del estado de ánimo, que incluyen el litio y los estabilizadores del estado de ánimo anticonvulsivos, no se entiende claramente. El litio inhibe directamente dos vías de transducción de señales. Este elemento suprime la señalización del inositol mediante el agotamiento del inositol intracelular, e inhibe la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3, *glycogen synthase kinase-3*), una proteína cinasa multifuncional. La GSK-3 es un componente de diversas vías de señalización intracelular. Éstas incluyen la señalización a través de la insulina/factor de crecimiento similar a la insulina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) y la vía Wnt. La inhibición inducida por el litio de la GSK-3 trae como resultado la reducción de la fosforilación de la β catenina, lo que permite que la β catenina se acumule y se traslade al núcleo. Allí la β catenina facilita la transcripción de una variedad de proteínas. Las vías que son facilitadas por la acumulación de β catenina a través de la inhibición de GSK-3 modulan el metabolismo energético, proporcionan neuroprotección y aumentan la neuroplasticidad.

Los estudios sobre la enzima prolil oligopeptidasa y el transportador de mioinositol sódico apoyan un mecanismo de eliminación de inositol para la acción estabilizadora del estado de ánimo. El ácido valproico puede reducir indirectamente la actividad de GSK-3, y ampliar la regulación de la expresión genética a través de la inhibición de la histona deacetilasa. El ácido valproico también inhibe la señalización de inositol a través de un mecanismo de eliminación del mismo. No hay evidencia de inhibición de la GSK-3 por la carbamazepina, un segundo estabilizador del humor antiepiléptico. Por el contrario, este fármaco altera la morfología neuronal a través de un mecanismo de eliminación de inositol, como se ve con el litio y el ácido valproico. Los estabilizadores del estado de ánimo también pueden tener efectos indirectos sobre los neurotransmisores y su liberación.

CUADRO 29-6 Enzimas afectadas por el litio en concentraciones terapéuticas

Enzima	Función de la enzima; acción del litio
Monofosfatasa de inositol	Enzima limitante de la velocidad en el reciclado de inositol; inhibida por el litio, lo que resulta en el agotamiento del sustrato para la producción de IP_3 (figura 29-4)
Inositol polifosfato 1-fosfatasa	Otra enzima en el reciclaje de inositol; inhibida por el litio, lo que resulta en el agotamiento del sustrato para la producción de IP_3 (figura 29-4)
Bisfosfato nucleotidasa	Implicada en la producción de AMP; inhibida por el litio; puede ser un blanco que resulte en diabetes insípida nefrógena inducida por litio
Fructosa 1,6-bifosfatasa	Involucrada en la gluconeogénesis; inhibición por litio de relevancia desconocida
Fosfoglucomutasa	Implicada en la glucogenólisis; inhibición por litio de relevancia desconocida
Glucógeno sintasa cinasa-3	Enzima constitutivamente activa que parece limitar los procesos neurotróficos y neuroprotectores; el litio la inhibe

AMP: monofosfato de adenosina; IP_3: 1,4,5-trisfosfato de inositol.

A. Efectos sobre los electrólitos y el transporte de iones

El litio está estrechamente relacionado con el sodio en sus propiedades. Puede sustituir al sodio en la generación de potenciales de

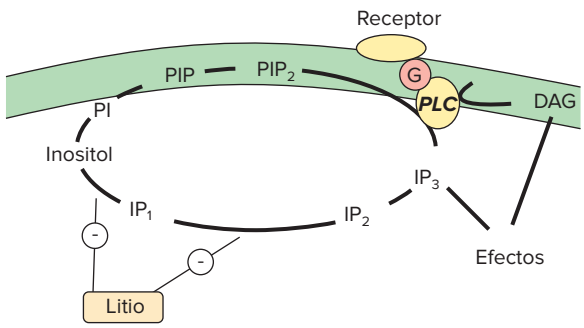


FIGURA 29-4 Efecto del litio sobre el sistema de segundo mensajero de IP_3 (trisfosfato de inositol) y DAG (diacilglicerol). El diagrama esquemático muestra la membrana sináptica de una neurona. (PI: fosfato inorgánico [*inorganic phosphate*]; PIP_2: fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato [*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*]; PLC: fosfolipasa C [*phospholipase C*]; G: proteína de acoplamiento [*coupling protein*]; efectos, activación de la proteína cinasa C, movilización de Ca^{2+} intracelular, etc.). El litio, al inhibir el reciclaje de sustratos de inositol, puede causar el agotamiento de la fuente del segundo mensajero PIP_2 y, por tanto, reducir la liberación de IP_3 y DAG. El litio también puede actuar por otros mecanismos (véase texto).

acción y en el intercambio Na^+-Na^+ a través de la membrana. En concentraciones terapéuticas (~1 mEq/L), no afecta de forma significativa al intercambiador de Na^+-Ca^{2+} ni a la bomba de Na^+/K^+-ATPasa.

B. Efectos sobre segundos mensajeros

Algunas de las enzimas afectadas por el litio se enumeran en el cuadro 29-6. Uno de los efectos mejor definidos del litio es su acción sobre los fosfatos de inositol. Los primeros estudios sobre el litio demostraron variaciones en los niveles de fosfato de inositol en el cerebro, pero la importancia de estos cambios no se apreció hasta que se descubrieron las funciones de segundo mensajero 1,4,5-trisfosfato de inositol (IP_3, *inositol-1,4,5-trisphosphate*) y el diacilglicerol (DAG, *diacylglycerol*). Como se describió en el capítulo 2, el trisfosfato de inositol y el diacilglicerol son segundos mensajeros importantes para la transmisión tanto α-adrenérgica como muscarínica. El litio inhibe la monofosfatasa de inositol (IMPasa, *inositol monophosphatase*) y otras enzimas importantes en el reciclaje normal de fosfoinosítidos de membrana, incluida la conversión de IP_2 (difosfato de inositol) a IP_1 (monofosfato de inositol) y la conversión de IP_1 en inositol (figura 29-4). Este bloqueo conduce a un agotamiento del inositol libre y finalmente del 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), el precursor de membrana de IP_3 y DAG. Con el tiempo, los efectos de los transmisores en la célula disminuyen en proporción con la cantidad de actividad en las vías dependientes de PIP_2. Se postula que la actividad de estas rutas aumenta notablemente durante un episodio maniaco. Se esperaría que el tratamiento con litio disminuya la actividad en estos circuitos.

Los estudios de los efectos noradrenérgicos en tejido cerebral aislado indican que el litio puede inhibir la adenil ciclasa sensible a la norepinefrina. Tal resultante podría referirse tanto a su efecto antidepresivo como antimaniaco. La relación de estos efectos con las acciones del litio sobre los mecanismos de IP_3 es en la actualidad desconocida.

Debido a que el litio afecta los sistemas de segundos mensajeros, que involucran tanto la activación de la adenil ciclasa como el recambio de fosfoinositol, no es sorprendente que las proteínas G también se vean afectadas. Varios estudios sugieren que el litio puede desacoplar los receptores de sus proteínas G; de hecho, dos de los efectos secundarios más comunes del litio, la poliuria y el hipotiroidismo subclínico, pueden deberse al desacoplamiento de los receptores de la vasopresina y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) de sus proteínas G.

La principal hipótesis de trabajo actual para el mecanismo de acción terapéutico del litio supone que sus efectos sobre el recambio de fosfoinositol, que conducen a una reducción relativa temprana del mioinositol en el cerebro humano, son parte de una cascada iniciadora de cambios intracelulares. Los efectos sobre isoformas específicas de proteína cinasa C pueden ser los más relevantes. Las alteraciones de la señalización mediada por proteína cinasa C alteran la expresión genética y la producción de proteínas implicadas en eventos neuroplásticos a largo plazo, que podrían subyacer a la estabilización del estado de ánimo en el mismo periodo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DEL LITIO

Desorden afectivo bipolar

Hasta finales de la década de los 90, el carbonato de litio era el tratamiento universalmente preferido para el trastorno bipolar, en especial en la fase maniaca. Con la aprobación del valproato, el aripiprazol, la olanzapina, la quetiapina, la risperidona y la ziprasidona para esta indicación, un porcentaje menor de pacientes bipolares reciben litio en la actualidad. Esta tendencia se ve reforzada por el inicio lento de la acción del litio, que a menudo se ha complementado con el uso concomitante de fármacos antipsicóticos o benzodiacepinas potentes en pacientes gravemente maniacos. La tasa de éxito habitual para lograr la remisión de la fase maniaca del trastorno bipolar puede ser tan alta como 80%, pero menor entre los pacientes que requieren hospitalización. Una situación similar se aplica al tratamiento de mantenimiento, que es alrededor de 60% eficaz de manera general, pero menos en pacientes muy enfermos. Estas consideraciones han llevado a un mayor uso del tratamiento combinado en casos graves. Después de controlar la manía, el fármaco antipsicótico puede suspenderse y las benzodiacepinas y el litio se continuarán como terapia de mantenimiento.

La fase depresiva del trastorno maniaco-depresivo a menudo requiere el uso concomitante de otros agentes, incluidos antipsicóticos como la quetiapina o la lurasidona. Los antidepresivos no han demostrado una utilidad constante y pueden ser desestabilizadores. Los agentes antidepresivos tricíclicos se han relacionado con la precipitación de la manía, con ciclos de cambios de humor más rápidos, aunque la mayoría de los pacientes no muestran este efecto. De manera similar, los agentes inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (SNRI, *norepinephrine-serotonin reuptake inhibitor*) (véase capítulo 30) se han asociado con tasas más altas de variación a manía que algunos otros antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina tienen menos probabilidades de inducir manía pero suelen tener una eficacia limitada. El bupropión ha demostrado ser prometedor pero —al igual que los antidepresivos tricíclicos— puede inducir manía en dosis más altas. Como se muestra en ensayos controlados recientes, la lamotrigina anticonvulsiva es efectiva para ciertos pacientes con depresión bipolar, pero los resultados han sido inconsistentes. Sin embargo, para algunos pacientes, uno de los antiguos inhibidores de la monoaminooxidasa puede ser el antidepresivo de elección. La quetiapina y la combinación de la olanzapina más la fluoxetina han sido aprobados para su uso ante la depresión bipolar.

A diferencia de los fármacos antipsicóticos o antidepresivos, que ejercen varias acciones sobre el sistema nervioso central o autonómico, el ion de litio a concentraciones terapéuticas carece de efectos de bloqueo autonómicos y de efectos activadores o sedantes, aunque puede producir náuseas y temblores. Lo más importante es que el uso profiláctico de litio puede prevenir tanto la manía como la depresión. Muchos expertos creen que la comercialización agresiva de medicamentos recientes ha producido de forma inapropiada un cambio a medicamentos que son menos efectivos que el litio para un número considerable de pacientes.

Otras aplicaciones

La **depresión recurrente** con un patrón cíclico es controlada tanto por el litio como por la imipramina, y ambos son superiores al placebo. El litio es también uno de los agentes mejor estudiados que se utiliza para aumentar la respuesta antidepresiva estándar en la **depresión profunda aguda** en aquellos pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la monoterapia. Para esta aplicación, las concentraciones de litio ubicadas en el extremo inferior del rango recomendado para el trastorno bipolar parecen ser idóneas.

El **trastorno esquizoafectivo**, otra afección con un componente afectivo caracterizado por una mezcla de síntomas esquizofrénicos y depresión o excitación, se trata con medicamentos antipsicóticos

solos o combinados con litio. Se agregan varios antidepresivos si hay depresión presente.

El litio tiene éxito sólo raras veces en el tratamiento de la **esquizofrenia**, pero agregarlo a un antipsicótico puede salvar a un paciente resistente al tratamiento. La carbamazepina puede funcionar igualmente bien cuando se agrega a un medicamento antipsicótico.

Monitoreo del tratamiento

Los médicos confían en las mediciones de las concentraciones séricas de litio para evaluar tanto la dosificación requerida para el tratamiento de la manía aguda como para el mantenimiento profiláctico. Estas mediciones habitualmente se toman de 10 a 12 horas después de la última dosis, por lo que todos los datos en la literatura correspondientes a estas concentraciones reflejan dicho intervalo.

Se debe obtener una determinación inicial de la concentración sérica de litio aproximadamente 5 días después del inicio del tratamiento, momento en el cual deberían haberse alcanzado las condiciones de equilibrio. Si la respuesta clínica sugiere un cambio en la dosificación, la aritmética simple (dosis nueva igual a la dosis presente multiplicada por el nivel sanguíneo deseado dividido entre el nivel sanguíneo presente) debería producir el nivel deseado. La concentración sérica alcanzada con la dosificación ajustada se puede verificar después de otros 5 días. Una vez que se ha alcanzado la concentración deseada, los niveles pueden medirse a intervalos crecientes a menos que el cronograma esté influenciado por una enfermedad intercurrente, o por la introducción de un nuevo fármaco en el programa de tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento

La decisión de utilizar litio como tratamiento *profiláctico* depende de muchos factores: la frecuencia y gravedad de los episodios previos, un patrón de apariencia creciente y el grado en que el paciente está dispuesto a seguir un programa de terapia de mantenimiento indefinida. Los pacientes con un historial de dos o más ciclos de humor, o cualquier diagnóstico bipolar I claramente definido son candidatos probables para el tratamiento de mantenimiento. Cada vez es más evidente que cada ciclo recurrente de enfermedad bipolar puede dejar un daño residual y empeorar el pronóstico a largo plazo del paciente. Por tanto, existe un mayor consenso entre los expertos de que el tratamiento de mantenimiento debe comenzar tan pronto como sea posible para reducir la frecuencia de recurrencia. Aunque algunos pacientes se pueden mantener con niveles séricos tan bajos como 0.6 mEq/L, los mejores resultados se han obtenido con niveles más altos, como 0.9 mEq/L.

Interacciones farmacológicas

La eliminación renal del litio disminuye cerca de 25% con diuréticos (p. ej., las tiazidas), y las dosis pueden necesitar reducirse en una cantidad similar. Se ha observado un descenso similar en la eliminación de litio con varios de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos recientes que bloquean la síntesis de prostaglandinas. Esta interacción no ha sido reportada ni para el ácido acetilsalicílico ni para el acetaminofeno. Todos los neurolépticos probados hasta la fecha, con la posible excepción de la clozapina y los antipsicóticos atípicos más nuevos, pueden producir síndromes extrapiramidales severos cuando se combinan con el litio.

Efectos adversos y complicaciones

Muchos efectos adversos asociados al tratamiento con litio ocurren en distintos momentos después de comenzar el mismo. Algunos son inofensivos, pero es importante estar atentos a los efectos adversos que pueden significar inminentes reacciones tóxicas graves.

A. Efectos adversos neurológicos y psiquiátricos

El **temblor** es uno de los efectos adversos más comunes del tratamiento con el litio, y ocurre con dosis terapéuticas. El propranolol y el atenolol, que se ha notificado efectivos en el temblor esencial, también alivian el temblor inducido por el litio. Otras anormalidades neurológicas reportadas incluyen coreoatetosis, hiperactividad motora, ataxia, disartria y afasia. Los trastornos psiquiátricos en concentraciones tóxicas por lo regular están marcados por confusión mental y abstinencia. La aparición de cualquier nuevo síntoma o signo neurológico o psiquiátrico es una indicación clara para interrumpir temporalmente el tratamiento con el litio, y para controlar de cerca los niveles séricos.

B. Disminución de la función tiroidea

El litio probablemente disminuye la función tiroidea en la mayoría de los pacientes expuestos a la droga, pero el efecto es reversible o no progresivo. Pocos de ellos desarrollan un agrandamiento tiroideo franco, y menos aún muestran síntomas de hipotiroidismo. Aunque se han propuesto pruebas iniciales de tiroides, seguidas de un control regular de su función, dichos procedimientos no son rentables. Sin embargo, es prudente obtener una concentración sérica de TSH cada 6-12 meses.

C. Diabetes insípida nefrógena y otros efectos adversos renales

La polidipsia y la poliuria son concomitantes comunes pero reversibles del tratamiento con litio, ambas se producen en las concentraciones séricas terapéuticas. La principal lesión fisiológica involucrada es la pérdida de respuesta a la hormona antidiurética (diabetes insípida nefrogénica). La diabetes insípida inducida por el litio es resistente a la vasopresina pero responde a la amilorida (véase capítulo 15).

Se ha acumulado una extensa literatura sobre otras formas de disfunción renal durante la terapia del litio a largo plazo, incluida la nefritis intersticial crónica y la glomerulopatía de cambio mínimo con síndrome nefrótico. Se han encontrado algunos casos de disminución de la tasa de filtración glomerular, pero no hay ejemplos de azotemia marcada o insuficiencia renal.

Los pacientes que reciben el litio deben evitar la deshidratación y el aumento asociado de la concentración del mismo en la orina. Se deben realizar pruebas periódicas de la capacidad de concentración renal para detectar cambios.

D. Edema

El edema es un efecto adverso frecuente en el tratamiento con el litio, y puede estar relacionado con algún efecto del mismo en la retención de sodio. Aunque se puede esperar un aumento de peso en pacientes que se vuelven edematosos, la retención de agua no explica el aumento de peso observado en hasta 30% de los pacientes que lo toman.

E. Efectos adversos cardiacos

El síndrome de taquicardia-bradicardia ("seno enfermo") es una contraindicación definitiva para el uso del litio, porque el ion deprime aún más el nodo sinusal. El aplanamiento de la onda T se observa a menudo en el electrocardiograma, pero tiene un significado cuestionable.

F. Uso durante el embarazo

La eliminación renal del litio aumenta durante el embarazo y se revierte a niveles más bajos inmediatamente después del parto. Una paciente cuya concentración sérica de litio se encuentra en un buen rango terapéutico durante el embarazo puede desarrollar niveles tóxicos después del parto. Se necesita cuidado especial para monitorear los niveles del litio en estos periodos. El litio se transfiere a los lactantes a través de la leche materna, en la cual tiene una concentración de alrededor de un tercio a la mitad que en el suero. La toxicidad del litio en los recién nacidos se manifiesta con letargo, cianosis, malabsorción y reflejo de Moro, y tal vez hepatomegalia.

El problema de la dismorfogénesis inducida por litio no está resuelto. Un informe anterior sugirió un aumento en las anomalías cardiacas —en especial la anomalía de Ebstein— en bebés con litio, y se enumera como tal en el cuadro 59-1 de este libro. Sin embargo, datos más recientes sugieren que el litio conlleva un riesgo relativamente bajo de efectos teratogénicos. Se necesita más investigación en esta importante área.

G. Varios efectos adversos

Las erupciones acneiformes transitorias se han observado de forma temprana en el tratamiento con el litio. Algunas de ellas desaparecen con la interrupción temporal del tratamiento y no se repiten con su reanudación. La foliculitis es menos dramática y tal vez ocurre con mayor frecuencia. La leucocitosis siempre está presente durante el tratamiento con el litio, lo que quizá refleja un efecto directo sobre la leucopoyesis en lugar de la movilización desde la reserva marginal. Este resultado adverso se ha convertido en la actualidad en un efecto terapéutico en pacientes con bajos conteos de leucocitos.

Sobredosis

Las sobredosis terapéuticas del litio son más comunes que las debidas a la ingestión deliberada o accidental del fármaco. Éstas suelen deberse a la acumulación del litio debido a algún cambio en el estado del paciente, como la disminución del sodio sérico, el uso de diuréticos o una función renal fluctuante. Dado que los tejidos ya se habrán equilibrado con la sangre, las concentraciones plasmáticas del litio pueden no ser excesivamente altas en proporción al grado de toxicidad; cualquier valor superior a 2 mEq/L debe considerarse como una indicación de toxicidad probable. Como el litio es un ion pequeño, se dializa con facilidad. Tanto la diálisis peritoneal como la hemodiálisis son efectivas, aunque se prefiere esta última.

ÁCIDO VALPROICO

El ácido valproico (el valproato), analizado con detalle en el capítulo 24 como antiepiléptico, se ha demostrado que tiene efectos antimaniacos, y en la actualidad se está utilizando ampliamente en Estados Unidos para esta indicación. (La gabapentina no es eficaz, lo que deja claro el mecanismo de acción antimaniaco del valproato.) En general, el ácido valproico muestra una eficacia equivalente a la del litio durante las primeras semanas de tratamiento. Resulta significativo que el ácido valproico haya sido efectivo en algunos pacientes que no han respondido al litio. Por ejemplo, los estados mezclados y las formas de ciclo rápido del trastorno bipolar pueden ser más sensibles al valproato que al litio. Además, su perfil de efectos secundarios es tal que uno puede aumentar con rapidez la dosis en unos pocos días para producir niveles sanguíneos en el rango terapéutico aparente, siendo la náusea el único factor limitante en algunos pacientes. La dosis inicial es de 750 mg/d, aumentando precipitadamente al rango de 1 500-2 000 mg con una dosis máxima recomendada de 60 mg/kg/d.

Las combinaciones del ácido valproico con otros medicamentos psicotrópicos, que probablemente se usen en el tratamiento de cualquiera de las fases de la enfermedad bipolar, por lo regular son bien toleradas. El ácido valproico es un tratamiento de primera línea apropiado para la manía, aunque no está claro que sea tan eficaz como el litio para un tratamiento de mantenimiento en todos los subconjuntos de pacientes. Muchos médicos recomiendan la combinación del ácido valproico y el litio en pacientes que no responden por completo a ninguno de los agentes por sí solos.

CARBAMAZEPINA

Se ha considerado que la carbamazepina es una alternativa razonable al litio cuando este último no es óptimamente eficaz. Sin embargo, las interacciones farmacocinéticas de la carbamazepina y su tendencia a inducir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4 hacen que sea un fármaco más difícil de emplear con otros tratamientos estándar para el trastorno bipolar. El modo de acción de la carbamazepina no está claro, y la oxcarbazepina no es efectiva. La carbamazepina puede usarse para tratar la manía aguda y también para la terapia profiláctica. Los efectos adversos (analizados en el capítulo 24) por lo regular no son mayores, y algunas veces son menores que los asociados con el litio. La carbamazepina puede usarse sola o, en pacientes refractarios, en combinación con el litio o, rara vez, con el valproato.

El uso de la carbamazepina como estabilizador del estado de ánimo es similar a su uso como anticonvulsivo (véase capítulo 24). La dosis por lo general comienza con 200 mg dos veces al día, con aumentos según sea necesario. La dosis de mantenimiento es similar a la utilizada para tratar la epilepsia, es decir, 800-1 200 mg/d. Se desean concentraciones plasmáticas entre 3 y 14 mg/L, aunque no se ha establecido el rango terapéutico óptimo. Las discrasias sanguíneas han figurado prominentemente en los efectos adversos de la carbamazepina cuando se administra como anticonvulsivo, pero no han sido un problema importante cuando se ha usado como estabilizador del estado de ánimo. Las sobredosis de la carbamazepina son una emergencia importante y por lo regular se deben tratar como sobredosis de antidepresivos tricíclicos (véase capítulo 58).

OTROS FÁRMACOS

La lamotrigina está aprobada como tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar. Aunque no es efectivo en el tratamiento de la manía aguda, parece serlo para reducir la frecuencia de los ciclos depresivos recurrentes y en el tratamiento de la depresión bipolar. Se están investigando varios agentes novedosos para la depresión bipolar, incluido el riluzol, un agente neuroprotector que está aprobado para su uso en la esclerosis lateral amiotrófica; la ketamina, un antagonista no competitivo de NMDA, previamente abordado como fármaco prototipo en la esquizofrenia, sin embargo, se cree que actúa produciendo una potenciación relativa de la actividad del receptor de AMPA, y potenciadores del receptor AMPA.

RESUMEN Fármacos antipsicóticos y litio

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
FENOTIAZINAS				
• Clorpromazina • Flufenazina • Tioridazina **TIOXANTENO** • Tiotixeno	Bloqueo de receptores D_2 >> receptores 5-HT_{2A}	Bloqueo del receptor α (flufenazina menor) • bloqueo del receptor muscarínico (M) (especialmente clorpromazina y tioridazina) • bloqueo del receptor H_1 (clorpromazina, tiotixeno) • depresión del sistema nervioso central (SNC) (sedación) • disminución del umbral convulsivo • prolongación del intervalo QT (tioridazina)	Psiquiátrico: esquizofrenia (alivia los síntomas positivos), trastorno bipolar (fase maniaca) • no psiquiátrico: antiemesis, sedación preoperatoria (prometazina) • prurito	Formas orales y parenterales, largos promedios de vida con eliminación dependiente del metabolismo • *Toxicidad:* extensiones de los efectos sobre los receptores α y M • el bloqueo de los receptores de dopamina puede provocar acatisia, distonía, síntomas parkinsonianos, discinesia tardía e hiperprolactinemia
BUTIROFENONA				
• Haloperidol	Bloqueo de los receptores D_2 >> receptores 5-HT_{2A}	Algún bloqueo α, pero mínimo bloqueo de los receptores M, y mucho menos sedación que las fenotiazinas	Esquizofrenia (alivia los síntomas positivos), trastorno bipolar (fase maniaca), corea de Huntington, síndrome de Tourette	Formas oral y parenterales con eliminación dependiente del metabolismo • *Toxicidad:* la disfunción extrapiramidal es el principal efecto adverso
ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN				
• Aripiprazol • Brexpiprazol • Cariprazina • Clozapina • Lurasidona • Olanzapina • Quetiapina • Risperidona • Ziprasidona	Bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} > bloqueo de los receptores D_2	Algún bloqueo α (clozapina, risperidona, ziprasidona) y bloqueo de los receptores M (clozapina, olanzapina) • bloqueo variable de los receptores H_1 (todos)	Esquizofrenia: mejora los síntomas positivos y negativos • trastorno bipolar (olanzapina o risperidona coadyuvante con litio) • agitación en pacientes con Alzheimer y Parkinson (dosis bajas) • depresión profunda (aripiprazol)	*Toxicidad:* agranulocitosis (clozapina), diabetes (clozapina, olanzapina), hipercolesterolemia (clozapina, olanzapina), hiperprolactinemia (risperidona), prolongación del intervalo QT (ziprasidona), aumento de peso (clozapina, olanzapina)
LITIO	Mecanismo de acción incierto • suprime la señalización del inositol e inhibe la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3), una proteína quinasa multifuncional	Sin acciones antagonistas significativas en los receptores del sistema nervioso autónomo o receptores específicos del SNC • sin efectos sedantes	Trastorno afectivo bipolar: el uso profiláctico puede prevenir cambios de ánimo entre manía y depresión	Absorción oral, eliminación renal • promedio de vida 20 h • ventana terapéutica estrecha (controlar los niveles sanguíneos) • *Toxicidad:* temblor, edema, hipotiroidismo, disfunción renal, disritmias • embarazo categoría D • *Interacciones:* la eliminación disminuyó por las tiazidas y algunos NSAID
OTROS AGENTES PARA EL TRASTORNO BIPOLAR				
• Carbamazepina • Lamotrigina • Ácido valproico	El mecanismo de acción en el trastorno bipolar no está claro (véase capítulo 24 para acciones consideradas en los trastornos convulsivos).	Véase capítulo 24	El ácido valproico se usa cada vez más como primera opción para la manía aguda • la carbamazepina y la lamotrigina también se emplean tanto en la manía aguda como para la profilaxis de la fase depresiva	Absorción oral • dosificación una vez al día • la carbamazepina forma un metabolito activo • la lamotrigina y el ácido valproico forman conjugados • *Toxicidad:* hematotoxicidad e inducción del metabolismo farmacológico P450 (carbamazepina), erupción cutánea (lamotrigina), temblor, disfunción hepática, aumento de peso, inhibición del metabolismo del fármaco (ácido valproico)

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
AGENTES ANTIPSICÓTICOS	
Aripiprazol	Abilify
Asenapina	Saphris
Brexpiprazol	Rexulti
Cariprazina	Vraylar
Clorpromazina	Genérico, Torazina
Clozapina	Genérico, Clozaril, otros
Decanoato de flufenazina	Genérico, Decanoato de prolixina
Éster de haloperidol	Decanoato de Haldol
Flufenazina	Genérico
Haloperidol	Genérico, Haldol
Iloperidona	Fanapt
Loxapina	Adasuve
Lurasidona	Latuda
Molindona	Moban
Olanzapina	Genérico, Zyprexa
Paliperidona	Invega
Perfenazina	Genérico, Trilafon
Pimavanserin	Nuplazid
Pimozida	Orap
Proclorperazina	Genérico, Compazina
Quetiapina	Genérico, Seroquel
Risperidona	Genérico, Risperdal
Tioridazina	Genérico, Mellaril
Tiotixeno	Genérico, Navane
Trifluoperazina	Genérico, Stelazina
Ziprasidona	Genérico, Geodon
ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO	
Ácido valpróico	Genérico, Depakene
Carbamazepina	Genérico, Tegretol
Carbonato de litio	Genérico, Eskalith
Divalproex	Genérico, Depakote
Lamotrigina	Genérico, Lamictal
Topiramato	Genérico, Topamax

REFERENCIAS

Fármacos antipsicóticos

Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(3): CD006617.

Caccia S, *et al*. A new generation of antipsychotics: Pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:319.

Chue P. Glycine reuptake inhibition as a new therapeutic approach in schizophrenia: Focus on the glycine transporter 1 (GlyT1). *Curr Pharm Des* 2013;19:1311.

Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: An evidence-based medicine approach. *CNS Drugs* 2013;27:879.

Citrome L. Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:193.

Citrome L. Cariprazine in bipolar disorder: Clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv Ther* 2013;30:102.

Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: Clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv Ther* 2013;30:114.

Correll CU, *et al*. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res* 2016;174:82.

Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26:365.

Durgam S, *et al*. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:271.

Durgam S, *et al*. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1574.

Escamilla MA, Zavala JM. Genetics of bipolar disorder. Dialogues *Clin Neurosci* 2008;10:141.

Fava M, *et al*. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and irritability: an exploratory study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77:1695.

Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:999.

Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:323.

Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 6):5.

Grunder G, Nippius H, Carlsson A, *et al*. The "atypicality" of antipsychotics: A concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:197.

Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649.

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005;10:40.

Hashimoto K, *et al*. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:367.

Herman EJ, *et al*. Metabotropic glutamate receptors for new treatments in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 2012;213:297.

Hermanowicz S, Hermanowicz N. The safety, tolerability and efficacy of pimavanserin tartrate in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2016;16:625.

Hovelsø N, *et al*. Therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulators. *Curr Neuropharmacol* 2012;10:12.

Javitt DC. Glycine transport inhibitors in the treatment of schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 2012;213:367

Kane JM, *et al*. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;174:93.

Karam CS, *et al*. Signaling pathways in schizophrenia: Emerging targets and therapeutic strategies. *Trend Pharmacol Sci* 2010;31:381.

Lao KS, *et al*. Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs* 2016;30:1043.

Lieberman JA, *et al*. Antipsychotic drugs: Comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev* 2008;60:358.

Lieberman JA, *et al*. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209.

McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18:933.

Meltzer HY. Treatment of schizophrenia and spectrum disorders: Pharmaco-therapy, psychosocial treatments, and neurotransmitter interactions. *Biol Psychiatry* 1999;46:1321.

Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:59.

Meltzer HY, *et al*. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:274.

Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:480.

Pimavanserin (Nuplazid) for Parkinson's disease psychosis. *Med Lett Drugs Ther* 2016;58:74.

Schwarz C, *et al*. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD004028.

Urichuk L, *et al*. Metabolism of atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008;9:410.

Walsh T, *et al*. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539.

Zhang A, Neumeyer JL, Baldessarini RJ, *et al*. Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: Potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders. *Chem Rev* 2007;107:274.

Estabilizadores del estado de ánimo

Baraban JM, Worley PF, Snyder SH, *et al*. Second messenger systems and psychoactive drug action: Focus on the phosphoinositide system and lithium. *Am J Psychiatry* 1989;146:1251.

Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005;426:13.

Catapano LA, Manji HK. Kinases as drug targets in the treatment of bipolar disorder. *Drug Discov Today* 2008;13:295.

Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:999.

Jope RS. Anti-bipolar therapy: Mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 1999;4:117.

Mathew SJ, Manji HK, Charney DS, *et al*. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2080.

Quiroz JA, *et al*. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: Clues from the molecular pathophysiology. *Mol Psychiatry* 2004;9:756.

Vieta E, Sanchez-Moreno J. Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:165.

Yatham LN, *et al*. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: A review of efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry* 2002;63:275.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La esquizofrenia se caracteriza por una desintegración de los procesos del pensamiento y la capacidad de respuesta emocional. Los síntomas suelen incluir alucinaciones auditivas, delirios paranoicos o bizarros, pensamiento y habla desorganizados, y disfunciones sociales y ocupacionales. Para muchos pacientes, los agentes de primera generación (p. ej., el haloperidol) y de segunda generación (p. ej., la risperidona) tienen la misma eficacia para tratar los síntomas positivos. Los agentes de segunda generación a menudo son más efectivos para tratar los síntomas negativos y la disfunción cognitiva, y tienen un menor riesgo de discinesia tardía e hiperprolactinemia. Otras indicaciones para el uso de antipsicóticos seleccionados incluyen trastorno bipolar, depresión psicótica, síndrome de Tourette, comportamiento alterado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y, en el caso de medicamentos más antiguos (p. ej., la clorpromazina), tratamiento de vómitos y prurito.

CAPÍTULO

30 Agentes antidepresivos

Charles DeBattista, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 47 años acude a su médico de atención primaria con una queja principal de fatiga. Ella indica que fue promovida a gerente en su compañía unos 11 meses antes. A pesar de que su promoción fue bienvenida y llegó con un considerable aumento salarial, esto significó que tuvo que alejarse de una oficina y un grupo de colegas que disfrutaba mucho. Además, su nivel de responsabilidad aumentó radicalmente. La paciente informa que durante las últimas 7 semanas se ha estado despertando a las 3 a.m. todas las noches y no puede volver a dormirse. Teme el día y las tensiones del lugar de trabajo. Como consecuencia de esto, no está comiendo tan bien como podría y ha perdido 7% de su peso corporal en los últimos 3 meses. Ella también informa estar tan estresada que ocasionalmente rompe en llanto en la oficina y ha estado enferma con frecuencia. Cuando llega a casa, descubre que se encuentra menos animada para atender las tareas domésticas y que no tiene motivación, interés o energía para dedicarse a las actividades recreativas de las que alguna vez disfrutó, como ir de excursión. Ella se describe a sí misma como "crónicamente miserable y preocupada todo el tiempo". En su historial médico se destaca un dolor crónico de cuello causado por un accidente automovilístico por el cual está siendo tratada con tramadol y meperidina. Además, está tomando hidroclorotiazida y propranolol para la hipertensión. La paciente tiene en su historial un episodio depresivo, después de un divorcio, que se trató exitosamente con fluoxetina. El estudio médico que incluye el recuento completo de células sanguíneas, pruebas de función tiroidea y un panel de química no revela anomalías. Ella comenzó a tomar fluoxetina por un presunto episodio depresivo mayor y fue remitida para psicoterapia conductual cognitiva. ¿Qué CYP450 e interacciones farmacodinámicas podrían estar asociados con el uso de fluoxetina en esta paciente? ¿Qué clase de antidepresivos estarían contraindicados en ella?

El diagnóstico de depresión aún descansa principalmente en la entrevista clínica. El trastorno depresivo mayor (MDD, *major depressive disorder*) se caracteriza por un estado de ánimo deprimido la mayor parte del tiempo, durante al menos 2 semanas, o pérdida de interés o placer en la mayoría de las actividades, e incluso ambos. Además, la depresión se caracteriza por alteraciones en el sueño y el apetito, así como déficits en la cognición y la energía. Son comunes los pensamientos de culpa, inutilidad y suicidio. La enfermedad arterial coronaria, la diabetes y el accidente cerebrovascular parecen ser más comunes en pacientes deprimidos, y la depresión puede empeorar considerablemente el pronóstico para pacientes con una variedad de condiciones médicas comórbidas.

De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, los antidepresivos se encuentran constantemente entre las tres clases de medicamentos que se recetan con más frecuencia en Estados Unidos. La sensatez de tal uso generalizado de antidepresivos es debatida. Sin embargo, está claro que los médicos estadounidenses se han inclinado cada vez más a usar antidepresivos para tratar una serie de afecciones y que los pacientes han sido cada vez más receptivos a su uso.

La indicación principal para los agentes antidepresivos es el tratamiento del MDD. La depresión mayor, con una prevalencia de por vida de alrededor de 17% en Estados Unidos y una prevalencia puntual de 5%, se asocia con morbilidad y mortalidad sustanciales. El MDD representa una de las causas más comunes de discapacidad en el mundo desarrollado. Además, la depresión mayor se asocia comúnmente con una variedad de condiciones médicas, desde dolor crónico hasta enfermedad de la arteria coronaria. Cuando la depresión coexiste con otras condiciones médicas, la carga de la enfermedad del paciente aumenta, y la calidad de vida, y con frecuencia el pronóstico para un tratamiento efectivo disminuye de modo significativo.

Parte del aumento del uso de antidepresivos puede estar relacionado con la amplia aplicación de estos agentes para afecciones diferentes de la depresión mayor. Por ejemplo, los antidepresivos han recibido aprobaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento del trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada (GAD, *generalized anxiety disorder*), trastorno de estrés postraumático (PTSD, *post-traumatic stress disorder*) y tras-

torno obsesivo-compulsivo (OCD, *obsessive-compulsive disorder*). Además, los antidepresivos se usan comúnmente para tratar trastornos del dolor como el dolor neuropático y el dolor asociado con la fibromialgia. Algunos antidepresivos se usan para tratar el trastorno disfórico premenstrual (PMDD, *premenstrual dysphoric disorder*), mitigar los síntomas vasomotores de la menopausia y tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo. Por tanto, los antidepresivos tienen un amplio espectro de uso en la práctica médica. Sin embargo, su uso principal sigue siendo el tratamiento para el MDD.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN MAYOR

Ha habido un cambio notable en la última década en nuestra comprensión de la fisiopatología de la depresión mayor. Además de la idea anterior de que un déficit en la función o la cantidad de monoaminas (la **hipótesis de las monoaminas**) es fundamental para la biología de la depresión, hay evidencia de que los factores neurotróficos y endocrinos desempeñan un papel importante (la **hipótesis neurotrófica**). Los estudios histológicos, la investigación estructural y funcional de imágenes cerebrales, los hallazgos genéticos y la investigación con esteroides sugieren una fisiopatología compleja para el MDD con importantes implicaciones para el tratamiento farmacológico.

Hipótesis neurotrófica

Existe evidencia sustancial de que los factores de crecimiento nervioso como el **factor neurotrófico derivado del cerebro** (**BDNF**, *brain-derived neurotrophic factor*) son cruciales en la regulación de la plasticidad neuronal, la resistencia y la neurogénesis. La evidencia sugiere que la depresión está asociada con la pérdida de soporte neurotrófico y que las terapias antidepresivas efectivas aumentan la neurogénesis y la conectividad sináptica en áreas corticales como el hipocampo. Se cree que el BDNF ejerce su influencia sobre la supervivencia neuronal y los efectos del crecimiento activando el receptor tirosina cinasa B tanto en las neuronas como en la glía (figura 30-1).

Varias líneas de evidencia apoyan la hipótesis neurotrófica. Los estudios en animales y humanos indican que el estrés y el dolor están asociados con una caída en los niveles de BDNF y que esta pérdida de soporte neurotrófico contribuye a cambios estructurales atróficos en el hipocampo y tal vez en otras áreas como la corteza frontal medial y el cíngulo anterior. Se sabe que el hipocampo es importante tanto en la memoria contextual como en la regulación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*). Del mismo modo, el cíngulo anterior desempeña un papel en la integración de los estímulos emocionales y las funcio-

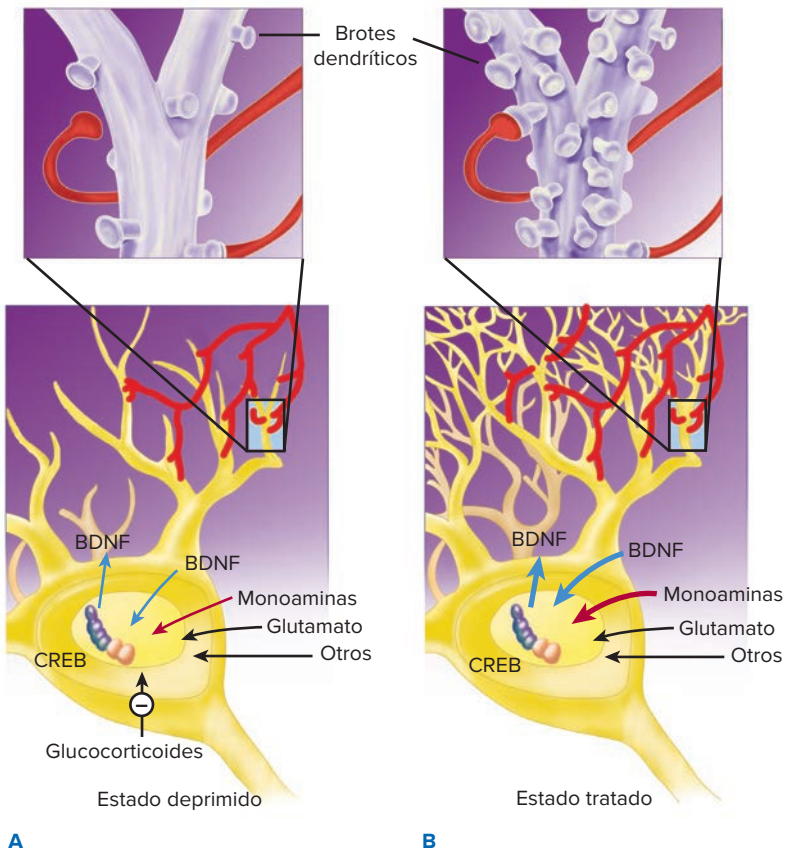


FIGURA 30-1 La hipótesis neurotrófica de la depresión mayor. Los cambios en los factores tróficos (especialmente el factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF) y las hormonas parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la depresión mayor (**A**). El tratamiento exitoso resulta en cambios en estos factores (**B**). CREB (*cAMP response element-binding*): elemento de unión de respuesta a cAMP (proteína). BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro. (Reproducida con permiso de Nestler EJ. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34[1]: 13-25.Copyright Elsevier).

nes de atención, mientras que la corteza frontal orbital medial también desempeña un papel en la memoria, el aprendizaje y la emoción.

Más de 30 estudios de imágenes estructurales sugieren que la depresión mayor está asociada con una pérdida de volumen de 5-10% en el hipocampo, aunque algunos estudios no han replicado este hallazgo. La depresión y los estados de estrés crónico también se han asociado con una pérdida sustancial de volumen en el cíngulo anterior y la corteza frontal orbital medial. La pérdida de volumen en estructuras como el hipocampo también parece aumentar como una función de la duración de la enfermedad y la cantidad de tiempo que la depresión permanece sin tratar.

Otra fuente de evidencia que apoya la hipótesis neurotrófica de la depresión proviene de los estudios de los efectos directos del BDNF sobre la regulación emocional. La infusión directa de BDNF en el cerebro medio, el hipocampo y los ventrículos laterales de los roedores tiene un efecto similar al antidepresivo en los modelos animales. Además, todas las clases conocidas de antidepresivos están asociadas con un aumento en los niveles de BDNF en modelos animales con administración crónica (pero no aguda). Este aumento en los niveles de BDNF se asocia consistentemente con un aumento de la neurogénesis en el hipocampo en estos modelos animales. Otras intervenciones que se cree que son efectivas en el tratamiento de la depresión mayor, incluyendo la terapia electroconvulsiva, también parecen estimular de forma sólida los niveles de BDNF y la neurogénesis del hipocampo en modelos animales.

Los estudios en humanos parecen respaldar los datos analizados en animales sobre el papel de los factores neurotróficos en los estados de estrés. La depresión parece estar asociada con una caída en los niveles de BDNF en el líquido cefalorraquídeo y el suero así como también con una disminución en la actividad del receptor B de tirosina cinasa. Por el contrario, la administración de antidepresivos aumenta los niveles de BDNF en ensayos clínicos y puede estar asociada con un aumento en el volumen del hipocampo en algunos pacientes.

Existen muchas pruebas que apoyan la hipótesis neurotrófica de la depresión, pero no todas son consistentes con este concepto. Los estudios en ratones BDNF *knockout* no siempre han sugerido un aumento en los comportamientos depresivos o ansiosos que se esperarían con una deficiencia de BDNF. Además, algunos estudios en animales han encontrado un aumento en los niveles de BDNF después de algunos tipos de estrés social y un aumento en lugar de una disminución en los comportamientos depresivos con las inyecciones ventriculares laterales de BDNF.

Una explicación propuesta para los hallazgos discrepantes sobre el papel de los factores neurotróficos en la depresión es que existen polimorfismos para BDNF que pueden producir efectos muy diferentes. Se ha descubierto que las mutaciones en el gen *BDNF* están asociadas con una ansiedad alterada y un comportamiento depresivo en estudios en animales y humanos.

Por tanto, la hipótesis neurotrófica continúa siendo intensamente investigada y ha arrojado nuevos conocimientos y objetivos potenciales en el tratamiento de MDD.

Monoaminas y otros neurotransmisores

La hipótesis de la depresión con monoaminas (figura 30-2) sugiere que la depresión está relacionada con una deficiencia en la cantidad o función de serotonina cortical y límbica (5-HT), norepinefrina (NE, *norepinephrine*) y dopamina (DA, *dopamine*).

Las pruebas para apoyar la hipótesis de la monoamina provienen de varias fuentes. Se sabe desde hace muchos años que el tratamiento con reserpina, que agota las monoaminas, se asocia con la depresión en un subgrupo de pacientes. Del mismo modo, los pacientes deprimidos que responden a antidepresivos serotoninérgicos como la fluoxetina a menudo sufren rápidamente una recaída cuando se les administran dietas libres de triptófano, un precursor de la síntesis de serotonina. Los pacientes que responden a los antidepresivos noradrenérgicos como la desipramina tienen menos probabilidades de recaer en una dieta libre de triptófano. Además, el agotamiento de las catecolaminas en pacientes deprimidos que habían respondido previamente a agentes noradrenérgicos también tiende a asociarse con la recaída. La administración de un inhibidor de la síntesis de norepinefrina también se asocia con un rápido retorno de los síntomas depresivos en pacientes que responden a los noradrenérgicos, pero no necesariamente en pacientes que han respondido a los antidepresivos serotoninérgicos.

Otra línea de pruebas que respalda la hipótesis de la monoamina proviene de estudios genéticos. Existe un polimorfismo funcional para la región promotora del gen transportador de serotonina, que regula la cantidad de proteína transportadora disponible. Los sujetos que son homocigotos para el alelo *s* (corto) pueden ser más vulnerables a desarrollar depresión mayor y comportamiento suicida en respuesta al estrés. Además, los homocigotos para el alelo *s* también pueden ser menos propensos a responder y tolerar los antidepresivos serotoninérgicos. Por el contrario, los sujetos con el alelo *l* (largo) tienden a ser más resistentes al estrés y es más probable que respondan a los antidepresivos serotoninérgicos.

Los estudios de pacientes deprimidos a veces han mostrado una alteración en la función monoamina. Por ejemplo, algunos estudios han encontrado evidencia de alteración en los números de receptores de serotonina ($5\text{-}HT_{1A}$ y $5\text{-}HT_{2C}$) o receptores de norepinefrina (α_2) en pacientes deprimidos y suicidas, pero estos hallazgos no han sido consistentes. Una reducción en el metabolito primario de serotonina ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo se asocia con un comportamiento violento e impulsivo, incluyendo los intentos de suicidio violentos. Sin embargo, este hallazgo no es específico de la depresión mayor y se asocia más generalmente con el comportamiento violento e impulsivo.

Finalmente, quizá la línea de evidencia más convincente que respalda la hipótesis de la monoamina es el hecho de que (en el momento de la escritura de este texto) todos los antidepresivos disponibles parecen tener efectos significativos sobre el sistema de monoaminas. Todas las clases de antidepresivos parecen mejorar la disponibilidad sináptica de 5-HT, norepinefrina (NE) o dopamina (DA). Los intentos de desarrollar antidepresivos que funcionan en otros sistemas de neurotransmisores no han sido efectivos hasta la fecha.

La hipótesis de las monoaminas, como la hipótesis neurotrófica, está, en el mejor de los casos, incompleta. Muchos estudios no han encontrado una alteración en la función o los niveles de monoaminas en pacientes deprimidos. Además, algunos candidatos de agentes antidepresivos en estudio no actúan directamente sobre el sistema de monoaminas.

Además de las monoaminas, el neurotransmisor excitador glutamato parece ser importante en la fisiopatología de la depresión. Varios estudios de pacientes deprimidos han encontrado un contenido elevado de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos y una disminución de las proporciones de glutamina/glutamato en su plasma. Además, los estudios *post mortem* han revelado aumentos significativos en la corteza prefrontal, frontal y dorsolateral de los pacientes deprimidos. Del mismo modo, los estudios de neuroimagen estructural han encontrado cambios volu-

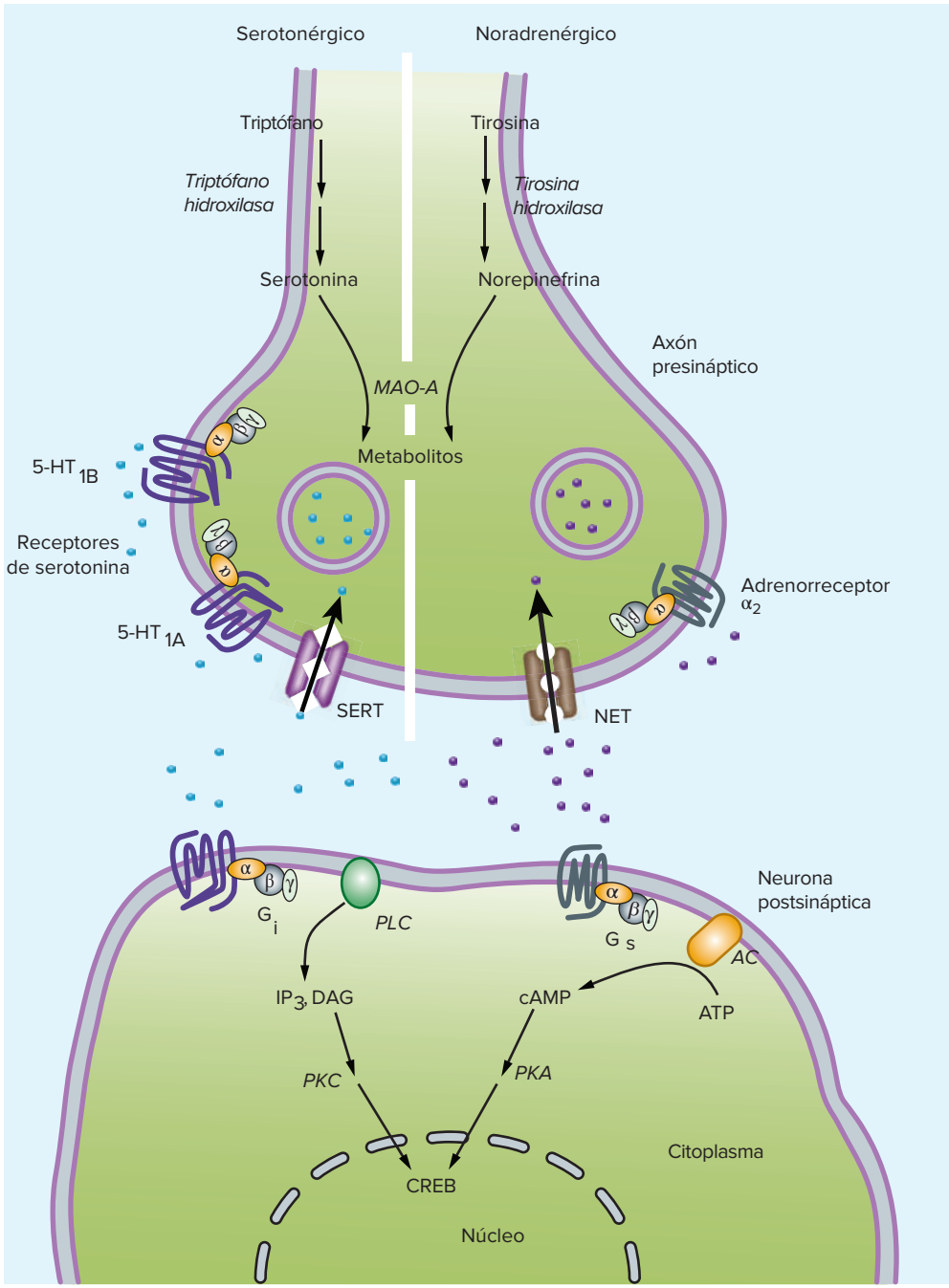


FIGURA 30-2 La hipótesis de la amina de la depresión mayor. La depresión parece estar asociada con cambios en la señalización de serotonina o norepinefrina en el cerebro (o ambos) con efectos significativos posteriores. La mayoría de los antidepresivos causan cambios en la señalización de aminas. (AC, *adenylyl cyclase*): adenilil ciclasa; CREB: elemento de unión de respuesta a cAMP (proteína); DAG (*diacyl glycerol*): diacilglicerol; 5-HT (*serotonin*): serotonina; IP_3 (*inositol trisphosphate*): trisfosfato de inositol; MAO (*monoamine oxidase*): monoaminooxidasa; NET (*norepinephrine transporter*): transportador de norepinefrina; PKC (*protein kinase C*): proteína quinasa C; PLC (*phospholipase C*): fosfolipasa C; SERT (*serotonin transporter*): transportador de serotonina. (Adaptada de Belmaker R, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:59.)

métricos consistentes en **áreas cerebrales** de pacientes deprimidos en las que las neuronas de glutamato y sus conexiones son más abundantes, incluyendo la amígdala y el hipocampo.

Se sabe que los antidepresivos afectan la neurotransmisión del glutamato de varias maneras. Por ejemplo, el uso crónico de antidepresivos está asociado con la reducción de la transmisión glutamatérgica, incluyendo la liberación presináptica de glutamato en el hipocampo y las áreas corticales. De forma similar, la administración crónica de antidepresivos reduce significativamente la liberación de glutamato provocada por despolarización en modelos ani-

males. Se sabe que el estrés mejora la liberación de glutamato en roedores, y los antidepresivos inhiben la liberación presináptica de glutamato inducida por el estrés en estos modelos.

Dado el efecto de los antidepresivos en el sistema de glutamato, ha habido un interés creciente en el desarrollo de agentes farmacológicos que podrían modular el sistema de glutamato. La ketamina es un antagonista potente, de alta afinidad y no competitivo del receptor *N-metil*-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) que se ha utilizado durante mucho tiempo en la anestesia y es un fármaco de abuso común en algunas partes del mundo. Una serie de estudios preclínicos y clínicos han demostrado rápidos efectos antidepresivos de la ketamina. Múltiples estudios han sugerido que una sola dosis de ketamina intravenosa a dosis subanestésicas produce un alivio rápido de la depresión, incluso en pacientes resistentes al tratamiento, el cual puede persistir durante 1 semana o más. Desafortunadamente, la ketamina se asocia con propiedades cognitivas, disociativas y psicomiméticas que la hacen poco práctica como un tratamiento a largo plazo para la depresión. Aun así, varios antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas parciales y moduladores metabotrópicos del receptor de glutamato (véase capítulo 29) están siendo investigados como antidepresivos potenciales.

Factores neuroendocrinos en la fisiopatología de la depresión

La depresión se asocia con una serie de anomalías hormonales. Entre los hallazgos más replicados están las anomalías en el eje HPA en pacientes con MDD. Por ejemplo, el MDD se asocia con niveles elevados de cortisol (figura 30-1), la ausencia de supresión de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) en la prueba de supresión de dexametasona y los niveles crónicamente elevados de la hormona liberadora de corticotropina.

El significado de estas anomalías de la HPA no está claro, pero se cree que indican una desregulación del eje de la hormona del estrés. Los tipos más graves de depresión, como la depresión psicótica, comúnmente tienden a asociarse más con anomalías de la HPA que con las formas leves de depresión mayor. Es bien sabido que tanto los glucocorticoides exógenos como la elevación endógena del cortisol se asocian con síntomas afectivos y déficits cognitivos similares a los observados en el MDD.

La desregulación de la tiroides también se ha reportado en pacientes deprimidos. Se informa que hasta 25% de los pacientes deprimidos tienen una función tiroidea anómala. Estas anomalías incluyen un embotamiento de la respuesta de la tirotropina a la hormona liberadora de tirotropina y las elevaciones de la tiroxina circulante durante estados deprimidos. El hipotiroidismo clínico se presenta a menudo con síntomas depresivos, que se resuelven con la administración de suplementos de hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas también se usan comúnmente junto con los antidepresivos estándares para aumentar los efectos terapéuticos de estos últimos.

Finalmente, los esteroides sexuales también están implicados en la fisiopatología de la depresión. Se cree que los estados de deficiencia de estrógeno, que ocurren en los periodos posparto y posmenopáusico, realizan un papel en la etiología de la depresión en algunas mujeres. Del mismo modo, la deficiencia grave de testosterona en los hombres a veces se asocia con síntomas depresivos. La terapia de reemplazo hormonal en hombres y mujeres hipogonadales puede estar asociada con una mejora en el estado de ánimo y los síntomas depresivos.

Integración de hipótesis sobre la fisiopatología de la depresión

Las diversas hipótesis fisiopatológicas que acabamos de describir no son mutuamente excluyentes. Es evidente que los sistemas monoamino, neuroendocrino y neurotrófico están interrelacionados de maneras importantes. Por ejemplo, las anomalías de HPA y los esteroides pueden contribuir a la supresión de la transcripción del gen *BDNF*. Los receptores de glucocorticoides se encuentran en alta densidad en el hipocampo. La unión de estos receptores de glucocorticoides del hipocampo por cortisol durante estados de estrés crónico, como la depresión mayor, puede disminuir la síntesis de BDNF y puede dar como resultado una pérdida de volumen en regiones sensibles al estrés, como el hipocampo. La activación crónica de los receptores de monoaminas por los antidepresivos parece tener el efecto opuesto al estrés y provoca un aumento en la transcripción de BDNF. Además, la activación de los receptores monoamina parece regular negativamente el eje HPA y puede normalizar la función HPA.

Una de las debilidades de la hipótesis de la monoamina es el hecho de que los niveles de amina aumentan inmediatamente con el uso de antidepresivos, pero los efectos beneficiosos máximos de la mayoría de los antidepresivos no se observan durante muchas semanas. El tiempo requerido para sintetizar factores neurotróficos se ha propuesto como una explicación para este retraso de los efectos antidepresivos. La síntesis proteica apreciable de productos como BDNF toma normalmente 2 semanas o más y coincide con el curso clínico del tratamiento antidepresivo.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE ANTIDEPRESIVOS

QUÍMICA Y SUBGRUPOS

Los antidepresivos actualmente disponibles constituyen una notable variedad de tipos químicos. Estas diferencias y las existentes en sus objetivos moleculares proporcionan la base para distinguir varios subgrupos.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs, *selective serotonin reuptake inhibitors*) representan una clase químicamente diversa de agentes que tienen como acción primaria la inhibición del transportador de serotonina (SERT; figura 30-3). La fluoxetina se introdujo en Estados Unidos en 1988 y rápidamente se convirtió en uno de los medicamentos más recetados en la práctica médica. El desarrollo de la fluoxetina surgió de la búsqueda de sustancias químicas que tenían una gran afinidad por los receptores de monoaminas, pero carecían de la afinidad por la histamina, la acetilcolina y los adrenorreceptores α, que se observa con los antidepresivos tricíclicos (TCAs, *tricyclic antidepressants*). Actualmente hay seis SSRI disponibles, y son los antidepresivos más comunes en uso clínico. Además de su uso en la depresión mayor, los SSRI tienen indicaciones para GAD, PTSD, OCD, trastorno de pánico, PMDD y bulimia. La **fluoxetina**, la **sertralina** y el **citalopram** existen como isómeros y están formulados en las formas racémicas, mientras que la **paroxetina** y la **fluvoxamina** no son **ópticamente** activas. El **escitalopram** es el (*S*) enantiómero de citalopram. Como con todos los antidepresivos, los SSRI son altamente lipofílicos. La popularidad de los SSRI proviene en gran parte de su facilidad de

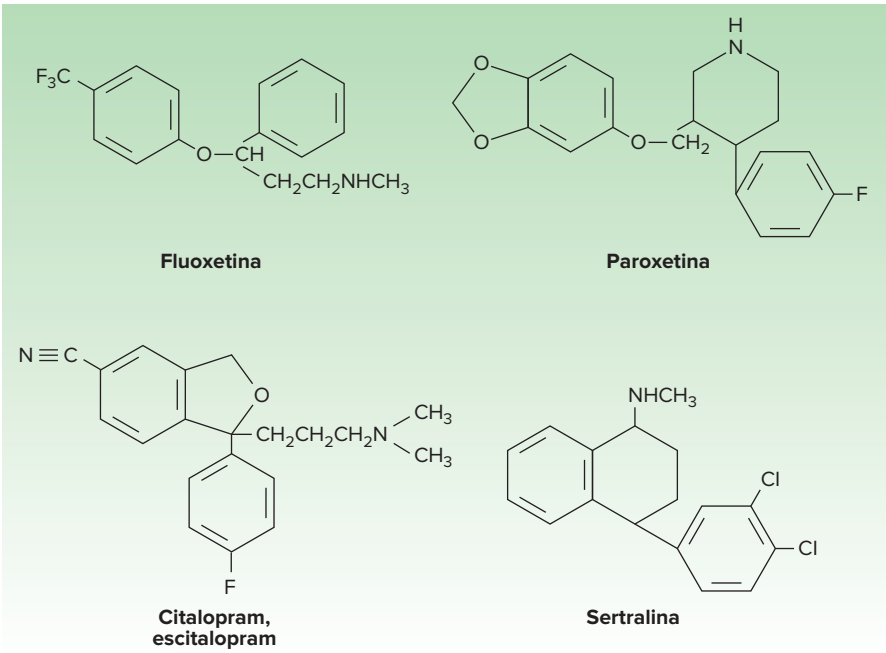


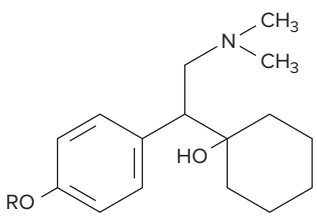
FIGURA 30-3 Estructuras de varios inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI).

uso, la seguridad de la sobredosis, la tolerabilidad relativa, el costo (todos están disponibles como productos genéricos) y un amplio espectro de usos.

B. Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina

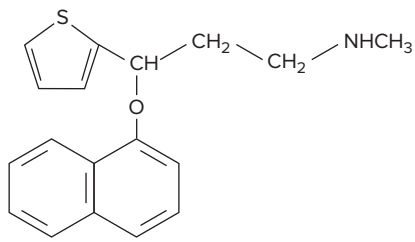
Dos clases de antidepresivos actúan como inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina: **inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina** (**SNRIs,** ***serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors***) y **TCA**.

1. ***Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina:*** Los SNRI incluyen **venlafaxina**, su metabolito **desvenlafaxina**, **duloxetina** y **levomilnacipran**. El levomilnacipran es el enantiómero activo de un SNRI racémico, **milnacipran**. El milnacipran ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la fibromialgia y se ha utilizado en el tratamiento de la depresión en Europa durante muchos años. Además de su uso en la depresión mayor, los SNRI tienen aplicaciones en el tratamiento de los trastornos del dolor, incluyendo las neuropatías y la fibromialgia. Los SNRI también se utilizan en el tratamiento de la ansiedad generalizada, la incontinencia urinaria de esfuerzo y los síntomas vasomotores de la menopausia.



R = CH_3 : Venlafaxina
R = H : Desvenlafaxina

Los SNRI no están químicamente relacionados entre sí. La venlafaxina se descubrió en el proceso de evaluación de sustancias químicas que inhiben la unión de la imipramina. Los efectos *in vivo* de la venlafaxina son similares a los de la imipramina pero con un perfil de efectos adversos más favorable. Todos los SNRI se unen a los transportadores de serotonina (SERT) y norepinefrina (NET), al igual que los TCA. Sin embargo, a diferencia de los TCA, los SNRI no tienen mucha afinidad por otros receptores. La venlafaxina y la desvenlafaxina son compuestos bicíclicos, mientras que la duloxetina es una estructura de tres anillos no relacionada con los TCA. El milnacipran contiene un anillo de ciclopropano y se suministra como una mezcla racémica.



Duloxetina

2. ***Antidepresivos tricíclicos:*** Los TCA fueron la clase dominante de antidepresivos hasta la introducción de los SSRI en los años ochenta y noventa. Nueve TCA están disponibles en Estados Unidos y todos tienen un núcleo iminodibencilo (tricíclico) (figura 30-4). Las diferencias químicas entre los TCA son relativamente sutiles. Por ejemplo, el prototipo TCA **imipramina** y su metabolito, **desipramina**, difieren sólo en un grupo metilo en la cadena lateral de propilamina. Sin embargo, esta pequeña diferencia da como resultado un cambio sustancial en sus perfiles farmacológicos. La imipramina es muy anticolinérgica y es un inhibidor relativamente fuerte de la recaptura de serotonina y no-

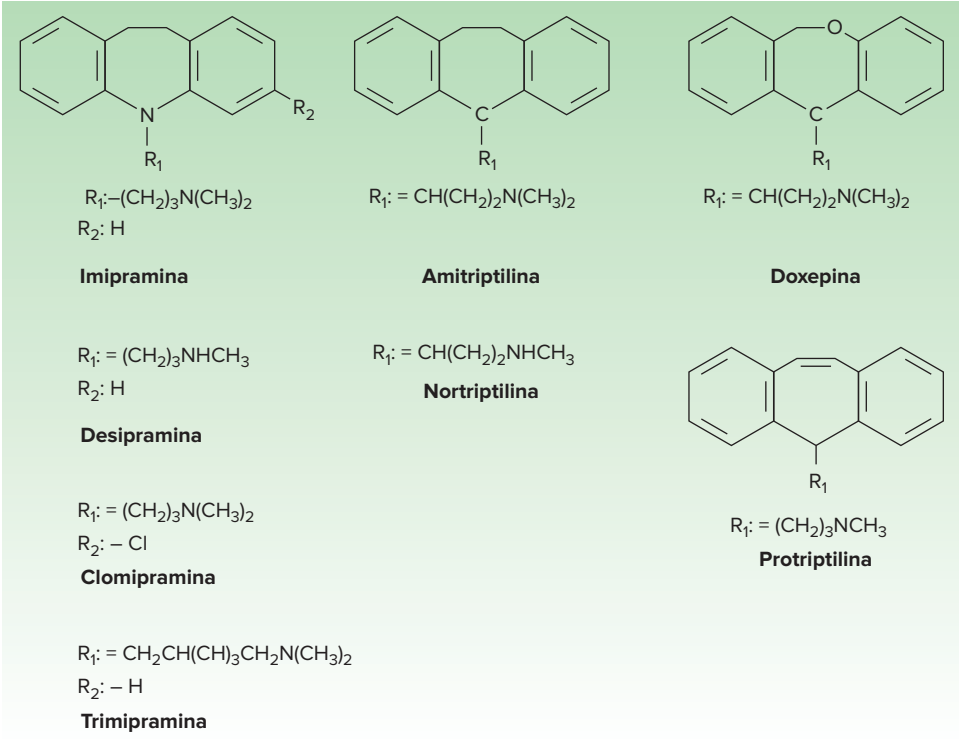


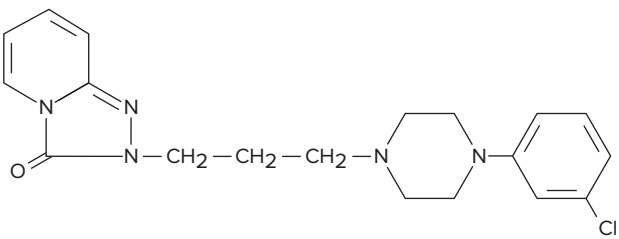
FIGURA 30-4 Estructuras de algunos antidepresivos tricíclicos (TCA).

repinefrina. Por el contrario, la desipramina es mucho menos anticolinérgica y es un inhibidor de la recaptura de norepinefrina más potente y algo más selectivo que la imipramina.

En la actualidad, los TCA se usan sobre todo en la depresión que no responde a los antidepresivos usados más comúnmente, como los SSRI o los SNRI. Su pérdida de aceptación se debe en gran parte a una tolerabilidad relativamente más pobre en comparación con los agentes más nuevos, dificultad de uso y letalidad en caso de sobredosis. Otros usos de los TCA incluyen el tratamiento de las afecciones del dolor, la enuresis y el insomnio.

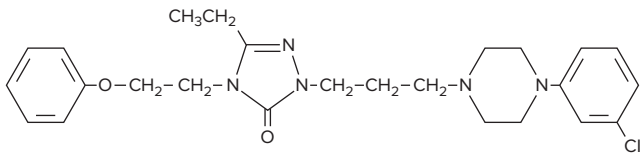
C. Moduladores del receptor 5-HT$_2$

Se cree que dos antidepresivos actúan principalmente como antagonistas en el receptor 5-HT$_2$: **trazodona** y **nefazodona**. La estructura de la trazodona incluye un resto de triazolo que se piensa que confiere efectos antidepresivos. Su principal metabolito, m-clorfenilpiperazina (m-cpp), es un potente antagonista de 5-HT$_2$. La trazodona fue uno de los antidepresivos más recetados hasta que fue reemplazado por los SSRI a finales de la década de 1980. En la actualidad, la trazadona se usa generalmente como un hipnótico no etiquetado, ya que es muy sedante y no está asociado con la tolerancia o la dependencia.



Trazodona

La nefazodona está químicamente relacionada con la trazodona. Sus metabolitos principales, hidroxinefazodona y m-cpp son ambos inhibidores del receptor 5-HT$_2$. La nefazodona recibió una advertencia de cuadro negro de la FDA en 2001 que la asociaba con hepatotoxicidad, incluyendo casos letales de insuficiencia hepática. Aunque todavía está disponible genéricamente, la nefazodona por lo general ya no se receta. La principal indicación tanto para la nefazodona como para la trazodona es la depresión mayor, aunque ambas se han utilizado también en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.



Nefazodona

La vortioxetina es un agente más nuevo que actúa como antagonista de los receptores 5-HT$_3$, 5-HT$_7$ y 5-HT$_{1D}$, un agonista parcial del receptor 5-HT$_{1B}$ y un agonista del receptor 5HT$_{1A}$. También inhibe al transportador de serotonina, pero sus acciones no están relacionadas principalmente con la inhibición de SERT y, por tanto, no se clasifica como un SSRI. La vortioxetina ha demostrado eficacia para la depresión mayor en una serie de estudios clínicos controlados. Además, está aprobada en Europa y Estados Unidos para tratar la disfunción cognitiva asociada con la depresión.

D. Antidepresivos tetracíclicos y monocíclicos

Varios antidepresivos no encajan perfectamente en las otras clases. Entre ellos se encuentran el **bupropión**, la **mirtazapina**, la **amoxapina**, la **vilazodona** y la **maprotilina** (figura 30-5). El bupropión tiene una estructura de aminocetona monocíclica. Su estructura úni-

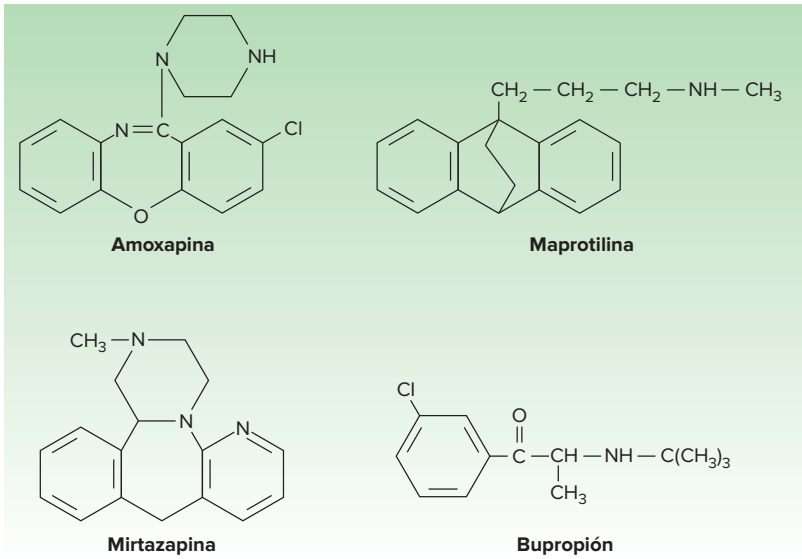


FIGURA 30-5 Estructuras de los tetracíclicos, amoxapina, maprotilina y mirtazapina y el bupropión monocíclico.

ca da como resultado un perfil diferente de efectos secundarios que la mayoría de los antidepresivos (descritos más abajo). El bupropión se asemeja a la anfetamina en la estructura química y, como el estimulante, tiene propiedades de activación del sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*).

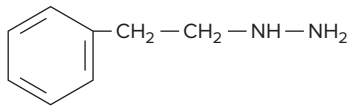
La mirtazapina se introdujo en 1994 y, como el bupropión, es uno de los pocos antidepresivos que no se asocia comúnmente con los efectos sexuales. Tiene una estructura química tetracíclica y pertenece al grupo de compuestos piperazino-azepina.

La mirtazapina, la amoxapina y la maprotilina tienen estructuras tetracíclicas. La amoxapina es el metabolito *N*-desmetilado de la loxapina, un fármaco antipsicótico más viejo. La amoxapina y la maprotilina comparten similitudes estructurales y efectos secundarios comparables a los TCA. Como resultado, estos tetracíclicos no se prescriben comúnmente en la práctica actual. Su uso principal es en el MDD que no responde a otros agentes. La vilazodona tiene una estructura multianillo que le permite unirse potentemente al transportador de serotonina pero de modo mínimo al transportador de dopamina y norepinefrina.

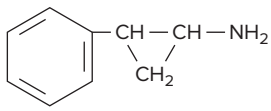
E. Inhibidores de la monoaminooxidasa

Podría decirse que la primera clase moderna de antidepresivos, los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOIs, *monoamine oxidase inhibitors*) se introdujeron en la década de 1950, pero ahora son raramente utilizados en la práctica clínica debido a la toxicidad y las interacciones potencialmente letales en alimentos y medicamentos. En la actualidad, se emplea sobre todo en el tratamiento de la depresión que no responde a otros antidepresivos. Sin embargo, los MAOI también se han utilizado históricamente para tratar los estados de ansiedad, incluyendo la ansiedad social y el trastorno de pánico. Además, la selegilina se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (véase capítulo 28).

Los MAOI actuales incluyen a los derivados de la hidrazina **fenelzina** e **isocarboxazida** y las nonhidrazinas **tranilcipromina**, **selegilina** y **moclobemida** (esta última no está disponible en Estados Unidos). Las hidrazinas y la tranilcipromina se unen de forma irreversible y no selectiva con MAO-A y -B, mientras que otros MAOI pueden tener propiedades más selectivas o reversibles. Algunos MAOI, como la tranilcipromina, se parecen a la anfetamina en la estructura química, mientras que otros MAOI, como la selegilina, tienen metabolitos similares a las anfetaminas. Como resultado, estos MAOI tienden a tener sustanciales efectos estimulantes del SNC.



Fenelzina



Tranilcipromina

FARMACOCINÉTICA

Los antidepresivos comparten varias características farmacocinéticas (cuadro 30-1). La mayoría tiene una absorción oral bastante rápida, alcanzan niveles plasmáticos máximos en 2-3 horas, están estrechamente ligados a proteínas plasmáticas, experimentan metabolismo hepático y se eliminan por vía renal. Sin embargo, incluso dentro de las clases, la farmacocinética de los antidepresivos individuales varía considerablemente.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

El prototipo SSRI, fluoxetina, difiere de otros SSRI en algunos aspectos importantes (cuadro 30-1). La fluoxetina se metaboliza a un producto activo, la norfluoxetina, que puede tener concentraciones plasmáticas mayores que las de la fluoxetina. La semivida de eliminación de la norfluoxetina es alrededor de tres veces más extensa que la de la fluoxetina y contribuye a la semivida más extensa de todos los SSRI. Como resultado, la fluoxetina debe interrumpirse 4 semanas o más antes de que se pueda administrar un MAOI para mitigar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

CUADRO 30-1 Perfiles farmacocinéticos de antidepresivos seleccionados

Clase, fármaco	Biodisponibilidad (%)	Plasma $t_{1/2}$ (horas)	Metabolito activo $t_{1/2}$ (horas)	Volumen de distribución (L/kg)	Enlace proteico (%)
SSRI					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
SNRI					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	97
Milnacipran	85-90	6-8	ND	5-6	13
Venlafaxina[1]	45	8-11	9-13	4-10	27
Tricíclicos					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
Moduladores de 5-HT					
Nefazodona	20	2-4	ND	0.5-1	99
Trazodona	95	3-6	ND	1-3	96
Vortioexetina	75	66	ND	ND	98
Tetracíclicos y monocíclicos					
Amoxapina	ND	7-12	5-30	0.9-1.2	85
Bupropión	70	11-14	15-25	20-30	85
Maprotilina	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
Vilazodona	72	25	ND	ND	ND
MAOI					
Fenelzina	ND	11	ND	ND	ND
Selegilina	4	8-10	9-11	8-10	99

[1] La desvenlafaxina tiene propiedades similares pero no se metaboliza completamente.

MAOI: inhibidores de la monoaminooxidasa; ND (*no data found*): no se encontraron datos; SNRI: inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina; SSRI: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

La fluoxetina y la paroxetina son inhibidores potentes de la isoenzima CYP2D6, y esto contribuye a las posibles interacciones farmacológica (véase "Interacciones farmacológicas"). Por el contrario, la fluvoxamina es un inhibidor de CYP3A4, mientras que el citalopram, el escitalopram y la sertralina tienen interacciones de CYP más modestas.

B. Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina

1. *Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina:* La venlafaxina se metaboliza ampliamente en el hígado a través de la isoenzima CYP2D6 a *O*-desmetilvenlafaxina (desvenlafaxina). Ambas tienen semividas similares de alrededor de 8-11 horas. A pesar de las semividas relativamente cortas, ambos medicamentos están disponibles en formulaciones que permiten la dosificación una vez al día. La venlafaxina y la desvenlafaxina tienen la unión a proteínas más baja de todos los antidepresivos (27-30%). A diferencia de la mayoría de los antidepresivos, la desvenlafaxina está conjugada y no sufre un metabolismo oxidativo extenso. Al menos 45% de la desvenlafaxina se excreta inalterada en la orina en comparación con 4-8% de la venlafaxina.

La duloxetina se absorbe bien y tiene una semivida de 12-15 horas, pero se toma una vez al día. Está estrechamente unida a las proteínas (97%) y sufre un metabolismo oxidativo extenso a través de CYP2D6 y CYP1A2. La insuficiencia hepática altera significativamente los niveles de duloxetina a diferencia de la desvenlafaxina.

Tanto el milnacipran como el levomilnacipran se absorben bien después de la administración oral. Ambos tienen semividas más cortas y una unión a proteínas más baja que la venlafaxina (cuadro 30-1). El milnacipran y el levomilnacipran se excretan en gran medida sin cambios en la orina. El levomilnacipran también se somete a una desetilación a través de 3A3/4.

2. *Antidepresivos tricíclicos:* Los TCA tienden a absorberse bien y tienen semividas largas (cuadro 30-1). Como resultado, la mayoría se toma una vez al día por la noche debido a sus efectos sedantes. Los TCA se metabolizan ampliamente a través de la desmetilación, la hidroxilación aromática y la conjugación de glucurónidos. Sólo alrededor de 5% de los TCA se excretan sin cambios en la orina. Los TCA son sustratos del sistema CYP2D6, y los niveles séricos de estos agentes tienden a estar sustancialmente influenciados por la administración concurrente de fármacos como la fluoxetina. Además, el polimorfismo genético para CYP2D6 puede dar como resultado un metabolismo bajo o extenso de los TCA.

Las aminas secundarias TCA, incluyendo desipramina y nortriptilina, carecen de metabolitos activos y tienen una cinética bastante lineal. Estos TCA tienen una amplia ventana terapéutica y los niveles séricos son confiables para predecir la respuesta y la toxicidad.

C. Moduladores del receptor 5-HT

La trazodona y la nefazodona se absorben rápidamente y experimentan un metabolismo hepático. Ambos fármacos están ligados a la proteína y tienen una biodisponibilidad limitada a consecuencia de un metabolismo extenso. Debido a sus cortas semividas, se requiere generalmente una dosificación fraccionada cuando estos medicamentos se usan como antidepresivos. Sin embargo, a menudo se receta una dosis única de trazodona por la noche como un hipnótico en dosis más bajas que las que se usan en el tratamiento de la depresión. Tanto la trazodona como la nefazodona tienen metabolitos activos que también exhiben antagonismo de 5-HT_2. La nefazodona es un potente inhibidor del sistema CYP3A4 y puede interactuar con fármacos metabolizados por esta enzima (véase "Interacciones farmacológicas"). La vortioxetina no es un potente inhibidor de las isoenzimas CYP. Sin embargo, se metaboliza de modo extenso a través de la oxidación por CYP2D6 y otras isoenzimas y luego se somete a una conjugación subsiguiente de ácido glucurónico. Está estrechamente ligado a las proteínas y tiene una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis.

D. Agentes tetracíclicos y monocíclicos

El bupropión se absorbe rápidamente y tiene una unión media a proteínas de 85%. Sufre un metabolismo hepático extenso y tiene un efecto importante de primer paso. Tiene tres metabolitos activos incluyendo hidroxibupropión; este último se está desarrollando como antidepresivo. El bupropión tiene una eliminación bifásica con la primera fase que dura alrededor de 1 hora y la segunda fase que dura 14 horas.

La amoxapina también se absorde de manera rápida con unión a proteínas de aproximadamente 85%. La semivida es variable, y el medicamento a menudo se administra en dosis divididas. La amoxapina experimenta un metabolismo hepático extenso. Uno de los metabolitos activos, 7-hidroxamoxapina, es un potente bloqueador de D_2 y se asocia con efectos antipsicóticos. La maprotilina también se absorbe de forma similar por vía oral y 88% se une a la proteína. Sufre un metabolismo hepático extenso.

La mirtazapina experimenta una desmetilación seguida de hidroxilación y conjugación con glucurónido. Varias isoenzimas CYP están involucradas en el metabolismo de la mirtazapina, incluyendo 2D6, 3A4 y 1A2. La semivida de la mirtazapina es de 20-40 horas, y por lo general se toma una vez por la noche debido a sus efectos sedantes.

La vilazodona se absorbe bien (cuadro 30-1) y la absorción aumenta cuando se administra con una comida rica en grasas. Se metaboliza extensamente por CYP3A4 con contribuciones menores por CYP2C19 y CYP2D6. Sólo 1% de la vilazodona se excreta sin cambios en la orina.

E. Inhibidores de la monoaminooxidasa

Los diferentes MAOI se metabolizan a través de diferentes vías, pero tienden a tener efectos extensos de primer paso que pueden disminuir sustancialmente la biodisponibilidad. La tranilciprominа está hidroxilada en anillo y *N*-acetilada, mientras que la acetilación parece ser una vía menor para la fenelzina. La selegilina es *N*-desmetilada y luego hidroxilada. Los MAOI se absorben bien en el tracto gastrointestinal.

Debido a los efectos de primer paso prominentes y su tendencia a inhibir la MAO en el intestino (que da como resultado efectos de presión de tiramina), se están desarrollando vías de administración alternativas. Por ejemplo, la selegilina está disponible en formas transdérmicas y sublinguales que evitan tanto el intestino como el hígado. Estas rutas disminuyen el riesgo de interacciones con los alimentos y proporcionan una biodisponibilidad considerablemente mayor.

FARMACODINÁMICA

Como se indicó antes, todos los antidepresivos disponibles en la actualidad potencian la neurotransmisión de monoaminas por uno de varios mecanismos. El mecanismo más común es la inhibición de la actividad de SERT, NET o ambos transportadores de monoamina (cuadro 30-2). Los antidepresivos que inhiben SERT, NET o ambos incluyen los SSRI y SNRI (por definición) y los TAC. Otro mecanismo para aumentar la disponibilidad de monoaminas es la inhibición de su degradación enzimática (por los MAOI). Las estrategias adicionales para potenciar el tono monoamínico incluyen la unión de autorreceptores presinápticos (mirtazapina) o receptores postsinápticos específicos (antagonistas de 5-HT_2 y mirtazapina). En última instancia, la mayor disponibilidad de monoaminas para unirse a la hendidura sináptica da como resultado una sucesión de eventos que mejoran la transcripción de algunas proteínas y la inhibición de otras. Es la producción neta de estas proteínas, incluyendo BDNF, receptores de glucocorticoides, receptores adrenérgicos beta y otras proteínas, lo que parece determinar los beneficios y la toxicidad de un agente dado.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

El transportador de serotonina (SERT) es una glucoproteína con 12 regiones transmembrana incrustadas en el terminal del axón y las membranas del cuerpo celular de las neuronas serotoninérgicas. Cuando la serotonina extracelular se une a los receptores del transportador, se producen cambios conformacionales en el transportador y la serotonina, Na^+ y Cl^- se mueven hacia la célula. La unión de K^+ intracelular da como resultado la liberación de serotonina dentro de la célula y el retorno del transportador a su conformación original. Los SSRI inhiben alostéricamente al transportador uniéndose al receptor SERT en un sitio distinto al sitio de unión de la serotonina.

CUADRO 30-2 Efectos bloqueadores de algunos fármacos antidepresivos en varios receptores y transportadores

Antidepresivos	Ach M	α_1	H_1	5-HT_2	NET	SERT
Amitriptilina	+++	+++	++	0/+	+	++
Amoxapina	+	++	+	+++	++	+
Bupropión	0	0	0	0	0/+	0
Citalopram, escitalopram	0	0	0	+	0	+++
Clomipramina	+	++	+	0/+	+	+++
Desipramina	+	+	+	0/+	+++	+
Doxepina	++	+++	+++	0/+	+	+
Fuoxetina	0	0	0	0	0	+++
Fluvoxamina	0	0	0	0/+	0	+++
Imipramina	++	+	+	0/+	+	++
Maprotilina	+	+	++	+	++	0
Mirtazapina	0	0	+++	++	+	0
Nefazodona	0	+	0	+	0/+	+
Nortriptilina	+	+	+	0	++	+
Paroxetina	+	0	0	+	+	+++
Protriptilina	+++	+	+	0	+++	+
Sertralina	0	0	0	++	0	+++
Trazodona	0	++	0/+	0/+	0	+
Trimipramina	++	++	+++	0	0	0
Venlafaxina	0	0	0	ND	+	++
Vortioxetina[1]	ND	ND	ND	0/+	+	+++

[1] La vortioxetina es un agonista o agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, un antagonista en los receptores 5-HT_3 y 5-HT_7, y un inhibidor de SERT.

ACh M (*acetylcholine muscarinic receptor*): receptor muscarínico de acetilcolina; α_1: adrenorreceptor α_1; H_1: receptor de histamina$_1$; 5-HT_2: receptor de serotonina 5-HT_2; ND: no se encontraron datos; NET: transportador de norepinefrina; SERT: transportador de serotonina.

0/+: afinidad mínima; +: afinidad leve; ++: afinidad moderada; +++: alta afinidad.

A dosis terapéuticas, se inhibe aproximadamente 80% de la actividad del transportador. Existen polimorfismos funcionales para SERT que determinan la actividad del transportador (cuadro 30-2).

Los SSRI tienen efectos moderados sobre otros neurotransmisores. A diferencia de los TCA y los SNRI, existe poca evidencia de que los SSRI tengan efectos prominentes sobre los receptores adrenérgicos beta o el transportador de norepinefrina, NET. La unión al transportador de serotonina está asociada con la inhibición tónica del sistema de dopamina, aunque existe una considerable variabilidad interindividual en este efecto. Los SSRI no se unen de forma contundente a los receptores de histamina, muscarínicos u otros.

B. Fármacos que bloquean los transportadores de serotonina y norepinefrina

Una gran cantidad de antidepresivos tienen efectos inhibidores mixtos sobre los transportadores de serotonina y norepinefrina. Los agentes más nuevos en esta clase (venlafaxina y duloxetina) se denominan SNRI; aquellos en el grupo más antiguo se denominan TCA en función de sus estructuras.

1. *Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina:* Los SNRI se unen tanto a los transportadores de serotonina como a los de norepinefrina. El NET es estructuralmente muy similar al transportador de 5-HT. Al igual que el transportador de serotonina, es un complejo de dominio 12-transmembrana que alostéricamente se une a la norepinefrina. El NET también tiene una afinidad moderada por la dopamina.

La venlafaxina es un inhibidor débil de NET, mientras que la desvenlafaxina, la duloxetina, el milnacipran y el levomilnacipran son inhibidores más equilibrados de SERT y NET. No obstante, la afinidad de la mayoría de los SNRI tiende a ser mucho mayor para SERT que para NET. Los SNRI se diferencian de los TCA en que carecen de los potentes efectos antihistamínicos, bloqueadores adrenérgicos alfa y anticolinérgicos de los TCA. Por consiguiente, los SNRI tienen una ventaja sobre los TCA en el tratamiento de MDD y los síndromes de dolor debido a su mejor tolerabilidad.

2. *Antidepresivos tricíclicos:* Los TCA se parecen a los SNRI en la función, y se piensa que su actividad antidepresiva se relaciona principalmente con su inhibición de la recaptura de 5-HT y norepinefrina. Dentro de los TCA, existe una considerable variabilidad en la afinidad por SERT *versus* NET. Por ejemplo, la clomipramina tiene una afinidad relativamente pequeña por NET pero se une de manera eficaz a SERT. Esta selectividad para el transportador de serotonina contribuye a los beneficios conocidos de la clomipramina en el tratamiento del OCD. Por otro lado, los TCA de amina secundaria, desipramina y nortrip-

tilina, son relativamente más selectivos para NET. Aunque la amina terciaria TCA imipramina tiene en un inicio más efecto de serotonina, su metabolito, desipramina, equilibra este efecto con más inhibición de NET.

Los efectos adversos comunes de los TCA, que incluyen boca seca y estreñimiento, son atribuibles a los potentes efectos antimuscarínicos de muchos de estos fármacos. Los TCA también tienden a ser potentes antagonistas del receptor de histamina H_1. Los TCA como la doxepina a veces se recetan como hipnóticos y se usan en tratamientos para el prurito debido a sus propiedades antihistamínicas. El bloqueo de los adrenorreceptores α puede dar como resultado una hipotensión ortostática sustancial, particularmente en pacientes mayores.

C. Moduladores del receptor de 5-HT

La acción principal de la nefazodona y la trazodona parece ser el bloqueo del receptor 5-HT_{2A}. La inhibición de este receptor en estudios de animales y humanos se asocia con efectos sustanciales contra la ansiedad, antipsicóticos y antidepresivos. Por el contrario, los agonistas del receptor 5-HT_{2A}, por ejemplo, el ácido lisérgico (LSD, *lysergic acid*) y la mescalina, a menudo son alucinógenos y ansiogénicos. El receptor 5-HT_{2A} es un receptor acoplado a proteína G y se distribuye a lo largo de la neocorteza.

La nefazodona es un inhibidor débil de SERT y NET pero es un potente antagonista del receptor postsináptico 5-HT_{2A}, al igual que sus metabolitos. La trazodona también es un inhibidor débil pero selectivo de SERT con poco efecto sobre NET. Su metabolito principal, m-cpp, es un potente antagonista de 5-HT_2, y gran parte de los beneficios de la trazodona como antidepresivo podrían atribuirse a este efecto. La trazodona también tiene propiedades presinápticas de bloqueo adrenérgico alfa de débiles a moderadas y es un antagonista modesto del receptor H_1.

Como se describió anteriormente, la vortioxetina tiene efectos multimodales en una variedad de receptores de 5-HT y es un inhibidor alostérico de SERT. No tiene actividad directa conocida sobre la norepinefrina o los receptores de dopamina.

D. Antidepresivos tetracíclicos y monocíclicos

Las acciones del bupropión son poco comprendidas aún. El bupropión y su principal metabolito hidroxibupropión son inhibidores modestos a moderados de la recaptura de norepinefrina y dopamina en estudios con animales. Sin embargo, estos efectos parecen ser menores de los que típicamente se asocian con el beneficio antidepresivo. Un efecto más significativo del bupropión es la liberación presináptica de catecolaminas. En estudios con animales, el bupropión parece aumentar de modo sustancial la disponibilidad presináptica de norepinefrina y, en menor medida, de dopamina. El bupropión no tiene prácticamente efectos directos sobre el sistema de serotonina.

La mirtazapina tiene una farmacología compleja. Es un antagonista del autorreceptor presináptico α_2 y mejora la liberación tanto de norepinefrina como de 5-HT. Además, la mirtazapina es un antagonista de los receptores 5-HT_2 y 5-HT_3. Finalmente, la mirtazapina es un potente antagonista de H_1, el cual está asociado con los efectos sedantes del fármaco.

Las acciones de la amoxapina y la maprotilina se parecen a las de los TCA como la desipramina. Ambos son inhibidores potentes de NET y menos potentes de SERT. Además, ambos poseen propiedades anticolinérgicas. A diferencia de los TCA u otros antidepresivos, la amoxapina es un inhibidor moderado del receptor postsináptico D_2. Como tal, la amoxapina posee algunas propiedades antipsicóticas.

La vilazodona es un potente inhibidor de la recaptura de serotonina y un agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}. Se cree que los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, como la buspirona, tienen propiedades antidepresivas y ansiolíticas de leves a moderadas.

E. Inhibidores de la monoaminooxidasa

Los MAOI actúan mitigando las acciones de la monoaminooxidasa en la neurona y aumentando el contenido de monoamina. Hay dos formas de monoaminooxidasa. La MAO-A está presente en las neuronas de dopamina y norepinefrina y se encuentra principalmente en el cerebro, el intestino, la placenta y el hígado; sus sustratos principales son norepinefrina, epinefrina y serotonina. La MAO-B se encuentra principalmente en las neuronas serotoninérgicas e histaminérgicas y se distribuye en el cerebro, el hígado y las plaquetas. La MAO-B actúa principalmente sobre la dopamina, la tiramina, la feniletilamina y la bencilamina. Tanto la MAO-A como la B metabolizan la triptamina.

Los MAOI se clasifican por su especificidad para MAO-A o B y por la reversibilidad o irreversibilidad de sus efectos. La fenelzina y la tranilcipromina son ejemplos de MAOI irreversibles y no selectivos. La moclobemida es un inhibidor reversible y selectivo de la MAO-A pero no está disponible en Estados Unidos. La moclobemida puede ser desplazada de la MAO-A por la tiramina, y esto mitiga el riesgo de interacciones con los alimentos. Por el contrario, la selegilina es un agente irreversible específico de MAO-B en dosis bajas. La selegilina es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson a estas dosis bajas, pero a dosis más altas se convierte en un MAOI no selectivo similar a otros agentes.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Indicaciones clínicas

A. Depresión

La indicación de la FDA para el uso de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor es bastante amplia. La mayoría de los antidepresivos están aprobados para el tratamiento agudo y a largo plazo de la depresión mayor. Los episodios agudos de MDD tienden a durar de 6 a 14 meses sin tratamiento, pero al menos 20% de los episodios duran 2 años o más.

El objetivo del tratamiento agudo de MDD es la remisión de todos los síntomas. Dado que los antidepresivos pueden no alcanzar su máximo beneficio durante 1-2 meses o más, no es inusual que una prueba de terapia dure de 8 a 12 semanas con dosis terapéuticas. Los antidepresivos logran la remisión en aproximadamente 30-40% de los pacientes en una sola prueba de 8 a 12 semanas. Si se obtiene una respuesta inadecuada, se cambia a menudo de agente o se aumenta mediante la adición de otro medicamento. Por ejemplo, se puede agregar bupropión, un antipsicótico atípico, o mirtazapina a un SSRI o SNRI para aumentar el beneficio antidepresivo si la monoterapia no tiene éxito. De setenta a ochenta por ciento de los pacientes pueden lograr la remisión con estrategias de aumento o cambio secuenciados. Una vez que se logra una respuesta adecuada, se recomienda la terapia de continuación durante un mínimo de 6 a 12 meses para reducir el riesgo sustancial de recaída.

Aproximadamente 85% de los pacientes que tienen un solo episodio de MDD tendrán al menos una recurrencia en la vida. Muchos pacientes tienen recurrencias múltiples, y estas pueden progresar a episodios más graves, crónicos y resistentes al tratamiento. Por tanto, no es inusual que los pacientes requieran tratamiento de

mantenimiento para prevenir recurrencias. Aunque los estudios de tratamiento de mantenimiento de más de 5 años son poco comunes, los estudios a largo plazo con TCA, SNRIS y SSRI sugieren un beneficio protector significativo cuando se administran de forma crónica. Por tanto, se recomienda comúnmente que los pacientes sean considerados para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo si han tenido dos o más episodios graves de MDD en los últimos 5 años o tres o más episodios graves en su vida.

No está claro si los antidepresivos son útiles para todos los subtipos de depresión. Por ejemplo, los pacientes con depresión bipolar pueden no beneficiarse mucho de los antidepresivos incluso cuando se agregan a los estabilizadores del estado de ánimo. De hecho, los antidepresivos a veces se asocian con cambios en la manía o ciclos más rápidos. También ha habido cierto debate sobre la eficacia global de los antidepresivos en la depresión unipolar, con algunos metaanálisis que muestran efectos amplios y otros que muestran efectos más modestos. Aunque es probable que este debate no se resuelva inmediatamente, existe poca polémica acerca del hecho de que los antidepresivos tengan beneficios importantes para la mayoría de los pacientes.

Las intervenciones psicoterapéuticas, como la terapia cognitiva conductual, parecen ser tan efectivas como el tratamiento antidepresivo para las formas leves a moderadas de depresión. Sin embargo, la terapia cognitivo-conductual tiende a tomar más tiempo para ser eficaz y, en general, es más costosa que el tratamiento antidepresivo. La psicoterapia se combina a menudo con el tratamiento antidepresivo, y la combinación parece ser más efectiva que cualquier estrategia por sí sola.

B. Trastornos de ansiedad

Después de la depresión mayor, los trastornos de ansiedad representan la aplicación más común de los antidepresivos. Se han aprobado varios SSRI y SNRI para todos los principales trastornos de ansiedad, incluidos el PTSD, el OCD, el trastorno de ansiedad social, el GAD y el trastorno de pánico. El trastorno de pánico se caracteriza por episodios recurrentes de ansiedad breve y abrumadora, que a menudo ocurren sin un precipitante. Los pacientes pueden comenzar a temer que les ocurra un episodio de ataque o evitan situaciones en las que podrían tener un ataque. Por el contrario, el GAD se caracteriza por una ansiedad crónica, flotante, y una preocupación excesiva que también tiende a ser de naturaleza crónica. Aunque los antidepresivos más antiguos y los fármacos de la clase sedante-hipnótico aún se usan en ocasiones para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, los SSRI y SNRI los han reemplazado en gran medida.

Las benzodiacepinas (véase capítulo 22) proporcionan un alivio mucho más rápido, tanto de la ansiedad generalizada como del pánico, que cualquiera de los antidepresivos. Sin embargo, los antidepresivos parecen ser al menos tan efectivos, y tal vez más efectivos que las benzodiacepinas en el tratamiento a largo plazo de estos trastornos de ansiedad. Además, los antidepresivos no acarrean los riesgos de dependencia y tolerancia que pueden ocurrir con las benzodiacepinas.

Se sabe que el OCD responde a los antidepresivos serotoninérgicos. Se caracteriza por pensamientos repetitivos que provocan ansiedad (obsesiones) o comportamientos repetitivos dirigidos a reducir la ansiedad (impulsos). La clomipramina y varios de los SSRI están aprobados para el tratamiento del OCD y son moderadamente efectivos. La terapia de comportamiento por lo general se combina con el antidepresivo para obtener beneficios adicionales.

El trastorno de ansiedad social es una afección diagnosticada con poca frecuencia, pero es bastante común, en ella los pacientes experimentan una ansiedad severa durante las interacciones sociales. Esta ansiedad puede limitar su capacidad de actuar de manera adecuada en sus trabajos o relaciones interpersonales. La venlafaxina y varios SSRIs están aprobados para el tratamiento de esta afección. En algunos estudios, la eficacia de los SSRIs en el tratamiento de la ansiedad social es mayor que su eficacia en el tratamiento del MDD.

El PTSD se manifiesta cuando un evento traumático o que pone en peligro la vida provoca pensamientos o imágenes intrusivos que producen ansiedad, hipervigilancia, pesadillas y evitación de situaciones que recuerdan el trauma al paciente. Los SSRIs se consideran un tratamiento de primera línea para el trastorno de estrés postraumático y pueden ser beneficiosos para una serie de síntomas, incluyendo los pensamientos de ansiedad y la hipervigilancia. Por lo general, se requieren otros tratamientos, incluyendo las intervenciones psicoterapéuticas, además de los antidepresivos.

C. Trastornos del dolor

Los antidepresivos poseen propiedades analgésicas independientemente de sus efectos en el humor. Los TCA se han usado en el tratamiento de afecciones neuropáticas y otras dolencias desde la década de 1960. Los medicamentos que poseen tanto norepinefrina como propiedades de bloqueo de la recaptura de 5-HT a menudo son útiles en el tratamiento de los trastornos del dolor. Las vías ascendentes de las monoaminas corticospinales parecen ser importantes en el sistema analgésico endógeno. Además, las condiciones de dolor crónico se asocian comúnmente con la depresión mayor. Los TCA se siguen utilizando para algunas de estas afecciones, y los SNRI se usan cada vez más. En 2010, la duloxetina fue aprobada para el tratamiento del dolor articular y muscular crónico. Como se mencionó antes, el milnacipran está aprobado para el tratamiento de la fibromialgia en Estados Unidos y para el MDD en otros países. Otros SNRI (p. ej., desvenlafaxina) están siendo investigados para una variedad de condiciones de dolor desde la neuralgia posherpética hasta el dolor de espalda crónico.

D. Trastorno disfórico premenstrual

Aproximadamente 5% de las mujeres en los años reproductivos tendrá un estado de ánimo prominente y síntomas físicos durante la fase lútea tardía de casi todos los ciclos; éstos pueden incluir ansiedad, estado de ánimo deprimido, irritabilidad, insomnio, fatiga y una variedad de otros síntomas físicos. Estos síntomas son más severos que los que se ven típicamente en el síndrome premenstrual (PMS, *premenstrual syndrome*) y pueden ser bastante perjudiciales para las actividades profesionales e interpersonales. Se sabe que los SSRI son beneficiosos para muchas mujeres con PMDD, y la fluoxetina y la sertralina están aprobadas para esta indicación. El tratamiento durante 2 semanas del mes en la fase lútea puede ser tan efectivo como el tratamiento continuo. Los efectos rápidos de los SSRI en el PMDD pueden asociarse con un rápido aumento de los niveles de pregnenolona.

E. Cese del hábito de fumar

El bupropión se aprobó en 1997 como un tratamiento para dejar de fumar. Alrededor del doble de las personas tratadas con bupropión que con placebo tienen un deseo reducido de fumar. Además, los pacientes que toman bupropión parecen experimentar menos síntomas del estado de ánimo y posiblemente menor aumento de peso mientras se abstienen de la dependencia a la nicotina. El bupropión parece ser tan eficaz como los parches de nicotina para dejar de fumar. El mecanismo por el cual el bupropión es útil en esta

aplicación es desconocido, pero el medicamento puede simular los efectos de la nicotina sobre la dopamina y la norepinefrina y puede antagonizar a los receptores nicotínicos. También se sabe que la nicotina tiene efectos antidepresivos en algunas personas, y el bupropión puede sustituir este efecto.

Otros antidepresivos también pueden tener un papel en el tratamiento del abandono del hábito de fumar. Se ha demostrado que la nortriptilina es útil en este aspecto, pero los efectos no han sido tan consistentes como los observados con el bupropión.

F. Trastornos de la alimentación

La bulimia nerviosa y la anorexia nerviosa son trastornos potencialmente devastadores. La bulimia se caracteriza por la ingesta episódica de grandes cantidades de alimentos (atracones) seguida de purgas rituales a través de la emesis, el uso de laxantes u otros métodos. Las complicaciones médicas de la purga, como la hipocalcemia, son comunes y peligrosas. La anorexia es un trastorno en el cual la ingesta reducida de alimentos resulta en una pérdida de peso de 15% o más del peso corporal ideal, y la persona tiene un miedo mórbido a aumentar de peso y una imagen corporal altamente distorsionada. La anorexia a menudo es crónica y puede ser fatal en 10% o más de los casos.

Los antidepresivos parecen ser útiles en el tratamiento de la bulimia pero no en la anorexia. La fluoxetina fue aprobada para el tratamiento de la bulimia en 1996, y otros antidepresivos han mostrado beneficios en la reducción del ciclo atracón-purga. El tratamiento primario para la anorexia en este momento es la realimentación, la terapia familiar y la terapia cognitiva conductual.

El bupropión puede tener algunos beneficios en el tratamiento de la obesidad. Los pacientes obesos no deprimidos tratados con bupropión pudieron perder algo más de peso y mantener la pérdida en relación con una población similar tratada con placebo. Sin embargo, la pérdida de peso no fue contundente y parece haber opciones más efectivas para perder peso.

G. Otros usos de los antidepresivos

Los antidepresivos se usan para muchas otras aplicaciones dentro y fuera de indicación. Algunos TAC se empleaban bajo etiqueta antiguamente para el tratamiento de la enuresis en niños, pero ahora se usan menos comúnmente debido a sus efectos secundarios. El SNRI duloxetina está aprobado en Europa para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés. Muchos de los antidepresivos serotoninérgicos parecen ser útiles para tratar los síntomas vasomotores en la perimenopausia. La desvenlafaxina está bajo consideración para la aprobación de la FDA para el tratamiento de estos síntomas vasomotores, y los estudios han sugerido que los SSRI, la venlafaxina y la nefazodona también pueden proporcionar beneficios. Aunque los antidepresivos serotoninérgicos se asocian comúnmente con la inducción de efectos sexuales adversos, algunos de éstos podrían ser útiles para algunos trastornos sexuales. Por ejemplo, se sabe que los SSRI retrasan el orgasmo en algunos pacientes. Por esta razón, los SSRI se usan a veces para tratar la eyaculación precoz. Además, el bupropión se ha utilizado para tratar los efectos adversos sexuales asociados con el uso de SSRI, aunque su eficacia para este uso no se ha demostrado de manera consistente en ensayos controlados.

ELECCIÓN DE UN ANTIDEPRESIVO

La elección de un antidepresivo depende primero de la indicación. No todas las afecciones responden por igual a todos estos medicamentos. Sin embargo, en el tratamiento de MDD, es difícil demostrar que un antidepresivo es consistentemente más efectivo que otro. Por tanto, la elección de uno de ellos para el tratamiento de la depresión se basa sobre todo en consideraciones prácticas como el costo, la disponibilidad, los efectos adversos, las posibles interacciones medicamentosas, los antecedentes de respuesta del paciente o la falta de ella, y la preferencia del paciente. Otros factores, como la edad, el sexo y el estado médico, también pueden orientar la selección de antidepresivos. Por ejemplo, los pacientes mayores son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de los TCA. Por otro lado, los efectos inhibidores de CYP3A4 del SSRI fluvoxamina pueden hacer que esta sea una opción problemática en algunos pacientes mayores porque la fluvoxamina puede interactuar con muchos otros medicamentos que un paciente mayor suele requerir. Hay una teoría que plantea que las pacientes mujeres pueden responder y tolerar mejor los antidepresivos serotonérgicos que los noradrenérgicos o TCA, pero los datos que respaldan esta diferencia en cuanto a género no han sido consistentes. Los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho pueden experimentar un agravamiento con antidepresivos noradrenérgicos, mientras que se sabe que el bupropión y otros antidepresivos reducen el umbral convulsivo en pacientes con epilepsia.

En la actualidad, los SSRI son los agentes de primera línea que se prescriben con más frecuencia en el tratamiento de MDD y los trastornos de ansiedad. Su aceptación proviene de su facilidad de uso, tolerabilidad y seguridad en caso de sobredosis. La dosis inicial de los SSRI suele ser la misma que la dosis terapéutica para la mayoría de los pacientes, por lo que tal vez no sea necesario el cálculo de la concentración. Además, en la actualidad, la mayoría de los SSRI están genéricamente disponibles y son baratos. Otros agentes, incluyendo los SNRI, bupropión y mirtazapina, también son agentes aceptables de primera línea para el tratamiento de MDD. El bupropión, la mirtazapina y la nefazodona son los antidepresivos menos asociados con los efectos secundarios sexuales y, a menudo, se prescriben por este motivo. Sin embargo, se cree que el bupropión no es efectivo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y puede ser poco tolerado en pacientes ansiosos. La indicación principal para el bupropión es en el tratamiento de la depresión mayor, incluyendo la depresión estacional (de invierno). Los usos no autorizados de bupropión incluyen el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, *attention deficit hyperkinetic disorder*) y el bupropión se combina comúnmente con otros antidepresivos para aumentar la respuesta terapéutica. La indicación principal para la mirtazapina es en el tratamiento de la depresión mayor. Sin embargo, sus fuertes propiedades antihistamínicas han contribuido a su uso ocasional como hipnótico y como tratamiento adyuvante de los antidepresivos más activos.

Los TCA y los MAOI están relegados en la actualidad a tratamientos de segunda o tercera línea para MDD. Tanto los TCA como los MAOI son potencialmente letales en caso de sobredosis, requieren cálculo de concentración para lograr una dosis terapéutica, tienen interacciones medicamentosas serias y poseen muchos efectos adversos problemáticos. Como consecuencia, su uso en el tratamiento del MDD o la ansiedad está reservado en la actualidad para pacientes que no han respondido a otros fármacos. Claramente, hay pacientes cuya depresión responde sólo a MAOI o a TCA. Por tanto, es probable que no se utilicen en pacientes con depresión resistente al tratamiento.

El uso de antidepresivos fuera del tratamiento del MDD tiende a requerir agentes específicos. Por ejemplo, los TCA y SNRI parecen ser útiles en el tratamiento de las afecciones de dolor, pero otras clases de antidepresivos parecen ser mucho menos efectivas.

Los SSRI y el TCA altamente serotoninérgico, clomipramina, son eficaces en el tratamiento del OCD, pero los antidepresivos noradrenérgicos no han demostrado ser tan útiles para esta condición. El bupropión y la nortriptilina son útiles en el tratamiento del abandono del hábito de fumar, no se ha demostrado la eficacia de los SSRI en este caso. Por tanto, fuera del tratamiento de la depresión, la elección del antidepresivo depende sobre todo del beneficio conocido de un antidepresivo o clase particular para una indicación particular.

CUADRO 30-3 Rangos de dosis de antidepresivos

Fármaco	Dosis terapéutica habitual (mg/d)
SSRI	
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-30
Fluoxetina	20-60
Fluvoxamina	100-300
Paroxetina	20-60
Sertralina	50-200
SNRI	
Venlafaxina	75-375
Desvenlafaxina	50-200
Duloxetina	40-120
Milnacipran	100-200
Tricíclicos	
Amitriptilina	150-300
Clomipramina	100-250
Desipramina	150-300
Doxepina	150-300
Imipramina	150-300
Nortriptilina	50-150
Protriptilina	15-60
Maleato de trimipramina	150-300
Antagonistas de 5-HT_2	
Nefazodona	300-500
Trazodona	150-300
Tetracíclicos y monocíclicos	
Amoxapina	150-400
Bupropión	200-450
Maprotilina	150-225
Mirtazapina	15-45
MAOI	
Isocarboxazida	30-60
Fenelzina	45-90
Selegilina	20-50
Tranilcipromina	30-60

MAOI: inhibidores de la monoaminooxidasa; SNRI: inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina; SSRI: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

DOSIFICACIÓN

La dosis óptima de un antidepresivo depende de la indicación y del paciente. Para los SSRI, los SNRI y una serie de agentes más actuales, la dosis inicial para el tratamiento de la depresión suele ser una dosis terapéutica (cuadro 30-3). Los pacientes que muestran poco o ningún beneficio después de al menos 4 semanas de tratamiento pueden beneficiarse de una dosis más alta, a pesar de que ha sido difícil mostrar una clara ventaja para dosis más elevadas con SSRI, SNRI y otros antidepresivos más actuales. La dosis se ajusta generalmente a la dosis máxima recomendada o a la dosis más alta tolerada si el paciente no responde a dosis más bajas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores a la dosis terapéutica habitual mínima recomendada. Los TCA y los MAOI requieren normalmente un cálculo de concentración para una dosis terapéutica durante varias semanas. La dosificación de los TCA puede guiarse mediante el control de los niveles séricos de TCA.

Algunos trastornos de ansiedad pueden requerir dosis más altas de antidepresivos que las que se usan en el tratamiento de la depresión mayor. Por ejemplo, los pacientes tratados por OCD requieren a menudo dosis máximas o un poco más altas que las máximas recomendadas para MDD para lograr beneficios óptimos. Asimismo, la dosis mínima de paroxetina para el tratamiento eficaz del trastorno de pánico es mayor que la dosis mínima requerida para el tratamiento eficaz de la depresión.

En el tratamiento de los trastornos del dolor, a menudo son suficientes dosis moderadas de TCA. Por ejemplo, 25-50 mg/d de imipramina podrían ser beneficiosos en el tratamiento del dolor asociado con una neuropatía, pero ésta sería una dosis subterapéutica en el tratamiento del MDD. Por el contrario, los SNRI se prescriben generalmente para los trastornos del dolor con las mismas dosis utilizadas en el tratamiento de la depresión.

EFECTOS ADVERSOS

Aunque algunos efectos adversos potenciales son comunes a todos los antidepresivos, muchos de ellos son específicos de una subclase de agentes y de sus efectos farmacodinámicos. Una advertencia de la FDA aplicada a todos los antidepresivos es el riesgo de una mayor tendencia suicida en pacientes menores de 25 años. La advertencia indica que el uso de antidepresivos se asocia con ideas e intentos suicidas, pero no suicidios consumados, hasta en 4% de los pacientes menores de 25 años a quienes se les recetó un antidepresivo en ensayos clínicos. Esta tasa es aproximadamente el doble de la tasa observada en el tratamiento con placebo. Para los mayores de 25 años, no existe un aumento o una reducción del riesgo de pensamientos e intentos suicidas con antidepresivos, en particular después de los 65 años. Aunque una pequeña minoría de pacientes puede experimentar un aumento por tratamiento emergente de ideas suicidas con antidepresivos, la *ausencia* de tratamiento de un episodio depresivo mayor en todos los grupos de edad es un factor de riesgo especialmente importante en los suicidios completados.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Los efectos adversos de los antidepresivos más comúnmente recetados, los SSRI, pueden predecirse a partir de su potente inhibición de SERT. Los SSRI mejoran el tono serotoninérgico, no sólo en el cerebro sino en todo el cuerpo. El aumento de la actividad serotoninérgica en el intestino se asocia comúnmente con náuseas,

malestar gastrointestinal, diarrea y otros síntomas gastrointestinales. Por lo general, los efectos adversos gastrointestinales aparecen temprano en el curso del tratamiento y tienden a mejorar después de la primera semana. El aumento del tono serotoninérgico al nivel de la médula espinal y superior se asocia con una función y un interés sexual disminuidos. Como resultado, al menos 30-40% de los pacientes tratados con SSRI informan pérdida de la libido, orgasmo tardío o disminución de la excitación. Los efectos sexuales a menudo persisten mientras el paciente consume el antidepresivo pero pueden disminuir con el tiempo.

Otros efectos adversos relacionados con los efectos serotoninérgicos de los SSRI y la vortioxetina incluyen un aumento en los dolores de cabeza e insomnio o hipersomnia. Algunos pacientes aumentan de peso mientras toman SSRI, especialmente paroxetina. La interrupción repentina de los SSRI de semivida corta, como la paroxetina y la sertralina, se asocia con un *síndrome de discontinuación* en algunos pacientes caracterizados por mareos, parestesias y otros síntomas que comienzan 1 o 2 días después de suspender el medicamento y persisten durante 1 semana o más.

La mayoría de los antidepresivos son agentes de categoría C según el sistema de clasificación de teratogenia de la FDA. Existe una asociación de la paroxetina con defectos del tabique cardiaco en las exposiciones del primer trimestre. Por tanto, la paroxetina es un agente de la categoría D. No se han establecido claramente otras posibles asociaciones de SSRI con complicaciones posparto, incluyendo la hipertensión pulmonar.

B. Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina y antidepresivos tricíclicos

Los SNRI tienen muchos de los efectos adversos serotoninérgicos asociados con los SSRI. Además, los SNRI también pueden tener efectos noradrenérgicos, que incluyen un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, y la activación del SNC, como insomnio, ansiedad y agitación. Los efectos hemodinámicos de los SNRI no tienden a ser problemáticos en la mayoría de los pacientes. Se ha observado más comúnmente un aumento de la presión arterial relacionado con la dosis y la forma de liberación inmediata de venlafaxina que con otros SNRI. Del mismo modo, hay más informes de toxicidad cardiaca con sobredosis de venlafaxina que con los otros SNRI o SSRI. La duloxetina rara vez se asocia con toxicidad hepática en pacientes con antecedentes de daño hepático. Todos los SNRI se han asociado con un síndrome de discontinuación similar al observado con la interrupción de SSRI.

Los efectos adversos primarios de los TCAs se han descrito en el texto anterior. Los efectos anticolinérgicos son quizá los más comunes. Éstos incluyen boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa y confusión. Son más comunes con los TCA de amina terciaria como la amitriptilina y la imipramina que con los TCA de amina secundaria desipramina y nortriptilina. La potente propiedad de bloqueo α de los TCA provoca a menudo una hipotensión ortostática. El antagonismo de H_1 por los TCA se asocia con ganancia de peso y con la sedación. Los TCA son agentes antiarrítmicos de clase 1A (véase capítulo 14) y son arritmogénicos en dosis más altas. Los efectos sexuales son comunes, en particular con los TCA altamente serológicos como la clomipramina. Los TCA tienen un síndrome de discontinuación prominente caracterizado por un rebote colinérgico y síntomas de gripe.

C. Moduladores del receptor de 5-HT

Los efectos adversos más comunes asociados con los antagonistas de 5-HT_2 son la sedación y las alteraciones gastrointestinales. Los efectos sedantes, particularmente con trazodona, pueden ser bastante pronunciados. Por tanto, no es sorprendente que el tratamiento del insomnio sea en la actualidad la principal aplicación de la trazodona. Los efectos gastrointestinales parecen estar relacionados con la dosis y son menos pronunciados que los observados con los SNRI o los SSRI. Los efectos sexuales son poco comunes con el tratamiento mediante nefazodona o trazodona como resultado de los efectos serotoninérgicos relativamente selectivos de estos fármacos que se producen más en el receptor 5-HT_2 que en SERT. Sin embargo, la trazodona rara vez se ha relacionado con la inducción de priapismo. Tanto la nefazodona como la trazodona son agentes bloqueadores alfa y pueden dar lugar a una hipotensión ortostática relacionada con la dosis en algunos pacientes. La nefazodona se ha asociado con hepatotoxicidad, incluyendo muertes poco comunes y casos de insuficiencia hepática fulminante que requieren trasplante. La tasa de hepatotoxicidad grave con nefazodona se estima que sea de uno en 250 000 a uno en 300 000 pacientes por años de tratamiento con nefazodona.

Al igual que con los SSRI, los efectos adversos más comunes de la vortioxetina son serotoninérgicos e incluyen efectos gastrointestinales dependientes de la dosis, en particular las náuseas, así como la disfunción sexual. Las dosis más altas de vortioxetina tienden a aumentar la tasa de efectos secundarios GI y sexuales. No se conocen los riesgos teratogénicos de la vortioxetina, pero, como la mayoría de los otros antidepresivos, se considera un agente de categoría C.

D. Tetracíclicos y monocíclicos

La amoxapina a veces se asocia con un síndrome parkinsoniano debido a su acción bloqueadora de D_2. La mirtazapina tiene un efecto sedante significativo. La maprotilina tiene una afinidad moderadamente alta por NET y puede causar efectos adversos parecidos a los de TCA y, rara vez, convulsiones. El bupropión se asocia ocasionalmente con agitación, insomnio y anorexia. La vilazodona puede tener tasas algo más altas que los SSRI de malestar gastrointestinal, incluyendo diarrea y náuseas.

E. Inhibidores de la monoaminooxidasa

Los efectos adversos más comunes de los MAOI que conducen a la interrupción de estos medicamentos son la hipotensión ortostática y el aumento de peso. Además, los MAOI no selectivos e irreversibles están asociados con las tasas más altas de efectos sexuales de todos los antidepresivos. La anorgasmia es bastante común con dosis terapéuticas de algunos MAOI. Las propiedades anfetamínicas de algunos MAOI contribuyen a la activación, el insomnio y la inquietud en algunos pacientes. La fenelzina tiende a ser más sedante que la selegilina o la tranilcipromina. La confusión a veces se asocia también con dosis más altas de MAOI. Debido a que bloquean el metabolismo de la tiramina y de aminas similares ingeridas, los MAOI pueden causar interacciones peligrosas con ciertos alimentos y con medicamentos serotoninérgicos (véase "Interacciones"). Finalmente, los MAOI se han asociado con un síndrome de discontinuación repentina que se manifiesta en una presentación delirante con psicosis, excitación y confusión.

SOBREDOSIS

Los intentos de suicidio son una consecuencia común y desafortunada de la depresión mayor. El riesgo de por vida de consumar el suicidio en pacientes previamente hospitalizados con MDD puede ser tan alto como 15%. La sobredosis es el método más común utilizado en los intentos de suicidio, y los antidepresivos, especialmente los TCA, están involucrados con frecuencia. La sobredosis puede

inducir arritmias letales, incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación. Además, a veces se observan cambios en la presión arterial y efectos anticolinérgicos que incluyen alteración del estado mental y convulsiones en las sobredosis de TCA. Una dosis de 1 500 mg de imipramina o amitriptilina (suministro de menos de 7 días a dosis antidepresivas) es suficiente para que sea letal en muchos pacientes. Los niños pequeños que toman 100 mg probablemente muestren evidencia de toxicidad. Por lo general, el tratamiento incluye monitorización cardiaca, soporte de la vía respiratoria y lavado gástrico. El bicarbonato de sodio se administra a menudo para desplazar el TCA de los canales cardiacos de sodio.

Una sobredosis con un MAOI puede producir una variedad de efectos que incluyen inestabilidad autonómica, síntomas hiperadrenérgicos, síntomas psicóticos, confusión, delirio, fiebre y convulsiones. La administración de sobredosis de MAOI generalmente implica monitorización cardiaca, soporte de signos vitales y lavado.

En comparación con los TCA y los MAOI, los otros antidepresivos son generalmente mucho más seguros en caso de sobredosis. Las muertes con sobredosis de SSRI por sí solas son extremadamente poco frecuentes. De forma similar, los SNRI tienden a ser mucho más seguros en caso de sobredosis que los TCA. Sin embargo, la venlafaxina se ha asociado con cierta toxicidad cardiaca en caso de sobredosis y parece ser menos segura que los SSRI. El bupropión se asocia con convulsiones por sobredosis, y la mirtazapina puede provocar sedación, desorientación y taquicardia. Con los agentes más nuevos, las sobredosis fatales implican a menudo la combinación del antidepresivo con otros fármacos, incluyendo el alcohol. El tratamiento de la sobredosis con los antidepresivos más nuevos implica por lo general el vaciamiento de los contenidos gástricos y el soporte de los signos vitales como la intervención inicial.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los antidepresivos se recetan comúnmente con otros agentes psicotrópicos y no psicotrópicos. Existe la posibilidad de interacciones farmacológicas con todos los antidepresivos, pero las más graves incluyen a los MAOI y, en menor medida, a los TCA.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Las interacciones más comunes con los SSRI son las farmacocinéticas. Por ejemplo, la paroxetina y la fluoxetina son inhibidores potentes de CYP2D6 (cuadro 30-4). Por tanto, la administración con sustratos 2D6 como los TCA puede conducir a elevaciones drásticas y a veces impredecibles en la concentración de fármacos tricíclicos. El resultado puede ser toxicidad a partir de TCA. De manera similar, la fluvoxamina, un inhibidor de CYP3A4, puede elevar los niveles de sustratos administrados simultáneamente para esta enzima, como diltiazem, e inducir bradicardia o hipotensión. Otros SSRI, como citalopram y escitalopram, están relativamente libres de interacciones farmacocinéticas.

La interacción más seria con los SSRI son las interacciones farmacodinámicas con los MAOI que producen un síndrome de serotonina (véase más abajo).

B. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina y antidepresivos tricíclicos

Los SNRIs tienen relativamente menos interacciones de CYP450 que los SSRI. La venlafaxina es un sustrato pero no un inhibidor de CYP2D6 u otras isoenzimas, mientras que la desvenlafaxina es un sustrato menor para CYP3A4. La duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6 y, por tanto, puede elevar el TCA y los niveles de otros sustratos de CYP2D6. Dado que el milnacipran no es un sustrato ni un potente inductor de las isoenzimas CYP450, no está estrechamente unido a proteínas y se excreta en gran medida sin cambios en la orina, es poco probable que tenga interacciones farmacocinéticas significativas desde el punto de vista clínico. Por otro lado, se informa que el levomilnacipran es un sustrato de CYP3A4, y la dosificación del fármaco debe reducirse cuando se combina con potentes inhibidores de CYP3A4, como el ketoconazol. Al igual que todos los antidepresivos serotoninérgicos, los SNRI están contraindicados en combinación con los MAOI.

Puede haber niveles elevados de TCA cuando estos medicamentos se combinan con inhibidores de CYP2D6 o a partir de factores constitucionales. Alrededor de 7% de la población caucásica en Estados Unidos tiene un polimorfismo CYP2D6 que se asocia con un metabolismo lento de los TCA y otros sustratos 2D6. La combinación de un inhibidor conocido de CYP2D6 y un TCA en un paciente que es un metabolizador lento puede producir un aumento notable de los efectos. Tal interacción ha sido implicada, aunque raramente, en casos de toxicidad por TCA. También pueden existir efectos anticolinérgicos o antihistamínicos aditivos cuando los TCA se combinan con otros agentes que comparten estas propiedades, como la benzotropina o la difenhidramina. De

CUADRO 30-4 Algunas interacciones farmacológicas antidepresivas de CYP450

Enzima	Sustratos	Inhibidores	Inductores
1A2	Antidepresivos tricíclicos de aminas terciarias (TCA), duloxetina, teofilina, fenacetina, TCA (desmetilación), clozapina, diazepam, cafeína	Fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, ramelteon	Tabaco, omeprazol
2C19	TCA, citalopram (en parte), warfarina, tolbutamida, fenitoína, diazepam	Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, imipramina, ketoconazol, omeprazol	Rifampicina
2D6	TCA, benztropina, perfenazina, clozapina, haloperidol, codeína/oxicodona, risperidona, antiarrítmicos de clase Ic, bloqueadores beta, trazodona, paroxetina, maprotilina, amoxapina, duloxetina, mirtazapina (en parte), venlafaxina, bupropión	Fluoxetina, paroxetina, duloxetina, hidroxibupropión, metadona, cimetidina, haloperidol, quinidina, ritonavir	Fenobarbital, rifampicina
3A4	Citalopram, escitalopram, TCA, glucocorticoides, andrógenos/estrógenos, carbamazepina, eritromicina, bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, levomilnacipran, inhibidores de la proteasa, sildenafil, alprazolam, triazolam, vincristina/vinblastina, tamoxifeno, zolpidem	Fluvoxamina, nefazodona, sertralina, fluoxetina, cimetidina, fluconazol, eritromicina, inhibidores de la proteasa, ketoconazol, verapamilo	Barbitúricos, glucocorticoides, rifampicina, modafinilo, carbamazepina

forma similar, los fármacos antihipertensivos pueden exacerbar la hipotensión ortostática inducida por los TCA.

C. Moduladores del receptor de 5-HT

La nefazodona es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4, por lo que puede elevar el nivel y así exacerbar los efectos adversos de muchos fármacos dependientes de 3A4. Por ejemplo, los niveles de triazolam se incrementan mediante la administración concurrente de nefazodona de manera que se recomienda una reducción en la dosificación de triazolam en un 75%. Del mismo modo, la administración de nefazodona con simvastatina se ha asociado con un aumento de 20 veces en los niveles plasmáticos de simvastatina.

La trazodona es un sustrato pero no un potente inhibidor de CYP34A. Por consiguiente, la combinación de la trazodona con potentes inhibidores de CYP34A, como el ritonavir o el ketoconazol, puede conducir a incrementos sustanciales en los niveles de trazodona.

La vortioxetina es un sustrato de CYP2D6 y 2B6, y se recomienda que la dosis se corte por la mitad cuando se coadministre con fluoxetina o bupropión.

D. Antidepresivos tetracíclicos y monocíclicos

El bupropión es metabolizado principalmente por CYP2B6 y su metabolismo puede ser alterado por fármacos como la ciclofosfamida, que es un sustrato de 2B6. El metabolito principal del bupropión, hidroxibupropión, es un inhibidor moderado de CYP2D6 y por eso puede aumentar los niveles de desipramina.

La mirtazapina es un sustrato para varias enzimas de CYP450 incluyendo 2D6, 3A4 y 1A2. Por consiguiente, los fármacos que inhiben estas isozimas pueden aumentar los niveles de mirtazapina. Sin embargo, la mirtazapina no es un inhibidor de estas enzimas. Los efectos sedantes de la mirtazapina pueden adicionarse a los efectos de los depresores del SNC, como el alcohol y las benzodiacepinas.

La amoxapina y la maprotilina comparten la mayoría de las interacciones farmacológicas con el grupo TCA. Ambos son sustratos de CYP2D6 y deben usarse con precaución en combinación con inhibidores como la fluoxetina. La amoxapina y la maprotilina también tienen propiedades anticolinérgicas y antihistamínicas que pueden adicionarse con medicamentos que comparten un perfil similar.

Como la vilazodona es principalmente un sustrato de CYP3A4, los inhibidores potentes de CYP3A4 como el ketoconazol pueden aumentar la concentración sérica de vilazodona en un 50% o más. Por otro lado, la vilazodona no es un potente inhibidor ni un fuerte inductor de ninguna isoenzima CYP. Puede ser un inductor leve de CYP2C19.

E. Inhibidores de la monoaminooxidasa

Los MAOI se asocian con dos clases de interacciones medicamentosas graves. La primera de ellas es la interacción farmacodinámica de los MAOI con agentes serotoninérgicos que incluyen SSRI, SNRI y la mayoría de los TCA junto con algunos agentes analgésicos como la meperidina. Estas combinaciones de un MAOI con un agente serotoninérgico pueden provocar un **síndrome serotoninérgico** que pone en peligro la vida (véase capítulo 16). Se cree que el síndrome serotoninérgico es causado por la sobreestimulación de los receptores de 5-HT en los núcleos grises centrales y la médula. Los síntomas varían de leves a letales e incluyen una tríada de efectos cognitivos (delirio, coma), autonómicos (hipertensión, taquicardia, diaforesis) y somáticos (mioclonía, hiperreflexia, temblor). La mayoría de los antidepresivos serotoninérgicos deben suspenderse por lo menos 2 semanas antes de comenzar un MAOI. La fluoxetina, debido a su larga semivida, debe interrumpirse durante 4-5 semanas antes de comenzar con un MAOI. Por el contrario, un MAOI debe descontinuarse durante al menos 2 semanas antes de iniciar un agente serotoninérgico.

La segunda interacción seria con los MAOI ocurre cuando un MAOI se combina en la dieta con tiramina o con sustratos simpaticomiméticos de MAO. Un MAOI previene la descomposición de la tiramina en el intestino, y esto da como resultado niveles séricos elevados que mejoran los efectos noradrenérgicos periféricos, incluyendo el aumento drástico de la presión arterial. Los pacientes bajo consumo de MAOI que ingieren grandes cantidades de tiramina en la dieta pueden experimentar hipertensión maligna y, posteriormente, un accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes que toman MAOI requieren una dieta baja en tiramina y deben evitar alimentos como quesos curados, cerveza de barril, productos de soya y embutidos secos, los cuales contienen altas cantidades de tiramina (véase capítulo 9). Los simpaticomiméticos similares también pueden causar una hipertensión significativa cuando se combinan con MAOI. Por tanto, los preparados para el resfriado sin receta que contienen pseudoefedrina y fenilpropanolamina están contraindicados en pacientes que toman MAOI.

RESUMEN Antidepresivos

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (SSRI)				
• Fluoxetina • Citalopram • Escitalopram • Paroxetina • Sertralina	Bloqueo altamente selectivo del transportador de serotonina (SERT) • poco efecto en el transportador de norepinefrina	Aumento agudo de la actividad sináptica serotoninérgica • cambios más lentos en varias vías de señalización y actividad neurotrófica	Depresión mayor, trastornos de ansiedad • trastorno de pánico • trastorno obsesivo-compulsivo • trastorno de estrés postraumático • síntomas vasomotores perimenopáusicos • trastorno alimentario (bulimia)	Semivida de 15-75 h • actividad oral • *Toxicidad:* bien tolerado pero causa disfunción sexual • riesgo de síndrome serotoninérgico con MAOI • *Interacciones:* alguna inhibición de CYP (fluoxetina 2D6, 3A4, fluvoxamina 1A2, paroxetina 2D6)
• *Fluvoxamina: similar a lo de arriba pero aprobada sólo para el comportamiento obsesivo-compulsivo*				

RESUMEN Antidepresivos (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA (SNRI)				
• Duloxetina • Venlafaxina • Levomilnacipran	Bloqueo moderadamente selectivo de NET y SERT	Aumento agudo de la actividad sináptica serotoninérgica y adrenérgica • de lo contrario, como los SSRIs	Depresión mayor, trastornos de dolor crónico • fibromialgia, síntomas perimenopáusicos	*Toxicidad:* anticolinérgicos, sedantes, hipertensión (venlafaxina) • *Interacciones:* alguna inhibición de CYP2D6 (duloxetina, desvenlafaxina) • interacciones de CYP3A4 con levomilnacipran
• *Desvenlafaxina: metabolito desmetilo de la venlafaxina, el metabolismo es por la fase II en lugar de la fase I del CYP* • *Milnacipran: aprobado sólo para fibromialgia en Estados Unidos; significativamente más selectivo para NET que para SERT; poco efecto en DAT*				
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (TCA)				
• Imipramina • Muchos otros	Bloqueo mixto y variable de NET y SERT	Similar a los SNRI más un bloqueo significativo del sistema nervioso autónomo y los receptores de histamina	La depresión mayor no responde a otros fármacos • trastornos de dolor crónico • incontinencia • trastorno obsesivo-compulsivo (clomipramina)	Semividas extensas • sustratos de CYP • metabolitos activos • *Toxicidad:* efectos anticolinérgicos, alfabloqueadores, sedación, aumento de peso, arritmias y convulsiones en caso de sobredosis • *Interacciones:* inductores e inhibidores de CYP
MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT				
• Nefazodona • Trazodona	Inhibición del receptor 5-HT2A • la nefazodona también bloquea a SERT débilmente	La trazodona forma un metabolito (m-cpp) que bloquea a los receptores $5\text{-HT}_{2A,2C}$	Depresión mayor • sedación e hipnosis (trazodona)	Semividas relativamente cortas • metabolitos activos • *Toxicidad:* bloqueo moderado de los alfarreceptores y H_1 (trazodona) • *Interacciones:* la nefazodona inhibe a CYP3A4
• Vortioxetina	Antagonista en los receptores 5-HT_3, 5-HT_7, 5-HT_{1D}; agonista parcial en el receptor 5-HT_{1B}, agonista en el receptor 5HT_{1A}; inhibe SERT	Modulación compleja de sistemas serotoninérgicos	Depresión mayor	Se metaboliza ampliamente a través de la conjugación de CYP2D6 y ácido glucurónico • *Toxicidad:* alteraciones gastrointestinales, disfunción sexual • *Interacciones:* se añade a agentes serotoninérgicos
TETRACÍCLICOS, MONOCÍCLICOS				
• Bupropión • Amoxapina • Maprotilina • Mirtazapina	Aumento de la actividad de norepinefrina y dopamina (bupropión) • NET > inhibición de SERT (amoxapina, maprotilina) • aumento de la liberación de norepinefrina, 5-HT (mirtazapina)	Liberación presináptica de catecolaminas pero sin efecto sobre 5-HT (bupropión) • la amoxapina y la maprotilina se parecen a los TCA	Depresión mayor • dejar de fumar (bupropión) • sedación (mirtazapina) • la amoxapina y la maprotilina rara vez se usan	Metabolismo extenso en el hígado • *Toxicidad:* disminuye el umbral convulsivo (amoxapina, bupropión); sedación y aumento de peso (mirtazapina) • *Interacciones:* inhibidor de CYP2D6 (bupropión)
INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (MAOIS)				
• Fenelzina • Tranilcipromina • Selegilina	Bloqueo de MAO-A y MAO-B (fenelzina, no selectivo) • MAO-B inhibición selectiva de MAO-B irreversible (dosis bajas de selegilina)	La formulación transdérmica de selegilina logra niveles que inhiben la MAO-A	Depresión mayor que no responde a otros fármacos • enfermedad de Parkinson (selegilina)	Eliminación muy lenta • *Toxicidad:* hipotensión, insomnio • *Interacciones:* crisis hipertensiva con tiramina, otros simpaticomiméticos indirectos • síndrome serotoninérgico con agentes serotoninérgicos, meperidina

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA	
Citalopram	Genérico, Celexa
Escitalopram	Genérico, Lexapro
Fluoxetina	Genérico, Prozac, Prozac Weekly
Fluvoxamina*	Genérico
Paroxetina	Genérico, Paxil
Sertralina	Genérico, Zoloft
INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA	
Desvenlafaxina	Pristiq
Duloxetina	Genérico, Cymbalta
Levomilnacipran	Fetzima
Milnacipran†	Savella
Venlafaxina	Genérico, Effexor
MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT	
Nefazodona	Genérico
Trazodona	Genérico, Desyrel
Vortioxetina	Trintellix
TRICÍCLICOS	
Amitriptilina	Genérico, Elavil
Amoxapina	Genérico
Clomipramina*	Genérico, Anafranil
Desipramina	Genérico, Norpramin
Doxepina	Genérico, Sinequan
Imipramina	Genérico, Trofanil
Nortriptilina	Genérico, Pamelor
Protriptilina	Genérico, Vivactil
Trimipramina	Surmontil
AGENTES TETRACÍCLICOS Y MONOCÍCLICOS	
Amoxapin	Genérico
Bupropión	Genérico, Wellbutrin
Maprotilina	Genérico
Mirtazapina	Genérico, Remeron
Vilazodona	Viibryd
INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA	
Fenelzina	Genérico, Nardil
Isocarboxazida	Marplan
Selegilina	Genérico, Eldepryl
Tranilcipromina	Genérico, Parnate

* Etiquetado sólo para el trastorno obsesivo-compulsivo.

† Etiquetado sólo para fibromialgia.

REFERENCIAS

Aan Het Rot M, *et al*. Ketamine for depression: Where do we go from here? *Biol Psychiatry* 2012;72:537.

Alam MY, *et al*. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:39.

Alessandro S, Kato M. The serotonin transporter gene and effectiveness of SSRIs. *Expert Rev Neurother* 2008;8(1):111.

Bab I, Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:185.

Barrera AZ, Torres LD, Munoz RF. Prevention of depression: The state of the science at the beginning of the 21st century. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19:655.

Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: A review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294.

Belmaker R, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55.

Bockting CL, *et al*. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom* 2008;77:17.

Bonisch H, Bruss M. The norepinephrine transporter in physiology and disease. *Handb Exp Pharmacol* 2006;175:485.

Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:18.

Chaki S, *et al*. mGlu2/3 and mGlu5 receptors: Potential targets for novel antidepressants. *Neuropharmacology* 2013;66:40.

Chappell AS, *et al*. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011;11:33.

Chen G, *et al*. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig* 2013;33:727.

Cipriani A, *et al*. Fluoxetine *versus* other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004185.

Cipriani A, *et al*. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: An evidence-based approach to inform clinical practice. *Can J Psychiatry* 2007;52:553.

Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant—What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014;68:60.

De Beaurepaire R. Questions raised by the cytokine hypothesis of depression. *Brain Behav Immun* 2002;16:610.

Dhillon S, Scott LJ, Plosker GL. Escitalopram: A review of its use in the management of anxiety disorders. *CNS Drugs* 2006;20:763.

Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68:653.

Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116.

Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: A complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:284.

Fontenelle LF, *et al*. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:563.

Geisser ME, *et al*. A pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of milnacipran monotherapy in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract* 2011;11:120.

Gether U, *et al*. Neurotransmitter transporters: Molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:375.

Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005;67(Suppl 1):S26.

Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1046.

Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151:737.

Giner L, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for suicidality in adolescents: An update. *Int J Adolesc Med Health* 2005;17:211.

Guay DR. Vilazodone hydrochloride, a combined SSRI and 5-HT1A receptor agonist for major depressive disorder. *Consult Pharm* 2012; 27:857.

Gutman DA, Owens MJ. Serotonin and norepinephrine transporter binding profile of SSRIs. *Essent Psychopharmacol* 2006;7:35.

Harrison J, *et al*. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): A meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* August 24, 2016 [Epub ahead of print].

Hirschfeld RM. Antidepressants in long-term therapy: A review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:35.

Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 6):4.

Holma KM, *et al*. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008;69:196.

Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy* 2007;27:1571.

Kalia M. Neurobiological basis of depression: An update. *Metabolism* 2005;54(5 Suppl 1):24.

Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol Ther* 2008;117:30.

Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: The path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry* 2013;73:1133.

Laughren TP, *et al*. Vilazodone: Clinical basis for the US Food and Drug Administration's approval of a new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1166.

Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1062.

Mago R, *et al*. Safety and tolerability of levomilnacipran ER in major depressive disorder: Results from an open-label, 48-week extension study. *Clin Drug Investig* 2013;33:761.

Maletic V, *et al*. Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007;61:2030.

Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7:541.

Mathews DC, Zarate CA Jr. Current status of ketamine and related compounds for depression. *J Clin Psychiatry* 2013;74:516.

McCleane G. Antidepressants as analgesics. *CNS Drugs* 2008;22:139.

McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: Structural remodeling in the brain. *Metabolism* 2005;54(5 Suppl 1):20.

Montgomery SA, *et al*. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry* 2013;74:363.

Nestler EJ, *et al*. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13.

Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007;21:9.

Pilc A, Wieronska JM, Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: Preclinical psychopharmacology. *Biol Psychiatry* 2013;73:1125.

Sakinofsky I. Treating suicidality in depressive illness. Part 2: Does treatment cure or cause suicidality? *Can J Psychiatry* 2007;52(6 Suppl 1):85S.

Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 6th ed. American Psychiatric Publishing; 2007.

Shapiro JR, *et al*. Bulimia nervosa treatment: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 2007;40:321.

Soomro GM, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) *versus* placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001765.

Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371(9618):1115.

Stone EA, Lin Y, Quartermain D. A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:508.

Thase ME, *et al*. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:979.

Tuccori M, *et al*. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: An update. *Postgrad Med* 2010;122:49.

Warden D, *et al*. The STAR*D Project results: A comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449.

Wheeler BW, *et al*. The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: Ecological study. *Br Med J* 2008;336(7643):542.

Wilson KL, *et al*. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011;28:19.

Yu S, Holsboer F, Almeida OF. Neuronal actions of glucocorticoids: Focus on depression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108:300.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La paciente ha respondido previamente a la fluoxetina, por lo que este fármaco es una opción obvia. Sin embargo, ella está tomando otros medicamentos y la fluoxetina, el prototipo de SSRI, tiene varias interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. La fluoxetina es un inhibidor de CYP450 2D6 y por tanto puede inhibir el metabolismo de sustratos 2D6 como el propranolol y otros bloqueadores beta; antidepresivos tricíclicos; tramadol; opiáceos como la metadona, la codeína y la oxicodona; antipsicóticos como el haloperidol y la tioridazina, y muchos otros fármacos. Esta inhibición del metabolismo puede dar como resultado niveles plasmáticos significativamente más altos del fármaco concurrente, lo que puede conducir a un aumento de las reacciones adversas asociadas con ese medicamento.

La fluoxetina, como un potente inhibidor del transportador de serotonina, se asocia con varias interacciones farmacodinámicas que involucran la neurotransmisión serotoninérgica. La combinación de tramadol con fluoxetina se ha asociado ocasionalmente con un síndrome de serotonina, caracterizado por diaforesis, inestabilidad autonómica, mioclonía, convulsiones y coma. La combinación de fluoxetina con un MAOI está contraindicada debido al riesgo de un síndrome de serotonina fatal. Además, la meperidina está específicamente contraindicada en combinación con un MAOI. No es probable una interacción con la hidroclorotiazida.

CAPÍTULO

31

Agonistas y antagonistas opioides*

Mark A. Schumacher, PhD MD; Allan I. Basbaum, PhD y Ramana K. Naidu, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 60 años con antecedentes de uso de metanfetamina y enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada se presenta en el departamento de emergencia con una fractura de cadera por un accidente automovilístico. Él se queja de dolor intenso. ¿Cuál es el tratamiento inmediato más apropiado para su dolor? ¿Se necesitan precauciones especiales?

Desde hace mucho tiempo se sabe que la morfina, prototipo de agonista de opioides, alivia el dolor intenso con notable eficacia. La adormidera (amapola) es la fuente del opio crudo del que Sertürner aisló en 1803 la morfina, el alcaloide puro, y lo nombró por Morfeo, el dios griego de los sueños. Sigue siendo el estándar contra el que se comparan todas las drogas que tienen una fuerte acción analgésica. Estos fármacos se conocen colectivamente como opioides e incluyen no sólo los derivados alcaloides naturales y semisintéticos del opio, sino también derivados sintéticos, otros fármacos similares a los opioides cuyas acciones están bloqueadas por el antagonista no selectivo naloxona, más varios péptidos endógenos que interactúan con los diferentes subtipos de receptores opioides.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS OPIOIDES

Fuente

El opio, la fuente de la morfina, se obtiene de la amapola, *Papaver somniferum* y el *P album*. Después de la incisión, la vaina de semillas de la amapola exuda una sustancia blanca que se convierte en una goma marrón que es el opio crudo. El opio contiene muchos alcaloides, el principal es la morfina, que está presente en una concentración de alrededor de 10%. La codeína también se puede encontrar en el opio y se sintetiza comercialmente a partir de la morfina.

Clasificación y química

El término **opioide** describe todos los compuestos que actúan en los receptores opioides. El término **opiáceo** describe específicamente los alcaloides naturales: morfina, codeína, tebaína y papaverina. Por el contrario, el **narcótico** se utilizó originalmente para describir los medicamentos inductores del sueño, pero en Estados Unidos, el empleo de este término se ha modificado y ahora tiene implicaciones legales.

Los fármacos opioides incluyen agonistas completos, agonistas parciales y antagonistas: medidas de actividad o eficacia intrínseca. La morfina es un agonista completo en el **receptor μ (mu)-opioide**, el principal receptor de los analgésicos opioides (cuadro 31-1). Los opioides también pueden diferir en la afinidad de unión del receptor. Por ejemplo, la morfina muestra una mayor afinidad de unión en el receptor μ-opioide que la codeína. Otros subtipos de receptores opioides incluyen receptores de nocicepción **δ (delta)** y **κ (kappa)/subtipo 1**(ORL-1, *opioid receptor-like subtype 1*) similares a los receptores de opioides. La sustitución simple de un grupo alilo en el nitrógeno de la morfina agonista completa más la adición de un único grupo hidroxilo y da como resultado la naloxona, un fuerte *antagonista* de los receptores μ. Las estructuras de algunos de estos compuestos se muestran más adelante en este capítulo. Algunos opioides, por ejemplo, nalbufina, un **agonista-antagonista mezclado**, son capaces de producir un efecto agonista (o agonista parcial) en un subtipo de receptor opioide y un efecto antagonista en otro. Las propiedades de activación y las afinidades del receptor de los analgésicos opioides pueden ser manipuladas por la química farmacéutica; además, ciertos analgésicos opioides se modifican en el hígado, dando como resultado compuestos con mayor acción analgésica. Desde el punto de vista químico, los opioides derivados del

* En memoria de Walter (Skip) Way, MD.

CUADRO 31-1 Subtipos de receptores opioides, sus funciones y sus afinidades peptídicas endógenas

Subtipo de receptor	Funciones	Afinidad del péptido opioide endógeno
μ (mu)	Analgesia supraespinal y espinal; sedación; inhibición de la respiración; retraso en el tránsito gastrointestinal; modulación de la liberación de hormonas y neurotransmisores	Endorfinas > encefalinas > dinorfinas
δ (delta)	Analgesia supraespinal y espinal; modulación de la liberación de hormonas y neurotransmisores	Encefalinas > endorfinas y dinorfinas
κ (kappa)	Analgesia supraespinal y espinal; efectos psicomiméticos; retraso en el tránsito gastrointestinal	Dinorfinas >> endorfinas y encefalinas

opio pertenecen al grupo fenantreno e incluyen cuatro o más anillos fusionados, mientras que la mayoría de los opioides sintéticos son moléculas más simples.

Péptidos opioides endógenos

Los alcaloides opioides (p. ej., la morfina) producen analgesia a través de acciones en los receptores del sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*) que también responden a ciertos péptidos endógenos con propiedades farmacológicas similares a los opioides. El término general usado actualmente para estas sustancias endógenas es **péptidos opioides endógenos**.

Se han descrito tres familias de péptidos opioides endógenos: las **endorfinas**, los pentapéptidos **encefalinas** (metionina-encefalina [**met-encefalina**] y leucina-encefalina [**leu-encefalina**]) y las **dinorfinas**. Estas tres familias de péptidos opioides endógenos tienen afinidades superpuestas por los receptores opioides (cuadro 31-1).

Los péptidos opioides endógenos se derivan de tres proteínas precursoras: prepro-opiomelanocortina (POMC, *prepro-opiomelanocortin*), preproencefalina (proencefalina A) y preprodinofina (proencefalina B). El POMC contiene la secuencia met-encefalina, la β-endorfina y varios péptidos no opioides, que incluyen la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), la β-lipotropina y la hormona estimulante de los melanocitos. La preproencefalina contiene seis copias de met-encefalina y una copia de leu-encefalina. Leu- y met-encefalina tienen una afinidad ligeramente mayor para el receptor δ (delta) que para el receptor opioide μ (cuadro 31-1). La preprodinorfina produce varios péptidos opioides activos que contienen la secuencia leu-encefalina. Éstos son **dinorfina A, dinorfina B** y **neoendorfinas** α y β. Los estímulos dolorosos pueden provocar la liberación de péptidos opioides endógenos bajo el estrés asociado con el dolor o la anticipación del dolor, y disminuyen la percepción del dolor.

A diferencia de la actividad analgésica de las leuencefalinas y metencefalinas, es tema de controversia si existe una acción analgésica de la dinorfina A por medio de su unión a los receptores κ de opioides. La dinorfina A también se encuentra en el asta dorsal de la médula espinal. Se producen niveles aumentados de dinorfina en el asta dorsal después de la lesión y la inflamación del tejido. Este nivel elevado de dinorfina se propone para *aumentar* el dolor e inducir un estado de *sensibilización* e hiperalgesia de larga duración.

La acción pronociceptiva de la dinorfina en la médula espinal parece ser independiente del sistema del receptor opioide. Más allá de su papel en el dolor, los agonistas del receptor opioide κ también pueden funcionar como agentes antipruriginosos.

El receptor principal para este novedoso sistema es el **subtipo 1** de **receptor opioide de orfanina** acoplado a proteína G **(ORL1)**. Su ligando endógeno ha sido denominado **nociceptina** por un grupo de investigadores y **FQ orfanina** por otro grupo. Este sistema ligando-receptor se conoce actualmente como el sistema *N/OFQ*. La nociceptina es estructuralmente similar a la dinorfina, excepto por la ausencia de una tirosina N-terminal; sólo actúa en el receptor ORL1, ahora conocido como receptor del péptido opioide nociceptina (**NOP**, *nociceptin opioid peptide receptor*). El sistema N/OFQ se expresa ampliamente en el SNC y la periferia, lo que refleja su biología y farmacología igualmente diversas. Como resultado de experimentos usando ligandos del receptor NOP altamente selectivos, el sistema N/OFQ se ha implicado tanto en la actividad pro y antinociceptiva como en la modulación de los procesos de recompensa de la droga, aprendizaje, estado de ánimo, ansiedad, proceso de la tos y de parkinsonismo.

Farmacocinética de los opioides exógenos

Las propiedades de los opioides clínicamente importantes se resumen en el cuadro 31-2.

A. Absorción

La mayoría de los analgésicos opioides se absorben bien cuando se administran por vía subcutánea, intramuscular y oral. Sin embargo, debido al efecto de primer paso, la dosis oral del opioide (p. j., morfina) para provocar un efecto terapéutico puede necesitar ser mucho más alta que la dosis parenteral. Como existe una considerable variabilidad entre los pacientes en el metabolismo de primer paso de los opioides, es difícil predecir una dosis oral efectiva. Ciertos analgésicos como la codeína y la oxicodona son efectivos por vía oral porque tienen un metabolismo de primer paso reducido. Al evitar el metabolismo de primer paso, la insuflación nasal de ciertos opioides puede dar como resultado niveles terapéuticos en sangre rápidamente. Otras vías de administración de opioides incluyen mucosa oral a través de pastillas y la vía transdérmica a través de parches. Este último puede proporcionar la entrega de analgésicos potentes durante días.

B. Distribución

La absorción de opioides por varios órganos y tejidos es una función de factores fisiológicos y químicos. Aunque todos los opioides se unen a proteínas plasmáticas con afinidad variable, los fármacos abandonan rápidamente el compartimiento sanguíneo y se localizan en las concentraciones más altas en tejidos altamente perfundidos como el cerebro, los pulmones, el hígado, los riñones y el bazo. Las concentraciones de fármaco en el músculo esquelético pueden ser mucho más bajas, pero este tejido sirve como reservorio principal debido a su mayor volumen. Aunque el flujo de sangre al tejido graso es mucho más bajo que a los tejidos altamente perfundidos, la acumulación puede ser muy importante, particularmente después de la administración frecuente de altas dosis o infusión continua de opioides altamente lipófilos que se metabolizan lentamente, por ejemplo, el fentanilo.

CUADRO 31-2 Analgésicos opioides comunes

Nombre genérico	Receptor efectos[1]			Dosis aproximadamente equivalente (mg)	Oral: relación de potencia parenteral	Duración de la analgesia (horas)	Eficacia máxima
	μ	δ	κ				
Morfina[2]	+++		+	10	Bajo	4-5	Alto
Hidromorfona	+++			1.5	Bajo	4-5	Alto
Oximorfona	+++			1.5	Bajo	3-4	Alto
Metadona	+++			10[3]	Alto	4-6	Alto
Meperidina	+++			60-100	Medio	2-4	Alto
Fentanilo	+++			0.1	Bajo	1-1.5	Alto
Sufentanilo	+++	+	+	0.02	Parenteral solamente	1-1.5	Alto
Alfentanilo	+++			Titulado	Parenteral solamente	0.25-0.75	Alto
Remifentanilo	+++			Titulado[4]	Parenteral solamente	0.05[5]	Alto
LevorfaNol	+++			2-3	Alto	4-5	Alto
Codeína	±			30-60	Alto	3-4	Bajo
Hidrocodona[6]	±			5-10	Medio	4-6	Moderado
Oxicodona[2,7]	++			4.5	Medio	3-4	Mod-alto
Pentazocina	±		+	30-50	Medio	3-4	Moderado
Nalbufina	-		++	10	Parenteral solamente	3-6	Alto
Buprenorfina	±	-	-	0.3	Bajo	4-8	Alto
Butorfanol	±		+++	2	Parenteral solamente	3-4	Alto

[1] +++, ++, +: agonista fuerte; ±: agonista parcial o débil; -: antagonista.

[2] Disponible en formas de liberación sostenida, morfina (MS Contin); oxicodona (OxyCONTIN).

[3] Sin consenso: puede tener mayor potencia.

[4] Administrado como una infusión a 0.025-0.2 mcg/kg/min.

[5] La duración depende de un tiempo medio sensible al contexto de 3-4 minutos.

[6] Disponible en tabletas que contienen acetaminofeno (Norco, Vicodin, Lortab, otros).

[7] Disponible en tabletas que contienen acetaminofeno (Percocet); ácido acetilsalicílico (Percodan).

C. Metabolismo

Los opioides se convierten en gran parte a metabolitos polares (principalmente glucurónidos), que luego son excretados fácilmente por los riñones. Por ejemplo, la morfina, que contiene grupos hidroxilo libres, está conjugada principalmente con morfina-3-glucurónido (M3G, *morphine-3-glucuronide*), un compuesto con propiedades neuroexcitadoras. Los efectos neuroexcitadores de M3G no parecen estar mediados por receptores μ y están bajo estudio adicional. Por el contrario, aproximadamente 10% de la morfina se metaboliza a morfina-6-glucurónido (M6G, *morphine-6-glucuronide*), un metabolito activo con potencia analgésica de cuatro a seis veces mayor que su compuesto original. Sin embargo, estos metabolitos relativamente polares tienen una capacidad limitada para cruzar la barrera hematoencefálica y probablemente no contribuyen significativamente a los efectos normales del SNC de una dosis única de morfina. Es importante destacar que la acumulación de estos metabolitos puede producir efectos adversos inesperados en pacientes con insuficiencia renal o cuando se administran dosis excepcionalmente grandes de morfina o se administran dosis altas durante periodos prolongados. Esto puede provocar excitación del SNC inducida por M3G (convulsiones) o acción opioide prolongada y mejorada producida por M6G. La captación del SNC de M3G y, en menor medida, de M6G puede potenciarse mediante la administración conjunta de Probenecid o de fármacos que inhiben el transportador de fármaco glucoproteína P.

1. *Metabolismo hepático P450:* El metabolismo oxidativo hepático es la ruta principal de degradación de los opioides fenilpiperidina (fentanilo, meperidina, alfentanilo, sufentanilo) y finalmente, deja sólo pequeñas cantidades del compuesto original inalterado para la excreción. Sin embargo, la acumulación de un metabolito desmetilizado de meperidina, normeperidina, puede ocurrir en pacientes con función renal disminuida y en aquellos que reciben múltiples dosis altas del fármaco. En altas concentraciones, la normeperidina puede causar convulsiones. Por el contrario, no se han informado metabolitos activos de fentanilo. La isoenzima CYP3A4 P450 metaboliza el fentanilo por *N*-desalquilación en el hígado. La CYP3A4 también está presente en la mucosa del intestino delgado y contribuye al metabolismo de primer paso del fentanilo cuando se toma por vía oral.

La codeína, la oxicodona y la hidrocodona experimentan metabolismo en el hígado por la isozima CYP2D6 P450, lo que resulta en la producción de metabolitos de mayor potencia. Por ejemplo, la codeína se desmetila a morfina, que luego se conjuga. La hidrocodona se metaboliza a hidromorfona y, como la morfina, la hidromorfona se conjuga, produciendo hidromorfona-3-glucurónido (H3G, *hydromorphone-3 glucuronide*), que tiene propiedades excitatorias en el SNC. La hidromorfona no puede formar un metabolito 6-glucurónido. De manera similar, la oxicodona se metaboliza en oximorfona, que luego se conjuga para oximorfona-3-glucurónido (O3G, *oxymorphone-3-glucuronide*).

El polimorfismo genético de CYP2D6 se ha documentado y vinculado a la variación en las respuestas analgésicas y adversas observadas entre los pacientes. Por el contrario, los metabolitos de la oxicodona y la hidrocodona pueden ser de menor importancia; actualmente se cree que los compuestos originales son directamente responsables de la mayoría de sus acciones analgésicas. Sin embargo, la oxicodona y sus metabolitos pueden acumularse en condiciones de insuficiencia renal y se han asociado con acción prolongada y sedación. En el caso de la codeína, la conversión a morfina puede ser de mayor importancia porque la propia codeína tiene una afinidad relativamente baja por los receptores opioides. Como resultado, algunos pacientes (los llamados metabolizadores pobres) pueden experimentar un efecto analgésico no significativo. Por el contrario, ha habido informes de casos de una respuesta exagerada a la codeína debido a una mayor conversión metabólica a morfina (es decir, metabolizadores ultrarrápidos; véanse los capítulos 4, 5) que da como resultado una depresión respiratoria y muerte. Por esta razón, el uso de rutina de codeína, especialmente en los grupos de edad pediátrica, ahora se está eliminando en Estados Unidos.

La metadona opioide sintética se metaboliza a través de varias vías de CYP450, en parte explicando su biodisponibilidad altamente variable. La vía hepática más importante para el metabolismo es CYP2B6.

Aunque las pruebas genéticas de las vías de CYP450 no son comunes, estas pruebas están disponibles y son cada vez más baratas. Durante las próximas décadas, la medicina personalizada ayudará a los pacientes que necesitan opioides (y sus prescriptores) a comprender qué opiodes pueden no ser buenas opciones para ellos.

2. *Metabolismo de la esterasa plasmática:* Los ésteres (p. ej., heroína, remifentanilo) se hidrolizan rápidamente mediante el plasma común y las esterasas tisulares. La heroína (diacetilmorfina) se hidroliza a monoacetilmorfina y finalmente a morfina, que luego se conjuga con ácido glucurónico.

D. Excreción

Los metabolitos polares, incluidos los conjugados glucurónidos de los analgésicos opioides, se excretan principalmente en la orina. También se pueden encontrar pequeñas cantidades de medicamento sin modificar en la orina. Además, los conjugados glucurónidos se encuentran en la bilis, pero la circulación enterohepática representa sólo una pequeña porción del proceso excretor de estos metabolitos polares. En los pacientes con insuficiencia renal, los efectos de los metabolitos polares activos deben considerarse antes de la administración de opioides potentes, como la morfina o la hidromorfona, especialmente cuando se administran en dosis altas, debido al riesgo de sedación y depresión respiratoria.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

Los agonistas opioides producen analgesia uniéndose a receptores específicos acoplados a proteína G (GPCRs, *G protein-coupled receptors*) que se localizan en las regiones del cerebro y la médula espinal implicadas en la transmisión y la modulación del dolor (figura 31-1). Algunos efectos pueden estar mediados por receptores opioides en las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas.

1. *Tipos de receptores:* Como se indicó anteriormente, se han identificado tres clases principales de receptores opioides (μ, δ y κ) en varios sitios del sistema nervioso y en otros tejidos (cuadro 31-1). Cada uno de los tres receptores principales ha sido clonado. Todos son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G y muestran homologías de secuencia de aminoácidos significativas. Se han propuesto subtipos de receptores múltiples basados en criterios farmacológicos, que incluyen μ_1, μ_2; δ_1, δ_2, y κ_1, κ_2 y κ_3. Sin embargo, hasta ahora se han aislado y caracterizado los genes que codifican sólo un subtipo de cada una de las familias de receptores μ, δ y κ. Una explicación plausible es que los subtipos de receptores μ surgen de variantes de empalme alternativo de un gen común. Esta idea ha sido respaldada por la identificación de variantes de corte y empalme de receptores en ratones y humanos, y un informe reciente apunta a la asociación selectiva de una variante de corte y empalme del receptor opioide μ (MOR1D, *μ-opioid receptor splice variant*) con la inducción del picor en lugar de la supresión del dolor.

Dado que un opioide puede funcionar con diferentes potencias como anagonista, agonista parcial o antagonista en más de una clase o subtipo de receptor, no es sorprendente que estos agentes sean capaces de diversos efectos farmacológicos.

2. *Acciones celulares:* A nivel molecular, los receptores opioides forman una familia de proteínas que se acoplan físicamente a las proteínas G y a través de esta interacción afectan la canalización del canal iónico, modulan la disposición intracelular de Ca^{2+} y alteran la fosforilación de proteínas (véase el capítulo 2). Los opioides tienen dos acciones directas bien establecidas de proteína $G_{i/0}$ en las neuronas: 1) cierran los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en las terminales nerviosas presinápticas y de ese modo reducen la liberación del transmisor, y 2) abren los canales de K^+ e hiperpolarizan y así inhiben las neuronas postsinápticas. La figura 31-1 ilustra esquemáticamente estos efectos. La liberación del transmisor deprimido por la acción presináptica se ha demostrado para una gran cantidad de neurotransmisores, incluido el glutamato, el principal aminoácido excitador liberado de los terminales nerviosos nociceptivos, así como la acetilcolina, la noradrenalina, la serotonina y la sustancia P.

3. *Relación de los efectos fisiológicos con el tipo de receptor:* La mayoría de los analgésicos opioides actualmente disponibles actúan principalmente en el receptor opioide μ (cuadro 31-2). La analgesia y las propiedades euforizantes, depresivas respiratorias y de dependencia física de la morfina resultan principalmente de las acciones en los receptores μ. De hecho, el receptor μ se definió originalmente utilizando las potencias relativas para la analgesia clínica de una serie de alcaloides opioides. Sin embargo, los efectos analgésicos opioides son complejos e incluyen interacción con los receptores δ y κ. Esto es apoyado en parte por los estudios de modificaciones genéticas de eliminación de los genes μ, δ y κ en ratones. El desarrollo de agonistas selectivos del receptor μ podría ser clínicamente útil si sus perfiles de efectos secundarios (depresión respiratoria, riesgo de dependencia) fueran más favorables que los encontrados con los agonistas del receptor μ actual, como la morfina. Aunque la morfina sí actúa en los sitios receptores κ y δ, no está claro en qué medida esto contribuye a su acción analgésica. Los péptidos opioides endógenos difieren de la mayoría de los alcaloides en su afinidad por los receptores δ y κ (cuadro 31-1).

En un esfuerzo por desarrollar analgésicos opioides con una incidencia reducida de depresión respiratoria o propensión a la adicción y la dependencia, se han desarrollado compuestos que mues-

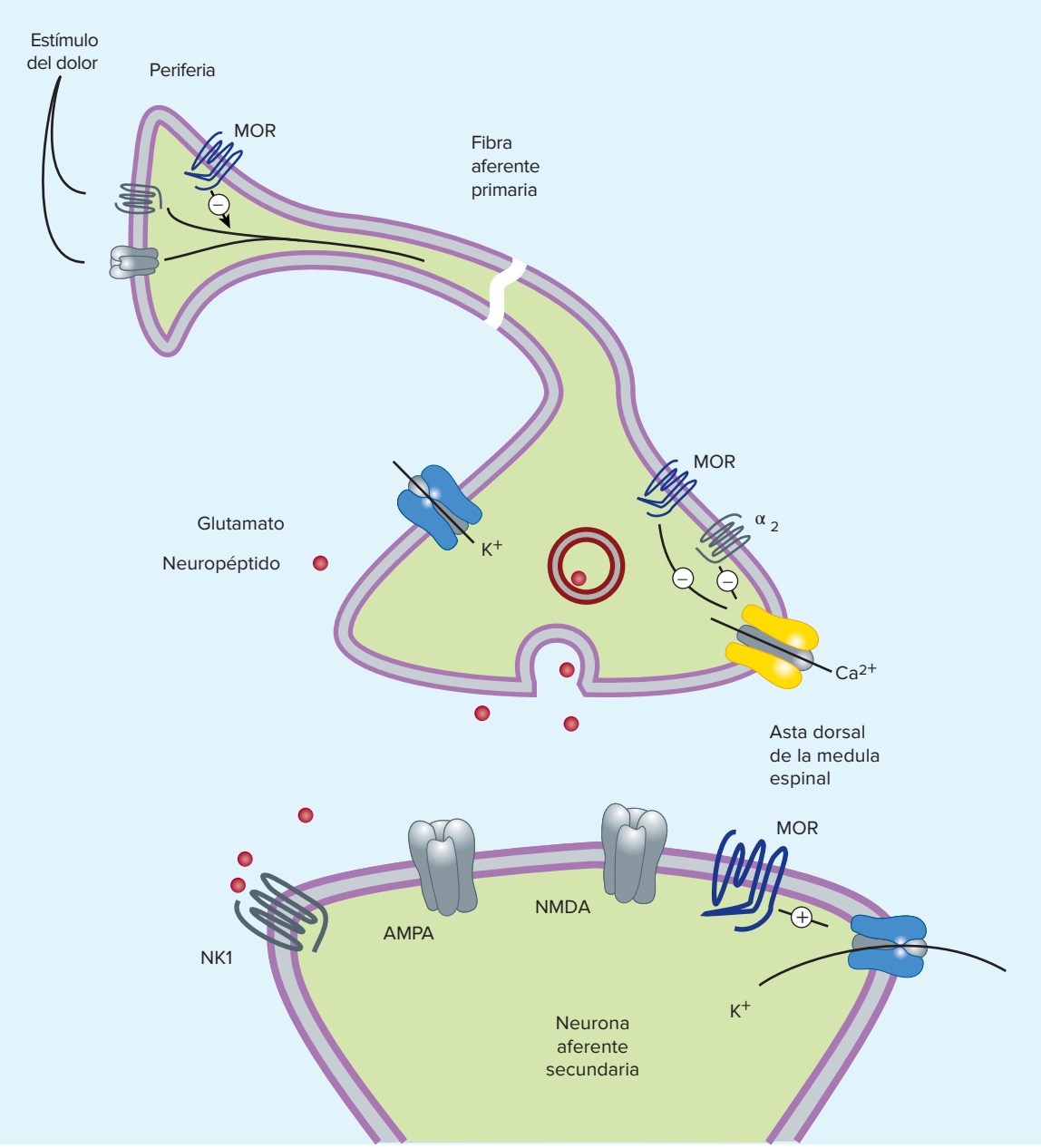


FIGURA 31-1 Mecanismos de receptores potenciales de drogas analgésicas. La neurona aferente primaria (el cuerpo celular no se muestra) se origina en la periferia y transmite señales de dolor al asta dorsal de la médula espinal, donde hace sinapsis a través de transmisores de glutamato y neuropéptido con la neurona secundaria. Los estímulos del dolor pueden atenuarse en la periferia (en condiciones inflamatorias) por los opioides que actúan en los receptores opioides μ (MOR) o bloquearse en el axón aferente mediante anestésicos locales (no mostrados). Los potenciales de acción que alcanzan el asta dorsal pueden atenuarse en la terminación presináptica por los opioides y los bloqueadores de calcio (ziconotida), por agonistas α_2 y, posiblemente, por fármacos que aumentan las concentraciones sinápticas de noradrenalina bloqueando la recaptura (tapentadol). Los opioides también inhiben la neurona postsináptica, al igual que ciertos antagonistas neuropéptidos que actúan en la taquiquinina (NK1, *tachykinin*) y otros receptores neuropéptidos.

tran preferencia por los receptores opioides κ. El butorfanol y la nalbufina han demostrado cierto éxito clínico como analgésicos, pero pueden causar reacciones disfóricas y tener una potencia limitada. Es interesante que el butorfanol también ha demostrado causar una significativa mayor gravedad de la analgesia en las mujeres que en los hombres. De hecho, las diferencias basadas en el género en la analgesia mediada por la activación del receptor μ y δ se han divulgado ampliamente.

4. *Distribución del receptor y mecanismos neurales de la analgesia:* Los sitios de unión del receptor opioide se han localizado de forma autorradiográfica con radioligandos de

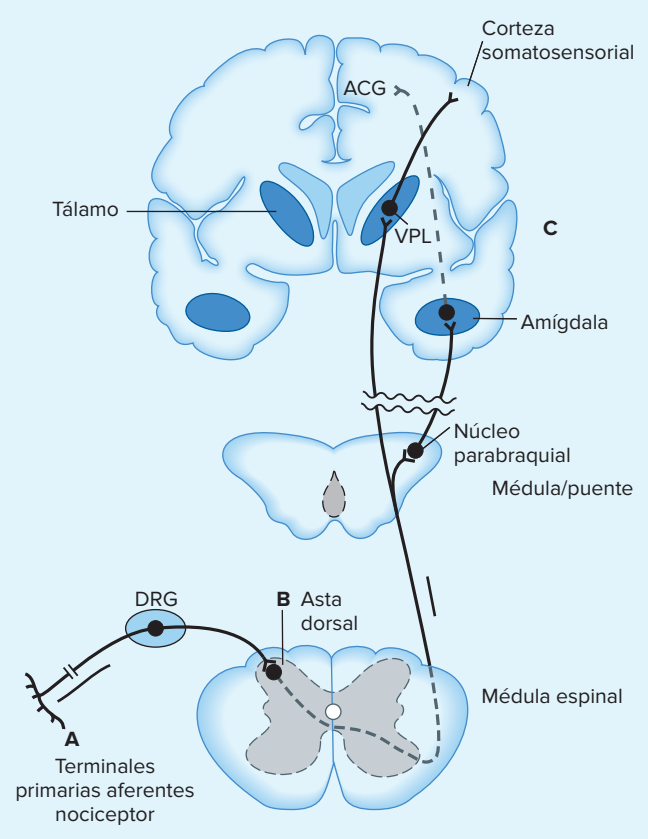


FIGURA 31-2 Sitios de acción putativos de los analgésicos opioides. Se muestran los sitios de acción sobre la vía de transmisión del dolor aferente desde la periferia a los centros superiores. **A:** acción directa de los opioides en los tejidos periféricos inflamados o dañados (consúltese la figura 31-1 para obtener detalles). **B:** La inhibición también ocurre en la médula espinal (véase la figura 31-1). **C:** posible sitio de acción en la amígdala. ACG (*anterior cingulate gyrus*): circunvolución cingulada anterior; DRG (*dorsal root ganglion*): ganglio de la raíz dorsal; VPL (*ventral posterolateral nucleus of the thalamus*): núcleo ventral posterolateral del tálamo.

alta afinidad y con anticuerpos frente a secuencias de péptidos únicas en cada subtipo de receptor. Los tres principales receptores están presentes en altas concentraciones en el asta dorsal de la médula espinal. Los receptores están presentes tanto en las neuronas de transmisión del dolor de la médula espinal como en las aferentes primarias que transmiten el mensaje de dolor a ellas (figura 31-2, sitios A y B). Aunque los agonistas opioides inhiben directamente las neuronas de transmisión del dolor en el asta dorsal, también inhiben la liberación de transmisores excitadores de los aferentes primarios. Aunque hay informes de que la heterodimerización de los receptores opioides μ y δ contribuye a la eficacia del agonista μ (p. ej., inhibición de la actividad presináptica del canal de calcio dependiente del voltaje), un estudio reciente utilizando un ratón transgénico que expresa una proteína de fusión fluorescente verde potenciada por el receptor δ (eGFP, *enhanced green fluorescent protein*), promovió una pequeña superposición del receptor μ y el receptor δ en los ganglios de la raíz dorsal. Es importante destacar que el receptor μ está asociado con el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1, *transient receptor potential cation cannel*) y péptido (sustancia P) expresando nociceptores, mientras que la expresión del receptor δ predomina en la población no peptidinérgica de nociceptores, incluidos muchos aferentes primarios con axones mielinizados. Este hallazgo es consistente con la acción de los ligandos intratecales selectivos al receptor μ y al receptor δ que bloquean el calor frente al procesamiento mecánico del dolor, respectivamente. Muy recientemente, se ha descrito una asociación del receptor δ pero no el receptor μ con aferentes mecanorreceptoras de gran diámetro. En qué medida la expresión diferencial del receptor μ y el receptor δ en los ganglios de la raíz dorsal es característica de las neuronas en todo el SNC queda por determinar.

El hecho de que los opioides ejerzan un poderoso efecto analgésico directamente sobre la médula espinal ha sido explotado clínicamente mediante la aplicación directa de agonistas opioides a la médula espinal. Esta *acción espinal* proporciona un efecto analgésico regional al tiempo que reduce la depresión respiratoria no deseada, las náuseas y los vómitos, y la sedación que puede producirse a

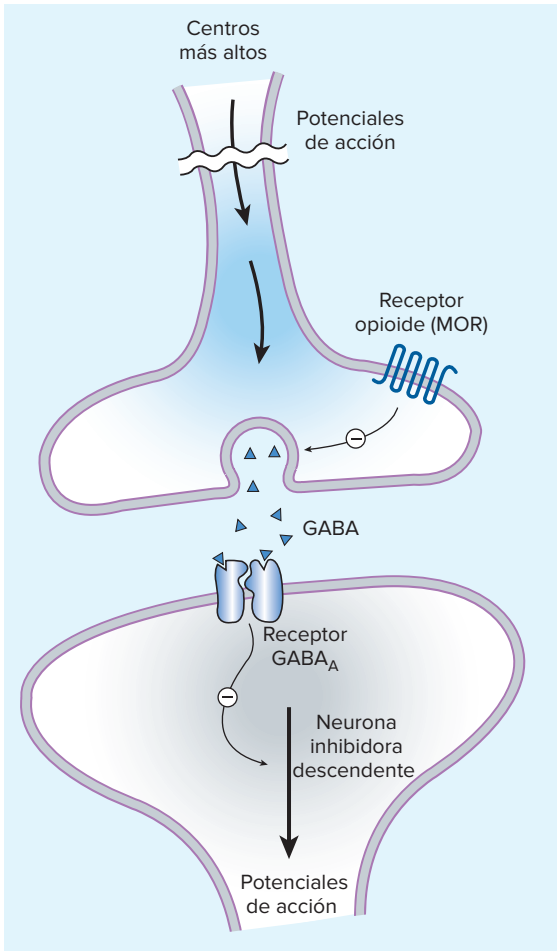


FIGURA 31-3 Circuito local del tronco del encéfalo que subyace al efecto modulador de la analgesia mediada por el receptor opioide μ (MOR) en las vías descendentes. La neurona inhibidora del dolor se activa indirectamente por los opioides (exógenos o endógenos), que inhiben una interneurona inhibidora (GABAérgica). Esto da como resultado una inhibición *mejorada* del procesamiento nociceptivo en el asta dorsal de la médula espinal (véase la figura 31-4).

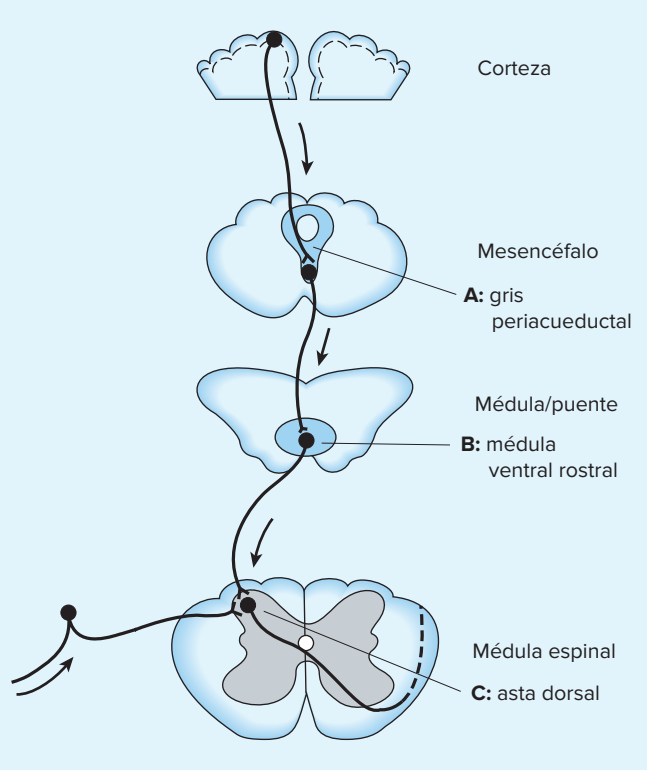


FIGURA 31-4 Acción analgésica opioide en la vía inhibidora descendente. Los sitios de acción de los opioides en las neuronas moduladoras del dolor en el cerebro medio y la médula incluyendo el área gris periacueductal del cerebro medio (**A**), la médula ventral rostral (**B**) y el *locus* cerúleo controlan indirectamente las vías de transmisión del dolor al aumentar la inhibición descendente al asta dorsal (**C**).

partir de las *acciones supraespinales* de los opioides administrados sistémicamente.

En la mayoría de los casos, los opioides se administran sistémicamente y, por tanto, actúan simultáneamente en múltiples sitios. Éstos incluyen no sólo las vías ascendentes de transmisión del dolor, comenzando con terminales sensoriales periféricos especializados que transducen estímulos dolorosos (figura 31-2), sino también vías descendentes (moduladoras) (figura 31-3). En estos sitios, como en otros, los opioides inhiben directamente a las neuronas; sin embargo, esta acción da como resultado la *activación* de neuronas inhibidoras descendentes que envían procesos a la médula espinal e inhiben las neuronas de transmisión del dolor. Se ha demostrado que esta activación es el resultado de la inhibición de las neuronas inhibidoras en varios lugares (figura 31-4). En conjunto, las interacciones en estos sitios aumentan el efecto analgésico general de los agonistas opioides.

Cuando los fármacos opioides analgésicos se administran de manera sistémica, presumiblemente actúan sobre circuitos neuronales normalmente regulados por péptidos opioides endógenos y parte de la acción analgésica de los opioides exógenos puede implicar la liberación de péptidos opioides endógenos. Por ejemplo, un agonista opioide exógeno (p. ej., morfina) puede actuar principal y directamente en el receptor μ, pero esta acción puede provocar la liberación de opioides endógenos que actúan adicionalmente en receptores δ y κ. Por tanto, incluso un ligando selectivo del receptor puede iniciar una secuencia compleja de eventos que implican múltiples sinapsis, transmisores y tipos de receptores.

Los estudios clínicos en animales y humanos demuestran que tanto los opioides endógenos como los exógenos también pueden producir analgesia en sitios *fuera* del SNC. El dolor asociado con la inflamación parece especialmente sensible a estas acciones opioides periféricas. La presencia de receptores μ funcionales en los terminales periféricos de las neuronas sensoriales apoya esta hipótesis. Además, la activación de los receptores μ periféricos da como resultado una disminución en la actividad de la neurona sensorial y la liberación del transmisor. La liberación endógena de endorfina β producida por las células inmunes dentro del tejido lesionado o inflamado representa una fuente de activación del receptor μ periférico fisiológico. La administración intraarticular de opioides, por ejemplo, después de una cirugía artroscópica de rodilla, ha demostrado beneficio clínico durante hasta 24 horas. Por esta razón, los opioides selectivos para un sitio de acción periférico pueden ser complementos útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio (véase recuadro: "Canales iónicos y nuevos objetivos analgésicos"). Dichos compuestos podrían tener el beneficio adicional de reducir los efectos no deseados, como las náuseas.

5. *Tolerancia y dependencia:* Con dosis terapéuticas frecuentemente repetidas de morfina o sus derivados, hay una pérdida gradual de eficacia; esta pérdida de efectividad se denomina tolerancia. Para reproducir la respuesta original, se debe administrar una dosis mayor. Junto con la tolerancia, se desarrolla la dependencia física. La dependencia física se define como **abstinencia** característica o **síndrome de abstinencia** cuando se suspende un medicamento o se administra un antagonista (véase también el capítulo 32).

El mecanismo de desarrollo de la tolerancia a los opioides y la dependencia física es poco conocida, pero la activación persistente de los receptores μ, como ocurre con el tratamiento del dolor crónico grave, parece desempeñar un papel principal en su inducción y mantenimiento. Los conceptos actuales se han alejado de la tolerancia impulsada por una simple regulación al alza del sistema monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Aunque este proceso está asociado a la tolerancia, no es suficiente para explicarlo. Una segunda hipótesis para el desarrollo de la tolerancia y dependencia de opioides se basa en el concepto de **reciclaje de receptores**. Normalmente, la activación de receptores μ por ligandos endógenos da como resultado la endocitosis del receptor seguido de la resensibilización y el reciclado del receptor a la membrana plasmática (véase el capítulo 2). Sin embargo, usando ratones genéticamente modificados, la investigación ahora muestra que la *falla* de la morfina para inducir endocitosis del receptor opioide μ es un componente importante de tolerancia y dependencia. En apoyo adicional de esta idea, la metadona, un agonista del receptor μ utilizado para el *tratamiento* de la dependencia y la tolerancia a los opioides, induce la endocitosis del receptor. Esto sugiere que el mantenimiento de la sensibilidad normal de los receptores μ requiere reactivación por endocitosis y reciclaje.

El concepto de **desacoplamiento de receptores** también ha ganado prominencia. Según esta hipótesis, la tolerancia es el resultado de una disfunción de las interacciones estructurales entre el receptor μ y las proteínas G, los sistemas de segundo mensajero y sus canales iónicos blanco. El desacoplamiento y reacoplamiento de la función del receptor μ probablemente esté relacionado con el reciclaje del receptor. Además, se ha demostrado que el complejo del canal iónico del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA, *N-metil-D-*

Canales iónicos y nuevos objetivos analgésicos

Incluso el dolor agudo más grave (que dura de horas a días) generalmente se puede controlar, con efectos adversos significativos pero tolerables, utilizando los analgésicos actualmente disponibles, especialmente los opioides. Sin embargo, el dolor crónico (que dura de meses a años) y especialmente el dolor que surge de causas neuropáticas no se manejan muy satisfactoriamente con los opioides. Ahora se sabe que en el dolor crónico, los receptores en las terminales nerviosas sensoriales de la periferia contribuyen a una mayor excitabilidad de estas terminaciones sensoriales (sensibilización periférica). La neurona sensorial hiperexcitable bombardea la médula espinal, lo que conduce a una mayor excitabilidad y alteraciones sinápticas en el asta dorsal (sensibilización central). Tales cambios son probablemente contribuyentes importantes a los estados de dolor crónico inflamatorio y neuropático.

En el esfuerzo por descubrir mejores fármacos analgésicos para el dolor crónico, se está prestando una atención renovada a las bases moleculares de la transducción sensorial periférica. Los canales iónicos potencialmente importantes asociados con el nociceptor aferente primario incluyen miembros de la familia potencial del receptor transitorio, notablemente el **receptor de capsaicina, TRPV1** (que se activa por múltiples estímulos nocivos, como calor, protones y productos de inflamación), así como el potencial transitorio de anquirina 1 (**TRPA1,** *receptor potential ankyrin 1*) activado por mediadores inflamatorios y receptores **P2X** (que responden a las purinas liberadas del daño tisular). Los subtipos especiales de canales de sodio dependientes de voltaje **(Nav 1.7, 1.8, 1.9)** se asocian de forma única con las neuronas nociceptivas en los ganglios de la raíz dorsal. La **lidocaína** y la **mexiletina**, que son útiles en algunos estados de dolor crónico, pueden actuar bloqueando esta clase de canales. Ciertas toxinas de ciempiés parecen inhibir selectivamente los canales Nav 1.7 y también pueden ser útiles en el tratamiento del dolor crónico. Los polimorfismos genéticos de Nav 1.7 están asociados con la ausencia o la predisposición al dolor, y puede existir un vínculo directo entre los niveles expresados de Nav 1.7 y la encefalina en los ganglios sensoriales. Debido a la importancia de sus sitios de acción periféricos, se han introducido estrategias terapéuticas que administran agentes que bloquean la transducción o transmisión del dolor periférico en forma de parches transdérmicos y bálsamos. Además, se están desarrollando productos que apuntan sistemáticamente a las funciones de los canales periféricos TRPV1, TRPA1 y sodio.

La **ziconotida**, un bloqueador de los canales de calcio de tipo-N regulados por voltaje, está aprobada para la analgesia intratecal en pacientes con dolor crónico refractario. La ziconotida es un péptido sintético relacionado con la toxina del caracol marino Ω-conotoxina, que bloquea selectivamente los canales de calcio del tipo N. La **gabapentina/pregabalina**, análogos anticonvulsivos de GABA (véase capítulo 24) que son tratamientos efectivos para el dolor neuropático (lesión nerviosa) actúan en la subunidad α2δ1 de los canales de calcio dependientes de voltaje. Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA, N-*methyl-D-aspartate*) parecen desempeñar un papel muy importante en la sensibilización central tanto a nivel espinal como supraespinal. Aunque ciertos antagonistas de NMDA han demostrado actividad analgésica (p. ej., **ketamina**), ha sido difícil encontrar agentes con un perfil aceptablemente bajo de efectos adversos o neurotoxicidad. Sin embargo, la ketamina infundida en dosis muy pequeñas mejora la analgesia y puede reducir los requerimientos de opioides en condiciones de tolerancia a los opioides, por ejemplo, después de una cirugía abdominal y espinal importante. El GABA y la acetilcolina (a través de los receptores nicotínicos) parecen controlar la liberación sináptica central de varios transmisores implicados en la nocicepción. La **nicotina** en sí misma y ciertos análogos de nicotina causan analgesia, y se está investigando su uso para la analgesia postoperatoria. Se ha demostrado que el uso de anticuerpos que se unen al factor de crecimiento nervioso (NGF, *nerve growth factor*) bloquea el dolor inflamatorio y de espalda y está a la espera de la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *US Food and Drug Administration*). Finalmente, el trabajo sobre cannabinoides y vaniloides y sus receptores sugieren que el **Δ9-tetrahidrocannabinol**, que actúa principalmente sobre los receptores cannabinoides CB_1, puede sinergizar con los analgésicos del receptor μ e interactuar con el receptor de capsaicina TRPV1 para producir analgesia en determinadas circunstancias.

A medida que mejore nuestra comprensión de la transducción del dolor periférico y central, habrá objetivos terapéuticos y estrategias adicionales disponibles. En combinación con nuestro conocimiento actual de los analgésicos opioides, está surgiendo un enfoque "multimodal" para el tratamiento del dolor. La analgesia multimodal implica la administración de múltiples agentes [p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*), gabapentinoides, inhibidores selectivos del receptor de la noradrenalina, etc.] con mecanismos de acción complementarios para proporcionar analgesia que es superior a la proporcionada por un compuesto individual. Otro beneficio de la analgesia multimodal es la reducción de los requerimientos de opioides con menos efectos adversos.

aspartato) desempeña un papel crítico en el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia. De acuerdo con esta hipótesis, los antagonistas del receptor NMDA como la ketamina pueden bloquear el desarrollo de la tolerancia. Aunque un papel en la endocitosis aún no está claramente definido, el desarrollo de nuevos antagonistas del receptor NMDA u otras estrategias para recuperar los receptores μ a sus canales iónicos objetivo proporciona la esperanza de lograr un medio clínicamente eficaz para prevenir o revertir la tolerancia al analgésico opioide.

6. ***Hiperalgesia inducida por opioides:*** Además del desarrollo de tolerancia, la administración persistente de analgésicos opioides puede *aumentar* la sensación de dolor, lo que produce un estado de hiperalgesia. Este fenómeno se puede producir con varios analgésicos opioides, que incluyen morfina, fentanilo y remifentanilo. La dinorfina espinal y la activación de los receptores de bradiquinina y NMDA han surgido como candidatos importantes para la mediación de la hiperalgesia inducida por opioides. Ésta es una razón más por la cual el uso de opioides para el dolor *crónico* es controvertido.

B. Efectos de la morfina y sus derivados sobre órganos y sistemas

Las acciones descritas a continuación para la morfina, el agonista opioide prototípico, también se pueden observar con otros agonistas opioides, agonistas parciales y aquellos con efectos de recepto-

CUADRO 31-3 Grados de tolerancia que pueden desarrollarse a algunos de los efectos de los opioides

Alto	Moderado	Mínimo o ninguno
Analgesia	Bradicardia	Miosis
Euforia, disforia		Estreñimiento
Confusión mental		Convulsiones
Sedación		
Depresión respiratoria		
Antidiuresis		
Náuseas y vómitos		
Supresión de la tos		

res mixtos. Las características de los miembros específicos de estos grupos se analizan a continuación.

1. *Efectos del sistema nervioso central:* Los principales efectos de los analgésicos opioides con afinidad por los receptores μ están en el SNC; los más importantes incluyen analgesia, euforia, sedación y depresión respiratoria. Con el uso repetido, se produce un alto grado de tolerancia a todos estos efectos (cuadro 31-3).

a. Analgesia: El dolor consiste en componentes sensoriales y afectivos (emocionales). Los analgésicos opioides son únicos ya que pueden reducir ambos aspectos de la experiencia del dolor. Por el contrario, los fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo, ibuprofeno, no tienen un efecto significativo en los aspectos emocionales del dolor.

b. Euforia: Por lo general, los pacientes o usuarios de drogas intravenosas que reciben morfina intravenosa experimentan una agradable sensación de flotación con una disminución de la ansiedad y la angustia. Sin embargo, también puede ocurrir disforia, un estado desagradable caracterizado por inquietud y malestar general.

c. *Sedación:* La somnolencia y la opacidad de la actividad mental son efectos comunes de los opioides. Hay poca o ninguna amnesia. El sueño es inducido por los opioides con mayor frecuencia en los ancianos que en los individuos jóvenes y sanos. Por lo general, el paciente puede despertarse fácilmente de este sueño. Sin embargo, la combinación de morfina con otras drogas depresoras centrales, como los sedantes hipnóticos, puede provocar un sueño muy profundo. La sedación marcada ocurre con mayor frecuencia con compuestos estrechamente relacionados con los derivados de fenantreno y con menos frecuencia con los agentes sintéticos como la meperidina y el fentanilo. En dosis analgésicas estándar, la morfina (un fenantreno) interrumpe el movimiento ocular rápido normal (REM, *normal rapid eye movement*) y los patrones de sueño no REM. Este efecto disruptivo es probablemente característico de todos los opioides. A diferencia de los humanos, varias otras especies (gatos, caballos, vacas, cerdos) pueden manifestar excitación en lugar de sedación cuando se les administran opioides. Estos efectos paradójicos son al menos parcialmente dependientes de la dosis.

d. Depresión respiratoria: Todos los analgésicos opioides pueden producir depresión respiratoria significativa al inhibir los mecanismos respiratorios del tallo cerebral. La presión parcial de dióxido de carbono (Pco_2, *partial pressure of carbon dioxide*) alveolar puede aumentar, pero el indicador más confiable de esta depresión es una respuesta deprimida a un desafío con dióxido de carbono. La depresión respiratoria está relacionada con la dosis y se ve influenciada significativamente por el grado de aporte sensorial que se produce en ese momento. Por ejemplo, es posible superar parcialmente la depresión respiratoria inducida por opioides mediante una variedad de estímulos. Cuando se alivian los estímulos muy dolorosos que han evitado la acción depresora de una gran dosis de un opioide, la depresión respiratoria puede volverse repentinamente marcada. Una disminución de pequeña a moderada en la función respiratoria, medida por la elevación de $Paco_2$, puede ser bien tolerada en el paciente sin insuficiencia respiratoria previa. Sin embargo, en individuos con aumento de la presión intracraneal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o *cor pulmonale*, esta disminución en la función respiratoria puede no ser tolerada. La depresión respiratoria inducida por opioides sigue siendo uno de los desafíos clínicos más difíciles en el tratamiento del dolor severo. Las investigaciones en curso para superar este problema se centran en la farmacología del receptor μ y las vías de señalización de la serotonina en los centros de control respiratorio del tallo cerebral.

e. Supresión de la tos: La supresión del reflejo de la tos es una acción bien reconocida de los opioides. La codeína en particular se ha usado con ventaja en personas que padecen tos patológica. Sin embargo, la supresión de la tos por los opioides puede permitir la acumulación de secreciones y, por tanto, conducir a la obstrucción de las vías respiratorias y atelectasia.

f. Miosis: Se observa constricción de las pupilas con prácticamente todos los agonistas opioides. La miosis es una acción farmacológica a la que se desarrolla poca tolerancia o ninguna, incluso en adictos altamente tolerantes (cuadro 31-3); por tanto, es valioso en el diagnóstico de sobredosis de opioides. Esta acción, que puede ser bloqueada por los antagonistas opioides, está mediada por las vías parasimpáticas, que a su vez pueden ser bloqueadas por la atropina.

g. Rigidez troncal: Varios opioides pueden intensificar el tono en los músculos grandes del tronco. Originalmente se creía que la rigidez troncal involucraba una acción de la médula espinal de estos medicamentos, pero es probable que haya una acción supraespinal. La rigidez troncal reduce el desempeño torácico y por tanto interfiere con la ventilación. El efecto es más evidente cuando se administran rápidamente por vía intravenosa altas dosis de los opioides altamente solubles en lípidos (p. ej., fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo). La rigidez troncal puede superarse mediante la administración de un antagonista opioide, que por supuesto también antagonizará la acción analgésica del opioide. La prevención de la rigidez troncal mientras se preserva la analgesia requiere el uso concomitante de agentes bloqueantes neuromusculares.

h. Náuseas y vómitos: Los analgésicos opioides pueden activar la zona desencadenante del quimiorreceptor del tronco encefálico para producir náuseas y vómitos. Como la deambulación

parece aumentar la incidencia de náuseas y vómitos, también puede haber un componente vestibular en este efecto.

i. Temperatura: La regulación homeostática de la temperatura corporal está mediada en parte por la acción de péptidos opioides endógenos en el cerebro. Por ejemplo, la administración de agonistas del receptor opioide μ, como morfina al hipotálamo anterior produce hipertermia, mientras que la administración de agonistas κ provoca hipotermia.

j. Arquitectura del sueño: Aunque no está claro el mecanismo por el cual los opioides interactúan con el ritmo circadiano, pueden disminuir el porcentaje de las etapas 3 y 4 del sueño, lo que puede provocar fatiga y otros trastornos del sueño, como trastornos de la respiración del sueño y apnea central del sueño.

2. *Efectos periféricos*

a. Sistema cardiovascular: La mayoría de los opioides no tienen efectos directos significativos sobre el corazón y, aparte de la bradicardia, no tienen efectos importantes sobre el ritmo cardiaco. La meperidina es una excepción a esta generalización porque su acción antimuscarínica puede provocar taquicardia. La presión sanguínea generalmente se mantiene bien en sujetos que reciben opioides a menos que el sistema cardiovascular esté estresado, en cuyo caso puede producirse hipotensión. Este efecto hipotensor es probablemente debido a la dilatación arterial y venosa periférica, que se ha atribuido a una serie de mecanismos que incluyen la depresión central de los mecanismos de estabilización vasomotora y la liberación de histamina. No se observa un efecto constante en el gasto cardiaco, y el electrocardiograma no se ve afectado significativamente. Sin embargo, se debe tener precaución en pacientes con volumen sanguíneo reducido, ya que los mecanismos anteriores hacen que estos pacientes sean susceptibles a la hipotensión. Los analgésicos opioides afectan la circulación cerebral mínimamente, excepto cuando la Pco_2 aumenta como consecuencia de la depresión respiratoria. El aumento de Pco_2 conduce a una vasodilatación cerebral asociada con una disminución de la resistencia vascular cerebral, un aumento del flujo sanguíneo cerebral y un aumento de la presión intracraneal.

b. Tracto gastrointestinal: El estreñimiento se ha reconocido durante mucho tiempo como un efecto de los opioides, un efecto que no disminuye con el uso continuado. Es decir, la tolerancia no se desarrolla para el estreñimiento inducido por opioides (cuadro 31-3). Los receptores opioides existen en alta densidad en el tracto gastrointestinal, y los efectos estreñidores de los opioides están mediados por una acción sobre el sistema nervioso entérico (véase el capítulo 6) y el SNC. En el estómago, la motilidad (contracción y relajación rítmica) puede disminuir, pero el tono (contracción persistente) puede aumentar, particularmente en la porción central; la secreción gástrica de ácido clorhídrico se reduce. Se incrementa el tono de reposo del intestino delgado, con espasmos periódicos, pero la amplitud de las contracciones no propulsoras disminuye marcadamente. En el intestino grueso, las ondas peristálticas de propulsión disminuyen y el tono aumenta; esto retrasa el paso de la masa fecal y permite una mayor absorción de agua, lo que conduce al estreñimiento. Las acciones del intestino grueso son la base para el uso de opioides en el tratamiento de la diarrea, y el estreñimiento es un problema importante en el uso de opioides para el control del dolor severo del cáncer. Como se describe más adelante, se ha introducido una nueva generación de agentes diseñados para bloquear o revertir el estreñimiento inducido por opioides.

c. Tracto biliar: Los opioides contraen el músculo liso biliar, lo que puede ocasionar cólico biliar. El esfínter de Oddi puede contraerse, dando como resultado reflujo de secreciones biliares y pancreáticas y niveles elevados de amilasa y lipasa en plasma.

d. Renal: La función renal está deprimida por los opioides. Se cree que en los humanos esto se debe principalmente a la disminución del flujo de plasma renal. Además, los opioides μ tienen un efecto antidiurético en los humanos. Los mecanismos pueden involucrar tanto el SNC como los sitios periféricos. Los opioides también mejoran la reabsorción de sodio tubular renal. El papel de los cambios inducidos por opioides en la liberación de hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*) es controvertido. El tono ureteral y de la vejiga aumentan con las dosis terapéuticas de los analgésicos opioides. El aumento del tono del esfínter puede precipitar la retención urinaria, especialmente en pacientes posoperatorios. Ocasionalmente, el cólico ureteral causado por un cálculo renal se empeora por el aumento en el tono ureteral inducido por opioides.

e. Útero: Los analgésicos opioides pueden prolongar el trabajo de parto. Aunque el mecanismo para esta acción no está claro, tanto los receptores opioides μ como los κ se expresan en el músculo uterino humano. El fentanilo y la meperidina (petidina) inhiben la contractilidad uterina, pero sólo a concentraciones supraclinicales; la morfina no tuvo efectos informados. Por el contrario, el agonista κ [3H]-D-ala2, L-met5-encefalinamida (DAMEA, *κ agonist [3H]-D-ala2, L-met5-enkephalinamide)* inhibe la contractilidad en las tiras musculares uterinas humanas.

f. Endocrino: Los opioides estimulan la liberación de ADH, prolactina y somatotropina, pero inhiben la liberación de la hormona luteinizante (cuadro 31-1). Estos efectos sugieren que los péptidos opioides endógenos, a través de los efectos en el hipotálamo, modulan estos sistemas. Los pacientes que reciben terapia opioide crónica pueden tener niveles bajos de testosterona, lo que resulta en disminución de la libido, la energía y el estado de ánimo. Las mujeres pueden experimentar dismenorrea o amenorrea.

g. Prurito: Los opioides, como la morfina y la codeína, producen enrojecimiento y calentamiento de la piel que a veces se acompañan de sudoración, urticaria y picazón. Aunque la liberación periférica de histamina es un factor importante, todos los opioides pueden causar prurito a través de una acción central (médula espinal y medular) en los circuitos neuronales pruritoceptivos. Cuando los opioides se administran al neuroeje por vía espinal o epidural, su utilidad puede estar limitada por el prurito intenso en los labios y el torso. La incidencia de prurito inducido por opioides a través de la vía neuroaxial es alta, se estima en 70-100%. Sin embargo, el agonista κ/antagonista parcial μ nalbufina y el agonista κ selectivo nalfurafina han demostrado ser eficaces y han sido aprobados para el tratamiento del prurito en algunos países.

h. Inmune: Los opioides modulan el sistema inmune por los efectos sobre la proliferación de linfocitos, la producción de an-

ticuerpos, la angioneogénesis y la quimiotaxis. Además, los leucocitos migran al sitio de lesión tisular y liberan péptidos opioides, que a su vez ayudan a contrarrestar el dolor inflamatorio. Sin embargo, la actividad citolítica de las células asesinas naturales y las respuestas proliferativas de los linfocitos a los mitógenos generalmente son inhibidas por los opioides, que pueden desempeñar un papel en la progresión del tumor. Aunque los mecanismos implicados son complejos, la activación de los receptores opioides centrales podría mediar un componente significativo de los cambios observados en la función inmune periférica. Estos efectos están mediados por el sistema nervioso simpático en el caso de la administración aguda y por el sistema hipotalámico-hipofisiario-adrenal en el caso de la administración prolongada de opioides.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

El manejo exitoso del dolor es una tarea desafiante que comienza con la evaluación y el intento de comprender la fuente y la magnitud del dolor. El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable con muchas capas de complejidad.

La cantidad de dolor que experimenta el paciente a menudo se mide mediante una escala numérica de dolor (NRS, *numeric rating scale*) o con menos frecuencia marcando una línea en una escala análoga visual de 100 mm [(VAS, *visual analog scale*) que se utiliza con mayor frecuencia en la investigación), así como la escala de calificación verbal (VRS, *verbal rating scale*) con descriptores de palabras que van desde sin dolor hasta dolor insoportable. En cada caso, los valores indican la magnitud del dolor como leve (1-3), moderado (4-6) o severo (7-10). Se puede usar una escala similar con niños [rostros, piernas, actividad, grito, consolabilidad (FLACC, *face, legs, activity, cry, consolability*) o escalas de Wong-Baker] y con pacientes que no pueden hablar; la escala de Wong-Baker muestra cinco caras que van desde la sonrisa (sin dolor) hasta el llanto (dolor máximo). El Cuestionario breve del dolor es una serie de preguntas sobre la gravedad del dolor. Las escalas funcionales incluyen el índice de discapacidad de Oswestry o la escala de evaluación de la discapacidad de la Organización Mundial de la Salud 2.0. Existen escalas especializadas para pacientes con condiciones específicas que incluyen artritis reumatoide y demencia. Los cuestionarios más completos, como el cuestionario de dolor de McGill, abordan las múltiples facetas del dolor, incluida la experiencia afectiva y sensorial.

Para un paciente con dolor severo, la administración de un analgésico opioide generalmente se considera una parte principal del plan de tratamiento general. Determinar la vía de administración (oral, parenteral, neuroaxial), la duración de la acción del fármaco, el efecto máximo (actividad intrínseca máxima), la duración de la terapia, el potencial de efectos adversos y la experiencia pasada del paciente con opioides, incluida su genética, historia social, y la historia familiar, todos deben abordarse. Uno de los principales errores cometidos por los médicos en este contexto es la falta de correspondencia entre la gravedad del dolor de un paciente y su analgésico. Igual de importante es el principio de que después de la entrega del plan terapéutico, su efectividad debe ser monitoreada y reevaluada y el plan debe modificarse si es necesario.

El uso de drogas opioides en situaciones agudas debe contrastarse con su uso en el manejo del dolor crónico, en el que se deben considerar una multitud de otros factores, incluido el desarrollo de la tolerancia, la dependencia y los casos más raros de desviación o uso indebido.

Uso clínico de analgésicos opioides

A. Analgesia

El dolor intenso y *constante* generalmente se alivia con analgésicos opioides que tienen una actividad intrínseca alta (véase el cuadro 31-2), mientras que el dolor agudo e intermitente no parece controlarse tan efectivamente.

El dolor asociado con el cáncer y otras enfermedades terminales debe tratarse de forma agresiva y, a menudo, requiere un enfoque multidisciplinario para un tratamiento eficaz. Tales condiciones pueden requerir el uso continuo de analgésicos opioides potentes y están asociadas con cierto grado de tolerancia y dependencia. *Sin embargo, esto no debe utilizarse como una barrera para proporcionar a los pacientes la mejor atención y calidad de vida posibles*. La Escalera de la Organización Mundial de la Salud (disponible en: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/) fue creada en 1986 para promover la conciencia del tratamiento óptimo del dolor para las personas con cáncer y ha ayudado a mejorar la atención del dolor para pacientes con cáncer en todo el mundo. La investigación en el entorno de hospicio también ha demostrado que la administración a intervalos fijos de medicación opioide (es decir, una dosis regular a una hora programada) es más efectiva para lograr el alivio del dolor que la dosificación bajo demanda. Se encuentran disponibles nuevas formas de dosificación de opioides que permiten una liberación más lenta del fármaco, por ejemplo, formas de liberación sostenida de morfina (MS Contin) y oxicodona (OxyContin). Su supuesta ventaja es un nivel de analgesia más largo y más estable. Sin embargo, hay poca evidencia para apoyar el uso a largo plazo (más de 6 meses) de opioides de liberación prolongada para controlar el dolor crónico en el paciente no oncológico. Además, los intentos de controlar el dolor crónico con opioides sólo pueden conducir a un uso y una dependencia excesiva (véase recuadro: "Educando a los prescriptores de opioides").

Si las alteraciones de la función gastrointestinal impiden el uso de morfina oral de liberación sostenida, se puede usar un sistema transdérmico de fentanilo (parche de fentanilo) durante periodos prolongados. Además, el fentanilo transmucoso bucal puede usarse para episodios cortos de dolor intercurrente (véanse "las vías de administración alternativas"). La administración de opioides fuertes por insuflación nasal también es eficaz, y las preparaciones nasales están ahora disponibles en algunos países. La aprobación de tales formulaciones en Estados Unidos está creciendo. Además, las drogas estimulantes como las anfetaminas pueden mejorar las acciones analgésicas de los opioides y, por tanto, pueden ser complementos muy útiles en el paciente con dolor crónico.

Los analgésicos opioides a menudo se usan durante el trabajo de parto obstétrico. Debido a que los opioides cruzan la barrera placentaria y llegan al feto, se debe tener cuidado para minimizar la depresión neonatal. Si ocurre, la inyección inmediata del antagonista naloxona revertirá la depresión. Los medicamentos de fenilpiperidina (p. ej., meperidina) parecen producir menos depresión, particularmente depresión respiratoria, en recién nacidos que la morfina; esto puede justificar su uso en la práctica obstétrica.

El dolor agudo y severo del cólico renal y biliar a menudo requiere un fuerte opioide agonista para un alivio adecuado. Sin embargo, el aumento inducido por el fármaco en el tono del músculo liso puede causar un *aumento* paradójico en el dolor secundario a

un espasmo aumentado. Un aumento en la dosis de opioide suele ser exitoso para proporcionar una analgesia adecuada.

B. Edema pulmonar agudo

El alivio producido por la morfina intravenosa en pacientes con disnea por edema pulmonar asociado con insuficiencia cardiaca del ventrículo izquierdo es notable. Los mecanismos propuestos incluyen reducción de la ansiedad (*percepción* de falta de aire) y reducción de la precarga cardiaca (tono venoso reducido) y poscarga (disminución de la resistencia periférica). Sin embargo, si la depresión respiratoria es un problema, la furosemida puede ser preferida para el tratamiento del edema pulmonar. Por otro lado, la morfina puede ser particularmente útil cuando se trata la isquemia miocárdica dolorosa con edema pulmonar.

C. Tos

La supresión de la tos se puede obtener a dosis más bajas que las necesarias para la analgesia. Sin embargo, en los últimos años, el uso de analgésicos opioides para aliviar la tos ha disminuido en gran medida debido a la disponibilidad de varios compuestos sintéticos efectivos que no son ni analgésicos ni adictivos. Estos agentes se discuten a continuación.

D. Diarrea

La diarrea de casi cualquier causa se puede controlar con los analgésicos opioides, pero si la diarrea está asociada con la infección, dicho uso no debe sustituir a la quimioterapia apropiada. Las preparaciones crudas de opio (p. ej., paregórico) se usaron en el pasado para controlar la diarrea, pero ahora se usan derivados sintéticos con efectos gastrointestinales más selectivos y pocos o ningún efecto sobre el SNC, por ejemplo, difenoxilato o loperamida. Varias preparaciones están disponibles específicamente para este propósito (véase capítulo 62).

E. Escalofrío

Aunque todos los agonistas opioides tienen cierta propensión a reducir los escalofríos, se informa que la meperidina tiene las propiedades antitemblores más pronunciadas. La meperidina aparentemente bloquea los escalofríos principalmente a través de una acción sobre los subtipos del receptor adrenérgico α_2.

F. Aplicaciones en anestesia

Los opioides se usan con frecuencia como fármacos premedicantes antes de la anestesia y la cirugía debido a sus propiedades sedantes, ansiolíticas y analgésicas. También se usan intraoperatoriamente como parte de la inducción, el mantenimiento y la preparación para la analgesia posoperatoria. Los opioides se usan con mayor frecuencia en la cirugía cardiovascular y otros tipos de cirugía de alto riesgo en los que el objetivo principal es minimizar la depresión cardiovascular. En tales situaciones, se debe proporcionar asistencia respiratoria mecánica.

Debido a su acción directa sobre las neuronas del asta dorsal superficial de la columna vertebral, los opioides también pueden usarse como analgésicos regionales, por la administración en los espacios epidural o subaracnoideo de la columna vertebral. Varios estudios han demostrado que se puede lograr una analgesia duradera con efectos adversos mínimos mediante la administración epidural de 3-5 mg de morfina, seguida de una infusión lenta a través de un catéter colocado en el espacio epidural. Inicialmente se supuso que la aplicación epidural de opioides podría producir selectivamente analgesia sin deterioro de las funciones motoras, autonómicas o sensoriales distintas del dolor. Sin embargo, la depresión respiratoria puede ocurrir después de que la droga se inyecta en el espacio epidural y puede requerir la reversión con naloxona. Los efectos como el prurito, las náuseas y los vómitos son comunes después de la administración epidural y subaracnoidea de opioides y también pueden revertirse con la naloxona. El uso de opioide intratecal y epidural es una práctica común para la analgesia posoperatoria y puede reducir la cantidad de opioides sistémicos, lo que reduce otros efectos secundarios relacionados con los opioides, como la sedación o el estreñimiento. En casos raros, los especialistas en control del dolor crónico pueden optar por implantar quirúrgicamente una bomba de infusión programable conectada a un catéter espinal para la infusión continua de opioides u otros compuestos analgésicos en el tratamiento del dolor crónico o del cáncer.

G. Vías alternativas de administración

La **analgesia controlada por el paciente** (PCA, *patient-controlled analgesia*) se usa ampliamente para el tratamiento del dolor irruptivo. Con PCA, el paciente controla un dispositivo de infusión parenteral (generalmente intravenoso) presionando un botón para administrar una dosis preprogramada del analgésico opioide deseado, llamada **dosis de demanda**. Un **intervalo de bloqueo** programable impide la administración de otra dosis durante un periodo de tiempo determinado. Además, las bombas se pueden programar con una **infusión continua o basal** (que generalmente se debe evitar debido a problemas de seguridad) y la **dosis de bloqueo de 1 o 4 horas** (la cantidad máxima de fármaco que se puede administrar en ese periodo). Las afirmaciones de una mejor satisfacción del paciente están respaldadas por ensayos clínicos bien diseñados, lo que hace que este enfoque sea muy útil en el control del dolor posoperatorio. Sin embargo, el personal de atención médica debe estar muy familiarizado con el uso de PCA para evitar una sobredosis secundaria a un uso incorrecto o una programación incorrecta. Existe un riesgo demostrado de depresión e hipoxia respiratoria asociada a PCA que requiere un control cuidadoso de los signos vitales y el nivel de sedación, y la provisión de oxígeno suplementario. La oximetría de pulso continua también se recomienda para pacientes que reciben opioides administrados por PCA; éste no es un método a prueba de fallas para la detección temprana de la hipoventilación o la apnea, sino que sirve como una red de seguridad

CUADRO 31-4 Efectos adversos de los analgésicos opioides

Efectos adversos con uso agudo	Efectos adversos con uso crónico
Depresión respiratoria	Hipogonadismo
Náuseas/vómitos	Inmunosupresión
Prurito	Aumento de la alimentación
Urticaria	Aumento de la secreción de la hormona del crecimiento
Estreñimiento	Efectos de abstinencia
Retención urinaria	Tolerancia, dependencia
Delirio	Abuso, adicción
Sedación	Hiperalgesia
Mioclono	Deterioro al conducir
Convulsiones	

para un evento adverso no reconocido. El monitoreo de la ventilación es ideal, pero a menudo es inadecuada. El riesgo de sedación aumenta si se prescriben fármacos con propiedades sedantes, como benzodiacepinas y ciertos tipos de antieméticos.

Se han usado **supositorios rectales** de morfina e hidromorfona cuando las vías oral y parenteral son indeseables. El **parche de fentanilo transdérmico** proporciona niveles de fármaco estables en sangre y un mejor control del dolor, evitando la necesidad de inyecciones parenterales repetidas. El fentanilo es el opioide más exitoso en la aplicación transdérmica y está indicado para el tratamiento del dolor persistente e incesante. Debido a la complicación de la depresión respiratoria inducida por fentanilo, la FDA recomienda que se reserve la introducción de un parche de fentanilo transdérmico (25 mcg/h) para pacientes con un requisito establecido de morfina oral de al menos 60 mg/d durante una semana o más. Se debe tener extrema precaución en cualquier paciente que inicie la terapia o que experimente un aumento de la dosis debido a que los efectos pico pueden no realizarse hasta 24-48 horas después de la aplicación del parche. El parche de buprenorfina (Bu-Trans) es un ejemplo del suministro transdérmico de un agonista-antagonista mixto para el tratamiento del dolor crónico, además del mantenimiento de los opioides o la desintoxicación. La vía **intranasal** evita las inyecciones repetidas de medicamentos parenterales y el metabolismo de primer paso de los medicamentos administrados por vía oral. El butorfanol es el único opioide actualmente disponible en Estados Unidos en una formulación nasal, pero se esperan más. Otra alternativa a la administración parenteral es la vía, transmucoso bucal que usa una pastilla de citrato de fentanilo o una "piruleta" montada en una vara.

Toxicidad y efectos no deseados

Los efectos tóxicos directos de los analgésicos opioides que son extensiones de sus acciones farmacológicas agudas incluyen depresión respiratoria, náuseas, vómitos y estreñimiento (cuadro 31-4). Se debe considerar la tolerancia, la dependencia, el diagnóstico y el tratamiento de la sobredosis y las contraindicaciones.

A. Tolerancia y dependencia

La dependencia de drogas del tipo opioide está marcada por un síndrome de abstinencia o abstinencia relativamente específica. Del mismo modo que existen diferencias farmacológicas entre los distintos opioides, también existen diferencias en la dependencia psicológica y la gravedad de los efectos de abstinencia. Por ejemplo, la retirada de la dependencia de un agonista fuerte se asocia con signos y síntomas de abstinencia más graves que la abstinencia de un agonista leve o moderado. La administración de un *antagonista* opioide a una persona dependiente de opioide es seguida por síntomas de abstinencia breves pero graves (véase "la retirada precipitada por antagonista", más adelante). El potencial de dependencia física y psicológica de los opioides agonistas-antagonistas parciales parece ser menor que el de los fármacos agonistas fuertes.

1. *Tolerancia a los opioides:* La tolerancia a los opioides es el fenómeno por el cual las dosis repetidas de opioides tienen un efecto analgésico decreciente. Clínicamente, se ha descrito como un incremento en los requerimientos de la dosis de opioides para lograr la analgesia observada al inicio de la administración de opioides. Aunque el desarrollo de tolerancia comienza con la primera dosis de un opioide, la tolerancia puede no manifestarse clínicamente hasta después de 2-3 semanas de exposición frecuente a dosis terapéuticas normales. Sin embargo, el uso en el perioperatorio y cuidados críticos de los analgésicos opioides ultrapotentes, como el remifentanilo, ha demostrado inducir la tolerancia a los opioides en cuestión de horas. La tolerancia se desarrolla más fácilmente cuando se administran dosis grandes a intervalos cortos y se minimiza administrando pequeñas cantidades de medicamento con intervalos más largos entre las dosis.

Se puede desarrollar un alto grado de tolerancia a los efectos analgésicos, sedantes y depresores respiratorios de los agonistas opioides (cuadro 31-3). Es posible producir paro respiratorio en una persona no tolerante con una dosis de 60 mg de morfina. Sin embargo, en un paciente dependiente de opioides o que requiera una administración de opioides en aumento para controlar el dolor del cáncer intratable, las dosis como 2 000 mg de morfina tomadas durante un periodo de 2 o 3 horas pueden no producir depresión respiratoria significativa. La tolerancia también se desarrolla a los efectos antidiurético, emético e hipotensor, pero no a las acciones mióticas, convulsivas y el estreñimiento. Después de la interrupción de los opioides, la pérdida de tolerancia a los efectos sedantes y respiratorios de los opioides es variable y difícil de predecir. Sin embargo, la tolerancia a los efectos eméticos puede persistir durante varios meses después de la retirada del medicamento. Por tanto, la tolerancia a los opioides difiere según el efecto, el fármaco, el tiempo y el individuo (factores genéticos- epigenéticos).

La tolerancia también se desarrolla a los analgésicos con efectos de receptores mixtos, pero en menor medida que a los agonistas. Los efectos adversos como alucinaciones, sedación, hipotermia y depresión respiratoria se reducen después de la administración repetida de los fármacos de receptores mixtos. Sin embargo, la tolerancia a los últimos agentes generalmente no incluye la tolerancia cruzada a los opioides agonistas. También es importante observar que la tolerancia no se desarrolla a las acciones antagonistas de los agentes mezclados o a los de los antagonistas puros.

La tolerancia cruzada es una característica extremadamente importante de los opioides, es decir, los pacientes tolerantes a la morfina a menudo muestran una reducción en la respuesta analgésica a otros opioides agonistas. Esto es particularmente cierto para aquellos agentes con actividad agonista del receptor μ principalmente. La morfina y sus congéneres exhiben tolerancia cruzada no sólo con respecto a sus acciones analgésicas, sino también a sus efectos euforizantes, sedantes y respiratorios. Sin embargo, la tolerancia cruzada existente entre los agonistas del receptor μ puede ser a menudo parcial o incompleta. Esta observación clínica ha llevado al concepto de "rotación de opioides", que se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento del dolor por cáncer. Un paciente que experimenta una eficacia decreciente de un régimen analgésico opioide se "rota" a un analgésico opioide diferente (p. ej., morfina a hidromorfona, hidromorfona a metadona) y normalmente experimenta una analgesia significativamente mejorada a una dosis equivalente global reducida. Otro enfoque es recuperar la función del receptor opioide como se describió previamente mediante el uso de agentes adyuvantes no opioides. Los antagonistas de los receptores NMDA (p. ej., **ketamina**) se han mostrado prometedores para prevenir o revertir la tolerancia inducida por opioides en animales y en humanos. El uso de ketamina está aumentando porque los estudios bien controlados han demostrado eficacia clínica para reducir el dolor posoperatorio y los requerimientos de opioides en pacientes tolerantes a opioides. Los agentes que mejoran de manera independiente el reciclado del receptor μ también pueden ser prometedores para mejorar la analgesia en el paciente tolerante a opioides.

2. *Dependencia:* El desarrollo de la dependencia física es un acompañamiento invariable de la tolerancia a la administración repetida de un opioide del tipo μ. Si no se continúa administrando el medicamento se produce un síndrome característico de abstinencia o abstinencia que refleja un rebote exagerado de los efectos farmacológicos agudos del opioide.

Los signos y síntomas de abstinencia incluyen rinorrea, lagrimeo, bostezos, escalofríos, piel de gallina (piloerección), hiperventilación, hipertermia, midriasis, dolores musculares, vómitos, diarrea, ansiedad y hostilidad. El número y la intensidad de los signos y síntomas dependen en gran medida del grado de dependencia física que se haya desarrollado. La administración de un opioide en este momento suprime los signos y síntomas de abstinencia casi de inmediato.

El momento del inicio, la intensidad y la duración del síndrome de abstinencia dependen del fármaco utilizado anteriormente y puede estar relacionado con su semivida biológica. Con morfina o heroína, los signos de abstinencia generalmente comienzan dentro de las 6-10 horas posteriores a la última dosis. Los efectos máximos se observan a las 36-48 horas, después de lo cual la mayoría de los signos y síntomas disminuyen gradualmente. A los 5 días, la mayoría de los efectos han desaparecido, pero algunos pueden persistir durante meses. En el caso de la meperidina, el síndrome de abstinencia desaparece en gran medida en 24 horas, mientras que con metadona se requieren varios días para alcanzar el pico del síndrome de abstinencia y puede durar hasta 2 semanas. El descenso más lento de los efectos de la metadona se asocia con un síndrome inmediato menos intenso, y ésta es la base para su uso en la desintoxicación de adictos a la heroína. Sin embargo, a pesar de la pérdida de la dependencia física del opioide, puede persistir el deseo por él. Además de la metadona, la buprenorfina y la agonista α_2 clonidina son tratamientos aprobados por la FDA para la desintoxicación de analgésicos opioides (véase capítulo 32).

Se puede inducir un síndrome de **abstinencia** transitoria, explosiva, retirada **precipitada** por **antagonista**, en un sujeto físicamente dependiente de opioides mediante la administración de naloxona u otro antagonista. Dentro de los 3 minutos posteriores a la inyección del antagonista, aparecen signos y síntomas similares a los observados después de la interrupción brusca, alcanzando un máximo en 10-20 minutos y disminuyendo en gran medida después de 1 hora. Incluso en el caso de la metadona, cuya suspensión da como resultado un síndrome de abstinencia relativamente leve, el síndrome de abstinencia precipitado por antagonistas puede ser muy grave.

En el caso de agentes con efectos mixtos, los signos y síntomas de abstinencia se pueden inducir después de administración repetida seguida de interrupción brusca de pentazocina, ciclazocina o nalorfina, pero el síndrome parece ser algo diferente del producido por la morfina y otros agonistas. Se han observado ansiedad, pérdida de apetito y peso corporal, taquicardia, escalofríos, aumento de la temperatura corporal y calambres abdominales.

3. *Adicción:* Tal como lo define la Sociedad Americana de Medicina de Adicciones, la adicción es una enfermedad primaria y crónica de recompensa cerebral, motivación, memoria y circuitos relacionados. La disfunción en estos circuitos conduce a manifestaciones biológicas, psicológicas y sociales características. Esto se refleja en la búsqueda patológica de recompensa y alivio del individuo a través del uso de sustancias y otros comportamientos. La adicción se caracteriza por la incapacidad de abstenerse consistentemente, el deterioro en el control del comportamiento, el ansia, el reconocimiento disminuido de problemas significativos con las conductas y las relaciones interpersonales, y una respuesta emocional disfuncional (véase el capítulo 32).

El riesgo de inducir dependencia y, potencialmente, adicción es claramente una consideración importante en el uso terapéutico de los fármacos opioides. *A pesar de ese riesgo, bajo ninguna circunstancia se debe retener el alivio adecuado del dolor simplemente porque un opioide exhibe un potencial de uso indebido o porque los controles legislativos complican el proceso de prescripción de sustancias controladas*. Además, el médico puede observar ciertos principios para minimizar los problemas presentados por la tolerancia y la dependencia al usar analgésicos opioides:

- Establecer objetivos terapéuticos antes de comenzar la terapia con opioides. Esto tiende a limitar el potencial de dependencia física. El paciente y su familia deben ser incluidos en este proceso.
- Una vez que se establece una dosis efectiva, intente limitar la dosis a este nivel. Este objetivo se ve facilitado por el uso de un contrato de tratamiento por escrito que prohíbe específicamente los reabastecimientos tempranos y tener múltiples médicos que prescriben.
- Considere usar analgésicos no opioides siempre que sea posible. Especialmente en el tratamiento crónico, considere el uso de otros tipos de analgésicos o compuestos que muestren síntomas de abstinencia menos pronunciados en la interrupción.
- Evalúe con frecuencia la terapia analgésica continua y la necesidad del paciente de opioides.
- Discuta los derechos, responsabilidades y roles de los pacientes y proveedores con respecto a las sustancias controladas. Si hay dudas sobre la seguridad del paciente, es posible que sea necesario tomar decisiones difíciles.

B. Diagnóstico y tratamiento de la sobredosis de opioides

La inyección intravenosa de naloxona revierte drásticamente el coma debido a la sobredosis de opioides, pero no debido a otros depresores del SNC. El uso del antagonista no debe, por supuesto, retrasar la institución de otras medidas terapéuticas, especialmente el soporte respiratorio. (Véase también "los antagonistas de los opioides", a continuación, y el capítulo 58.) La creciente epidemia del

CUADRO 31-5 Interacciones con medicamentos opioides

Grupo de medicamentos	Interacción con opioides
Hipnóticos sedantes	Aumento de la depresión del sistema nervioso central, particularmente depresión respiratoria.
Agentes antipsicóticos	Aumento de la sedación. Efectos variables en la depresión respiratoria. Acentuación de los efectos cardiovasculares (acciones antimuscarínicas y bloqueantes α).
Inhibidores de la monoamino oxidasa	Contraindicación relativa a todos los analgésicos opioides debido a la alta incidencia de coma hiperpiréxico; también se ha reportado la hipertensión.

uso de opioides recetados y las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con los opioides ha ido acompañada de un aumento aún mayor de las muertes relacionadas con la heroína en Estados Unidos de 2010 a 2014. Por esta razón, se está prestando atención a la naloxona por vía intramuscular y las vías intranasales están ampliamente disponibles, incluso como formulaciones de venta libre.

C. Contraindicaciones y precauciones en terapia

1. *Uso de agonistas puros con agonistas parciales débiles:* Cuando se administra un agonista parcial débil como la pentazocina a un paciente que también está recibiendo un agonista completo (p. ej., morfina), existe el riesgo de disminuir la analgesia o incluso inducir un estado de abstinencia; por tanto, se debe evitar combinar un agonista completo con opioides agonistas parciales.

2. *Uso en pacientes con lesiones en la cabeza:* La retención de dióxido de carbono causada por depresión respiratoria produce una vasodilatación cerebral. En pacientes con presión intracraneal elevada, esto puede conducir a alteraciones letales en la función cerebral.

3. *Uso durante el embarazo:* En las mujeres embarazadas que usan opioides crónicamente, el feto puede llegar a ser físicamente dependiente en el útero y manifestar síntomas de abstinencia en el periodo posparto temprano. Una dosis diaria de tan sólo 6 mg de heroína (o equivalente) tomada por la madre puede provocar un síndrome de abstinencia leve en el bebé, y el doble puede provocar signos y síntomas graves, como irritabilidad, llanto agudo, diarrea o incluso convulsiones. El reconocimiento del problema es ayudado por una cuidadosa historia y examen físico. Cuando los síntomas de abstinencia se consideran relativamente leves, el tratamiento se dirige al control de estos síntomas utilizando medicamentos como el diazepam; con un retiro más severo, se usa tintura alcanforada de opio (paregórico, 0.4 mg de morfina/mL) en una dosis oral de 0.12-0.24 mL/kg. Las dosis orales de metadona (0.1-0.5 mg/kg) también se han utilizado.

4. *Uso en pacientes con función pulmonar deteriorada:* En pacientes con reserva respiratoria límite, las propiedades depresoras de los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia respiratoria aguda.

5. *Uso en pacientes con insuficiencia hepática o función renal:* Debido a que la morfina y sus congéneres se metabolizan principalmente en el hígado, se puede cuestionar su uso en pacientes en coma prehepático. La semivida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal y la morfina y su metabolito glucurónido activo pueden acumularse; la dosificación a menudo se puede reducir en tales pacientes.

6. *Uso en pacientes con enfermedad endocrina:* Los pacientes con insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) y aquellos con hipotiroidismo (mixedema) pueden tener respuestas prolongadas y exageradas a los opioides.

Interacciones medicamentosas

Debido a que los pacientes gravemente enfermos u hospitalizados pueden requerir una gran cantidad de medicamentos, siempre existe la posibilidad de interacciones medicamentosas cuando se administran los analgésicos opioides. El cuadro 31-5 enumera algunas de estas interacciones farmacológicas y las razones por las que no se combinan las drogas mencionadas con los opioides.

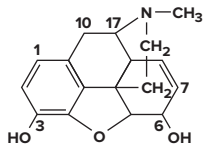
AGENTES ESPECÍFICOS

La siguiente sección describe los analgésicos opioides más importantes y ampliamente utilizados, junto con características peculiares de agentes específicos. Los datos sobre las dosis aproximadamente equivalentes a 10 mg de morfina intramuscular, la eficacia oral frente a la eficacia parenteral, la duración de la analgesia y la actividad intrínseca (eficacia máxima) se presentan en el cuadro 31-2.

AGONISTAS FUERTES

Fenantrenos

La **morfina**, la **hidromorfona** y la **oximorfona** son fuertes agonistas útiles en el tratamiento del dolor intenso. Estos agentes prototípicos se han descrito en detalle anteriormente.

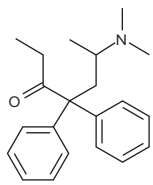


Morfina

La **heroína** (diamorfina, diacetilmorfina) es potente y de acción rápida, pero su uso está prohibido en Estados Unidos y Canadá. En los últimos años, ha habido una agitación considerable para revivir su uso. Sin embargo, los estudios doble ciego no han respaldado la afirmación de que la heroína es más eficaz que la morfina para aliviar el dolor crónico grave, al menos cuando se administra por vía intramuscular.

Fenilheptilaminas

La **metadona** ha experimentado un renacimiento dramático como un analgésico potente y clínicamente útil. Se puede administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea, espinal y rectal. Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal, y su biodisponibilidad supera con creces la de la morfina oral.



Metadona

La metadona no sólo es un potente agonista de los receptores μ, sino que su mezcla racémica de isómeros de D y L-metadona también puede bloquear tanto a los receptores de NMDA como a los transportadores de recaptura monoaminérgica. Estas propiedades del receptor no opioide pueden ayudar a explicar su capacidad para aliviar el dolor difícil de tratar (dolor neuropático, cáncer), especialmente cuando un ensayo previo de morfina ha fallado. En este sentido, cuando la tolerancia analgésica o los efectos secundarios intolerables se han desarrollado con el uso de dosis crecientes de morfina o hidromorfona, la "rotación de opioides" a la metadona ha proporcionado una analgesia superior al 10-20% de la dosis dia-

ria equivalente de morfina. En contraste con su uso en la supresión de los síntomas de la abstinencia de opioides, el uso de metadona como analgésico generalmente requiere administración a intervalos de no más de 8 horas. Sin embargo, dada la farmacocinética altamente variable de la metadona y su larga semivida (25-52 horas), la administración inicial debe controlarse de cerca para evitar efectos adversos potencialmente dañinos, especialmente la depresión respiratoria. Debido a que la metadona se metaboliza por las isoformas CYP2B6 y CYP3A4 en el hígado, la inhibición de su ruta metabólica o disfunción hepática también se ha asociado con los efectos de la sobredosis, incluida la depresión respiratoria o, más raramente, arritmias cardiacas basadas en QT prolongados.

La metadona se usa ampliamente en el tratamiento del mal uso de opioides. La tolerancia y la dependencia física se desarrollan más lentamente con la metadona que con la morfina. Los signos y síntomas de abstinencia que aparecen después de la interrupción brusca de la metadona son más leves, aunque más prolongados, que los de la morfina. Estas propiedades hacen que la metadona sea un fármaco útil para la desintoxicación y para el mantenimiento del adicto a la heroína con recaída crónica.

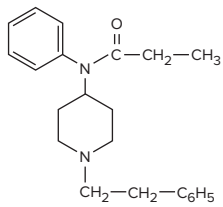
Para la desintoxicación de un adicto dependiente de la heroína, se administran dosis bajas de metadona (5-10 mg por vía oral) dos o tres veces al día durante 2 o 3 días. Al descontinuar la metadona, la mayoría de los adictos experimentan un síndrome de abstinencia leve pero tolerable.

Para la terapia de mantenimiento del reincidente opioide, se puede producir deliberadamente tolerancia a 50-100 mg/d de metadona oral; en este estado, el adicto experimenta tolerancia cruzada a la heroína, lo que impide la mayoría de los efectos de refuerzo de la adicción a la heroína. Una de las razones de los programas de mantenimiento es que el bloqueo del refuerzo obtenido del uso indebido de opioides ilícitos elimina el impulso para obtenerlos, lo que reduce la actividad delictiva y hace que el adicto sea más receptivo a la terapia psiquiátrica y de rehabilitación. La base farmacológica para el uso de la metadona en los programas de mantenimiento es sólida y la base sociológica es racional, pero algunos programas de metadona fallan porque el manejo no farmacológico es inadecuado.

La administración concurrente de metadona a los adictos a la heroína que se sabe que son reincidentes ha sido cuestionada debido al mayor riesgo de muerte secundaria a un paro respiratorio por sobredosis. Como el número de pacientes prescriptos con metadona para el dolor persistente ha aumentado, también tiene la incidencia de sobredosis accidental y complicaciones relacionadas con la depresión respiratoria. La variabilidad en el metabolismo de la metadona, la unión a proteínas, la distribución y la conversión de la dosis de opioides no lineales desempeñan un papel en los eventos adversos. Se ha encontrado que la buprenorfina, un agonista parcial de los receptores μ con propiedades de acción prolongada, es efectiva en los programas de desintoxicación y mantenimiento de los opioides y, presumiblemente, se asocia con un menor riesgo de tales muertes por sobredosis.

Fenilpiperidinas

El **fentanilo** es uno de los agentes más ampliamente utilizados en la familia de los opioides sintéticos. El subgrupo de fentanilo ahora incluye **sufentanilo**, **alfentanilo** y **remifentanilo** además del compuesto original, fentanilo. Un análogo extremadamente potente, **carfentanilo**, se usa en medicina veterinaria para sedar mamíferos grandes, por ejemplo, elefantes. La adulteración de heroína callejera con carfentanilo ha sido responsable de muchas muertes en humanos.



Fentanilo

Estos opioides difieren principalmente en su potencia y biodisposición. El sufentanilo es de cinco a siete veces más potente que el fentanilo. El alfentanilo es considerablemente menos potente que el fentanilo, pero actúa más rápidamente y tiene una duración de acción marcadamente más corta. El remifentanilo es metabolizado muy rápidamente por la sangre y las esterasas tisulares inespecíficas, lo que hace que sus semividas farmacocinéticas y farmacodinámicas sean extremadamente cortas. Tales propiedades son útiles cuando estos compuestos se utilizan en la práctica de la anestesia. Aunque el fentanilo es ahora el analgésico predominante en la clase de la fenilpiperidina, se sigue usando **meperidina**. Este opioide más viejo tiene importantes efectos antimuscarínicos, lo que puede ser una contraindicación si la taquicardia es un problema. También se informa que la meperidina tiene una acción inotrópica negativa en el corazón. Además, tiene el potencial de producir convulsiones secundarias a la acumulación de su metabolito, normeperidina, en pacientes que reciben dosis altas o con insuficiencia renal concurrente. Dado este perfil indeseable, el uso de meperidina como analgésico de primera línea es cada vez más raro.

Morfinanos

El **levorfanol** es un analgésico opioide sintético que se parece mucho a la morfina y que tiene acciones agonistas opiáceas μ, δ y κ, inhibición de la recaptura de serotonina-noradrenalina y propiedades antagogénicas del receptor NMDA.

AGONISTAS LEVE A MODERADOS

Fenantrenos

La **codeína**, la **dihidrocodeína** y la **hidrocodona** tienen una menor afinidad de unión a los receptores opioides μ que la morfina y a menudo tienen efectos adversos que limitan la dosis máxima tolerada cuando se intenta lograr una analgesia comparable a la de la morfina.

La **oxicodona** es más potente y se receta sola en dosis más altas como formas de liberación inmediata o de liberación controlada para el tratamiento del dolor moderado a intenso. Las combinaciones de hidrocodona u oxicodona con acetaminofeno son las formulaciones predominantes de analgésicos administrados por vía oral en Estados Unidos para el tratamiento del dolor leve a moderado. Sin embargo, ha habido un gran aumento en el uso de oxicodona de liberación controlada en el rango de dosis más alto. Una formulación intravenosa de oxicodona está disponible fuera de Estados Unidos.

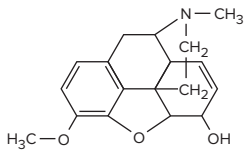
Dado que cada tableta de oxicodona de liberación controlada contiene una gran cantidad de oxicodona para permitir una acción prolongada, aquellos que intentan abusar de la formulación anterior han extraído tabletas trituradas e inyectadas altas dosis, lo que resulta en un uso incorrecto y una posible sobredosis mortal. En 2010, la FDA aprobó una nueva formulación de la forma de oxicodona de liberación controlada que, según los informes, evita que las tabletas

Educar a los prescriptores opioides

El tratamiento del dolor es un problema clínico-farmacológico difícil, y los prescriptores de opioides han sido atrapados entre una serie de fuerzas competidoras en su intento de aliviar el sufrimiento. Estas fuerzas incluyen la evolución de los datos sobre los efectos opioides, las reglamentaciones, la publicidad y la posible interpretación errónea de las recomendaciones y directrices. Junto con el mal uso y la desviación de opioides, ha surgido una "epidemia de opioides" en varios países. En 2014, en Estados Unidos registraron la tasa de mortalidad más alta relacionada con los opioides (más de 9/100 000) desde que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) comenzaron a rastrear estos datos. Estas estadísticas han llevado a la FDA a formular planes para que los fabricantes de opioides brinden capacitación a todos los prescriptores de opioides y al CDC para crear las primeras pautas de prescripción de opioides para quienes prescriben y que atienden a pacientes con dolor crónico. La FDA ha instituido programas de capacitación como el programa de estrategia de evaluación y mitigación de fentanilo de liberación inmediata transmucosal (TIRF-REMS, *transmucosal immediate release fentanyl risk evaluation and mitigation strategy*) para frenar el uso indebido de estos productos. Más recientemente, la FDA ha trabajado para educar a los proveedores sobre los riesgos de los opioides de liberación prolongada/acción prolongada (**ER/LA**, *risks of extended-release/long-acting*).

Se necesitan críticamente mejores datos sobre la efectividad de los opioides frente a sus efectos adversos en el tratamiento del dolor crónico. Los intentos de vincular el problema de salud pública del uso indebido de opioides con los hallazgos de la ciencia básica, como la hiperalgesia inducida por opioides, deben abordarse con cautela. Sin embargo, se estima que Estados Unidos, que constituye 4.6% de la población mundial, consume aproximadamente 80% de los opioides del mundo. En contraste, hay varios países en los que está prohibido el uso médico de los opioides, lo que provoca un dolor no controlado después de una cirugía o trauma y cerca del final de la vida.

se corten, rompan, mastiquen, trituren o disuelvan para liberar más oxicodona. Se espera que esta nueva formulación conduzca a un menor uso indebido mediante inhalación o inyección. La FDA ahora exige una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, *risk evaluation and mitigation strategy*) que incluirá la publicación de una guía de medicamentos para los pacientes y un requisito para la educación de los prescriptores con respecto al uso apropiado de analgésicos opioides en el tratamiento del dolor. (Consulte el recuadro: "Cómo educar a los prescriptores de opioides".)



Codeína

Fenilheptilamina

El **propoxifeno** está químicamente relacionado con la metadona, pero tiene una actividad analgésica extremadamente baja. Su reducida eficacia lo hace inadecuado, incluso en combinación con aspirina, para el dolor severo. La creciente incidencia de muertes asociadas con su uso y empleo indebido provocó su retirada en Estados Unidos.

Fenilpiperidinas

El **difenoxilato** y su metabolito, la **difenoxina**, no se usan para la analgesia, sino para el tratamiento de la diarrea. Están programados para un control mínimo (difenoxina es categoría IV, difenoxilato categoría V, véase la portada) porque la posibilidad de su uso indebido es remota. La escasa solubilidad de los compuestos limita su uso para inyección parenteral. Como medicamentos antidiarreicos, se usan en combinación con atropina. La atropina se agrega en una concentración demasiado baja para tener un efecto antidiarreico significativo, pero se presume que reduce aún más la probabilidad de uso indebido.

La **loperamida** es un derivado de fenilpiperidina utilizado para controlar la diarrea. Debido a la acción sobre los receptores opioides μ periféricos y la falta de efecto sobre los receptores del SNC, las investigaciones continúan sobre si podría ser un analgésico eficaz. Su potencial de uso indebido se considera muy bajo debido a su acceso limitado al cerebro. Por tanto, está disponible sin receta. La dosis habitual con todos estos agentes antidiarreicos es dos tabletas para comenzar y luego una tableta después de cada diarrea.

OPIOIDES CON ACCIONES DE RECEPTOR MIXTO

Se debe tener cuidado de no administrar ningún fármaco o agonista parcial con acciones de receptores opioides mixtos a los pacientes que reciben fármacos agonistas puros debido a la imprevisibilidad de los efectos de ambos fármacos; la reducción de la analgesia o la precipitación de un síndrome de abstinencia puede resultar explosivo.

Fenantrenos

Como se indicó anteriormente, la **buprenorfina** es un derivado de fenantreno potente y de acción prolongada que es un agonista parcial del receptor μ (baja actividad intrínseca) y un *antagonista* en los receptores δ y κ, y por tanto se denomina agonista-antagonista mixto. Aunque la buprenorfina se usa como analgésico, puede antagonizar la acción de agonistas μ más potentes como la morfina. La buprenorfina también se une a ORL1, el receptor de la orfanina. Si esta propiedad también participa en oposición a la función del receptor μ está en estudio. La administración por vía sublingual es preferible para evitar el efecto de primer paso significativo. La larga duración de acción de la buprenorfina se debe a su lenta disociación de los receptores μ. Esta propiedad hace que sus efectos sean resistentes a la reversión de la naloxona. La buprenorfina fue aprobada por la FDA en 2002 para el tratamiento de la dependencia de opioides, y los estudios sugieren que es tan efectiva como la metadona para el tratamiento de la abstinencia y desintoxicación de opioides en programas que incluyen asesoramiento, apoyo psicosocial y orientación por médicos calificados bajo la Ley de Tratamiento a la Drogadicción. En Estados Unidos se necesita una licencia y capacitación especial de la Administración de Control de Drogas (DEA, *drug enforcement administration*) para prescribir legal-

mente la buprenorfina para la adicción. A diferencia de la metadona, la administración de dosis altas de buprenorfina produce una acción antagonista de los opioides μ, lo que limita sus propiedades de analgesia y depresión respiratoria. Sin embargo, las formulaciones de buprenorfina aún pueden causar depresión respiratoria grave y la muerte, especialmente cuando se extrae e inyecta por vía intravenosa en combinación con benzodiacepinas o se usa con otros depresores del SNC (es decir, sedantes, antipsicóticos o alcohol). La buprenorfina también está disponible combinada con naloxona, un antagonista opioide μ puro (como Suboxone), para ayudar a prevenir su desviación hacia un uso indebido intravenoso ilícito. También está disponible una preparación de parche transdérmico de liberación lenta que libera fármaco durante un periodo de una semana (Butrans). Más recientemente, la FDA aprobó una barra de buprenorfina implantada (Proburfina) que dura 6 meses y está diseñada para evitar el uso indebido. Se han reportado efectos psicotomiméticos, con alucinaciones, pesadillas y ansiedad después del uso de drogas con acciones mixtas agonista-antagonistas.

La **pentazocina** (un benzomorfano) y la **nalbufina** son otros ejemplos de analgésicos opioides con propiedades mixtas agonista-antagonistas. La nalbufina es un fuerte agonista de los receptores κ y un *antagonista* parcial de los receptores μ; se administra por vía parenteral. En dosis más altas parece haber un techo definido —no observado con la morfina— al efecto depresivo respiratorio. Desafortunadamente, cuando ocurre una depresión respiratoria, puede ser relativamente resistente a la reversión de la naloxona debido a su mayor afinidad por el receptor que la naloxona. La nalbufina es equipotente para la morfina para la analgesia y, a dosis más bajas, puede ser eficaz para el prurito de las etiologías opioide y no opioide.

Morfinanos

El **butorfanol** produce una analgesia equivalente a la nalbufina, pero parece producir más sedación a dosis equianalgésicas. El butorfanol se considera que es predominantemente un agonista κ. Sin embargo, también puede actuar como un agonista o antagonista parcial en el receptor μ.

Benzomorfanos

La **pentazocina** es un agonista κ con débiles propiedades antagonista μ o agonistas parciales. Es el agente mixto más antiguo disponible. Puede usarse por vía oral o parenteral. Sin embargo, debido a sus propiedades irritantes, no se recomienda la inyección de pentazocina por vía subcutánea.

MISCELÁNEOS

El **tramadol** es un analgésico de acción central cuyo mecanismo de acción es complejo y depende de la capacidad del fármaco original y sus metabolitos para bloquear la recaptura de serotonina y noradrenalina. Debido a que su efecto analgésico es antagonizado sólo parcialmente por la naloxona, se cree que depende menos de su baja afinidad de unión al receptor μ para la actividad terapéutica. La dosis recomendada es de 50 a 100 mg por vía oral cuatro veces al día; sin embargo, su concentración sistémica y su efecto analgésico dependen de la actividad enzimática de los polimorfismos del CYP2D6. La toxicidad incluye la asociación con las convulsiones; el medicamento está relativamente contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia y para su uso con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. Otro riesgo grave es el desarrollo del síndrome de serotonina, especialmente si se administran antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (véase capítulo 16). Otros efectos adversos incluyen náuseas y mareos, pero estos síntomas generalmente disminuyen después de varios días de tratamiento. Hasta la fecha, no se han reportado efectos clínicamente significativos sobre la respiración o el sistema cardiovascular cuando se usan como monoterapia. Dado el hecho de que la acción analgésica del tramadol es en gran parte independiente de la acción del receptor μ, el tramadol puede servir como un complemento de los agonistas opioides puros en el tratamiento del dolor neuropático crónico.

El **tapentadol** es un analgésico con moderada afinidad por el receptor opioide μ y acción inhibidora significativa de la recaptura de noradrenalina. En modelos animales, sus efectos analgésicos sólo se redujeron moderadamente con naloxona, pero se disminuyeron fuertemente con un antagonista de los receptores adrenérgicos α_2. Además, su unión al transportador de norepinefrina [NET, *norepinephrine transporter* (véase capítulo 6)] fue más fuerte que la del tramadol, mientras que su unión al transportador de serotonina (SERT, *serotonin transporter*) fue menor que la del tramadol. El tapentadol se aprobó en 2008 y ha demostrado ser tan eficaz como la oxicodona en el tratamiento del dolor moderado a intenso, pero con un perfil reducido de molestias gastrointestinales como las náuseas. El tapentadol conlleva riesgo de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y para el desarrollo del síndrome serotoninérgico. No se sabe cómo el tapentadol se compara en utilidad clínica con el tramadol u otros analgésicos cuyo mecanismo de acción no se basa principalmente en la farmacología de los receptores opioides.

ANTITUSIVOS

Los analgésicos opioides se encuentran entre los medicamentos más efectivos disponibles para la supresión de la tos. Este efecto a menudo se logra a dosis inferiores a las necesarias para producir analgesia. Los receptores implicados en el efecto antitusivo parecen diferir de los asociados con las otras acciones de los opioides. Por ejemplo, el efecto antitusivo también es producido por estereoisómeros de moléculas opioides que están desprovistos de efectos analgésicos y responsabilidad por adicción (véase más abajo).

El mecanismo fisiológico de la tos es complejo, y se sabe poco sobre el mecanismo específico de acción de los antitusígenos opioides. Parece probable que los efectos centrales y periféricos desempeñen un papel.

Los derivados opioides más comúnmente usados como antitusivos son **dextrometorfano**, **codeína**, **levopropoxifeno** y **noscapina** (el levopropoxifeno y la noscapina no están disponibles en Estados Unidos). Deben usarse con precaución en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (cuadro 31-5). Las preparaciones antitusivas generalmente también contienen expectorantes para adelgazar y licuar las secreciones respiratorias. Es importante destacar que, debido a los crecientes informes de muerte en niños pequeños que toman dextrometorfano en formulaciones de medicamentos "fríos/para la tos" de venta libre, su uso en niños menores de 6 años de edad ha sido prohibido por la FDA. Además, debido a las variaciones en el metabolismo de la codeína, se está reconsiderando su uso para cualquier propósito en niños pequeños.

El dextrometorfano es el estereoisómero dextrógiro de un derivado metilado de levorfanol. Se dice que está libre de propiedades adictivas y produce menos estreñimiento que la codeína. La dosis antitusiva habitual es de 15-30 mg tres o cuatro veces al día. Está disponible en muchos productos de venta libre. También se ha en-

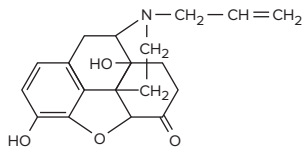
contrado que el dextrometorfano potencia la acción analgésica de la morfina y, presumiblemente, de otros agonistas del receptor μ. Sin embargo, se ha informado que el uso indebido de su forma purificada (en polvo) conduce a eventos adversos graves incluida la muerte.

La codeína, como se indicó, tiene una acción antitusígena útil a dosis inferiores a las requeridas para la analgesia. Por tanto, 15 mg suele ser suficiente para aliviar la tos.

El levopropoxifeno es el estereoisómero del agonista opioide débil del dextropropoxifeno. Está desprovisto de efectos opioides, aunque la sedación se ha descrito como un efecto secundario. La dosis antitusiva habitual es de 50 a 100 mg cada 4 horas.

LOS ANTAGONISTAS OPIOIDES

Los antagonistas de los opioides puros, **naloxona**, **naltrexona** y **nalmefeno**, son derivados de la morfina con sustituyentes más voluminosos en la posición N_{17}. Estos agentes tienen una afinidad relativamente alta por los sitios de unión a opioides μ. Tienen una menor afinidad por los otros receptores, pero también pueden revertir agonistas en los sitios δ y κ.



Naloxona

Farmacocinética

La naloxona generalmente se administra por inyección y tiene una acción de corta duración (1-2 horas) cuando se administra por esta vía. La disposición metabólica se debe principalmente a la conjugación de glucurónidos como la de los opioides agonistas con grupos hidroxilo libres. La naltrexona se absorbe bien después de la administración oral, pero puede sufrir un rápido metabolismo de primer paso. Tiene una semivida de 10 horas, y una dosis oral única de 100 mg bloquea los efectos de la heroína inyectada durante hasta 48 horas. El nalmefeno, el más nuevo de estos agentes, es un derivado de la naltrexona, pero está disponible sólo para administración intravenosa. Al igual que la naloxona, el nalmefeno se usa para la sobredosis de opioides pero tiene una semivida más larga (8-10 horas).

Farmacodinámica

Cuando se administran en ausencia de un fármaco agonista, estos antagonistas son casi inertes a dosis que producen marcado antagonismo de los efectos opioides agonistas.

Cuando se administra por vía intravenosa a un sujeto tratado con morfina, el antagonista revierte completa y dramáticamente los efectos opioides en 1-3 minutos. En individuos que están deprimidos de forma aguda por una sobredosis de un opioide, el antagonista efectivamente normaliza la respiración, el nivel de conciencia, el tamaño de la pupila, la actividad intestinal y la conciencia del dolor. En sujetos dependientes que parecen normales mientras toman opioides, la naloxona o la naltrexona precipitan casi instantáneamente un síndrome de abstinencia.

No hay tolerancia a la acción antagonista de estos agentes, ni la abstinencia después de la administración crónica precipita un síndrome de abstinencia.

Uso clínico

La naloxona es un antagonista puro y se prefiere a los agentes agonistas-antagonistas débiles más antiguos que se han usado principalmente como antagonistas, por ejemplo, nalorfina y levallorfano.

La principal aplicación de naloxona es en el tratamiento de la sobredosis aguda de opioides (véase también el capítulo 58). *Es muy importante tener en cuenta la duración relativamente corta de la acción de la naloxona, ya que un paciente gravemente deprimido puede recuperarse después de una sola dosis de naloxona y parecer normal, sólo para recaer en coma después de 1-2 horas.*

La dosis inicial habitual de naloxona es de 0.1-0.4 mg por vía intravenosa para la depresión respiratoria y del sistema nervioso central que pone en peligro la vida. El mantenimiento es con el mismo medicamento, 0.4-0.8 mg administrados por vía intravenosa, y se repite siempre que sea necesario. Al usar naloxona en el recién nacido con depresión opioide grave, es importante comenzar con dosis de 5-10 mcg/kg y considerar una segunda dosis de hasta un total de 25 mcg/kg si no se observa respuesta.

La dosis baja de naloxona (0.04 mg) tiene un papel cada vez más importante en el tratamiento de los efectos adversos que comúnmente se asocian con los opioides intravenosos o epidurales. La titulación cuidadosa de la dosis de naloxona a menudo puede eliminar el picor, las náuseas y los vómitos, al tiempo que evita la analgesia. Con este fin, la FDA aprobó la naloxona oral y los análogos modificados de naloxona y naltrexona. Éstos incluyen **bromuro de metilnaltrexona** para el tratamiento del estreñimiento en pacientes con estreñimiento inducido por opioides (OIC, *opioid-induced constipation*), con dolor crónico no canceroso y enfermedad avanzada en etapa tardía, así como **naloxegol** y **alvimopan** para el tratamiento del íleo posoperatorio después de la cirugía de resección intestinal. La metilnaltrexona tiene una amina cuaternaria que le impide atravesar la barrera hematoencefálica. El naloxegol es naloxona pegilada, que limita la penetración en el SNC y a través del antagonismo μ periférico mitiga el estreñimiento. El alvimopan tiene una gran afinidad por los receptores μ periféricos y no altera los efectos centrales de los agonistas opioides μ. El principal mecanismo para el efecto terapéutico selectivo de estos agentes es el antagonismo de los receptores entéricos μ periféricos con una penetración mínima en el SNC.

Debido a su larga duración de acción, la naltrexona ha sido propuesta como un medicamento de mantenimiento para adictos en programas de tratamiento. Una sola dosis administrada en días alternos bloquea prácticamente todos los efectos de una dosis de heroína. Se podría predecir que este enfoque de rehabilitación no sería popular entre un gran porcentaje de usuarios de drogas, a menos que estén motivados para liberarse de las drogas. Un uso relacionado está en combinación con sulfato de morfina en una formulación de liberación controlada (Embeda) en la que se liberan lentamente entre 20-100 mg de morfina durante 8-12 horas o más para el control del dolor posoperatorio prolongado. La naltrexona, 0.4-4 mg, está secuestrada en el centro de los gránulos de formulación y está presente para evitar el uso indebido de la morfina (por molienda y extracción de la morfina de las cápsulas).

Existe evidencia de que la naltrexona disminuye el ansia de alcohol en los alcohólicos crónicos al aumentar la liberación de referencia de la endorfina β, y ha sido aprobado por la FDA para este propósito (véase capítulo 23). La naltrexona también facilita la abstinencia de la nicotina (fumadores de cigarrillos) con un aumento de peso reducido. De hecho, una combinación de naltrexona más bupropión (capítulo 16) también puede ofrecer una estrategia efectiva y sinérgica para perder peso.

RESUMEN Opioides, derivados opioides y antagonistas opioides

Subclase, droga	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades
AGONISTAS OPIOIDES				
• Morfina • Metadona • Fentanilo	Agonistas fuertes del receptor μ • afinidad variable por los receptores δ y κ	Analgesia • alivio de la ansiedad • sedación • tránsito gastrointestinal lento	Dolor intenso • adjunto en la anestesia (fentanilo, morfina) • edema pulmonar (sólo morfina) • mantenimiento en programas de rehabilitación (sólo metadona)	Efecto de primer paso • duración 1-4 h excepto metadona, 4-6 h • *Toxicidad:* depresión respiratoria • estreñimiento severo • responsabilidad de adicción • convulsiones
• *Hidromorfona, oximorfona: como la morfina en eficacia, pero mayor potencia* • *Meperidina: agonista fuerte con efectos anticolinérgicos* • *Oxicodona: analgesia dependiente de la dosis* • *Sufentanil, alfentanil, remifentanil: como el fentanilo pero duraciones de acción más cortas*				
• Codeína • Hidrocodona	Menos eficaz que la morfina • puede antagonizar agonistas fuertes	Como fuertes agonistas • efectos más débiles	Dolor leve a moderado • tos (codeína)	Al igual que los agonistas fuertes, la toxicidad depende de la variación genética del metabolismo
ANTAGONISTAS DE AGONISTAS OPIOIDES MIXTOS				
• Buprenorfina	Agonista μ parcial • antagonista	Al igual que los agonistas fuertes, pero pueden antagonizar sus efectos • también reduce el ansia de alcohol	Dolor moderado • algunos programas de mantenimiento rehabilitación	Larga duración de acción 4-8 h • puede precipitar el síndrome de abstinencia
• Nalbufina	Agonista κ • antagonista μ	Similar a la buprenorfina	Dolor moderado	Como la buprenorfina
ANTITUSIVOS				
• Dextrometorfano	Mal comprendidos pero fuertes agonistas μ parciales también son eficaces antitusivos	Reduce el reflejo de la tos • dextrometorfano, levopropoxifeno no analgésico	Tos debilitante aguda	Duración 30-60 min • *Toxicidad:* mínimo cuando se toma según las indicaciones
• *Codeína, levopropoxifeno: similar al dextrometorfano*				
ANTAGONISTAS OPIOIDES				
• Naloxona	Antagonista en los receptores μ, δ y κ	Rápidamente antagoniza todos los efectos opioides	Sobredosis de opioides	Duración 1-2 h (debe repetirse cuando se trata una sobredosis) • *Toxicidad:* precipita el síndrome de abstinencia en usuarios dependientes
• *Naltrexona, nalmefeno: como la naloxona pero con duraciones de acción más largas (10 h); la naltrexona se utiliza en programas de mantenimiento y puede bloquear los efectos de la heroína durante 48 horas; la naltrexona también se usa para la dependencia del alcohol y la nicotina; cuando se combina con bupropión, puede ser efectivo en programas de pérdida de peso* • *Alvimopan, bromuro de metilnaltrexona: antagonistas μ potentes con entrada deficiente en el sistema nervioso central; puede usarse para tratar el estreñimiento severo inducido por opioides sin precipitar un síndrome de abstinencia*				
OTROS ANALGÉSICOS UTILIZADOS EN EL DOLOR MODERADO				
• Tapentadol	Moderado agonista μ, fuerte inhibidor de NET	Analgesia	Dolor moderado	Duración 4-6 h • *Toxicidad:* dolor de cabeza; náuseas y vómitos; posible dependencia
• Tramadol	Efectos mixtos: agonista μ débil, inhibidor SERT moderado, inhibidor NET débil	Analgesia	Dolor moderado • adjunto a los opioides en los síndromes de dolor crónico	Duración 4-6 h • *Toxicidad:* convulsiones • riesgo de síndrome serotoninérgico

NET: transportador de recaptura de norepinefrina; SERT (*serotonin reuptake transporter*): transportador de recaptura de serotonina.

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
ANALGÉSICOS OPIOIDES	
Acetato de Levometadil†	Orlaam
Alfentanilo	Genérico, Alfenta
Buprenorfina	Buprenex, otros, Butrans (transdérmico)
Butorfanol	Genérico, Stadol, Stadol NS (nasal)
Codeína (sulfato o fosfato)	Genérico
Fentanilo	Genérico, Duragésico (transdérmico). Fentanilo Buccal, Fentanilo Actiq (pastilla)
Hidromorfona	Genérico, Dilaudid, otros
Nalbufina	Genérico, Nubain
Oxicodona	Genérico, OxyContin (liberación sostenida)
Oximorfona	Genérico, Numorphan, otros
Pentazocina	Talwin
Remifentanilo	Genérico, Ultiva
Sufentanilo	Genérico, Sufenta
Sulfato de morfina	
Cápsulas de liberación sostenida oral	Avinza, Kadian
Cápsulas orales de liberación prolongada (sulfato de morfina/naltrexone HCl)	Embeda
Oral, rectal, parenteral	Genérico
OTROS ANALGÉSICOS	
Tapentadol	Nucynta
Tramadol	Genérico, Ultram, otros
Ziconotida	Prialt
COMBINACIONES ANALGÉSICAS‡	
Codeína/acetaminofeno	Genérico, Tylenol con codeína, otros
Codeína/ácido acetilsalicílico	Genérico, Empirina compuesto, otros
Hidrocodona/acetaminofeno	Genérico, Norco, Vicodin, Lortab, otros
Hidrocodona/ibuprofeno	Vicoprofen
Oxicodona/acetaminofeno	Genérico, Percocet, Tylox, otros
Oxicodona/ácido acetilsalicílico	Genérico, Percodan
ANTAGONISTAS OPIOIDES	
Alvimopan	Entereg
Metilnaltrexona	Relistor
Nalmefeno	Revex
Naloxona	Genérico, Narcan
Naltrexona	Genérico, Re Via, Depade, Vivitrol
ANTITUSIVOS	
Codeína	Genérico
Dextrometorfano	Genérico, Benylin DM, Delsym, otros

* Las preparaciones de opioides antidiarreicos se enumeran en el capítulo 62.

† Droga huérfana aprobada sólo para el tratamiento de la adicción a los narcóticos.

‡ Docenas de productos combinados están disponibles; sólo algunos de los más prescritos se enumeran aquí. Los productos de combinación de codeína disponibles en varias concentraciones generalmente se denominan núm. 2 (15 mg de codeína), núm. 3 (30 mg de codeína) y núm. 4 (60 mg de codeína). Los médicos deben estar conscientes del posible peligro de daño renal y hepático con paracetamol, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que se encuentran en estas combinaciones de analgésicos.

REFERENCIAS

Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 2006; 104:570.

Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359:715.

Basbaum AI, *et al*. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139:267.

Basbaum AI, Jessel T. The perception of pain. En: Kandel ER *et al.* (eds.). *Principles of Neural Science*. 4a. ed. McGraw-Hill; 2000.

Benedetti C, Premuda L. The history of opium and its derivatives. En: Benedetti C, *et al.* (eds.). *Advances in Pain Research and Therapy*, vol 14. Raven Press; 1990.

Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW. Synergy between mu opioid ligands: Evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:557.

Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479.

Curran MP, *et al*. Alvimopan. *Drugs* 2008;68:2011.

Dahan A, *et al*. Sex-specific responses to opiates: Animal and human studies. *Anesth Analg* 2008;107:83.

Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001;9:73.

Ferner RE, Daniels AM. Office-based treatment of opioid-dependent patients. *N Engl J Med* 2003;348:81.

Ferrante FM. Principles of opioid pharmacotherapy: Practical implications of basic mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:265.

Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. En: Wall PD, Melzack R (eds.). *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone; 1999.

Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: Clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 2004;8:413.

Fischer BD, Carrigan KA, Dykstra LA. Effects of *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists on acute morphine-induced and L-methadone-induced antinociception in mice. *J Pain* 2005;6:425.

Goldman D, Barr CS. Restoring the addicted brain. *N Engl J Med* 2002; 347:843.

Inui S. Nalfurafine hydrochloride for the treatment of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1507.

Joly V, *et al*. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147.

Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413:203.

Kalso E, *et al*. No pain, no gain: Clinical excellence and scientific rigour—Lessons learned from IA morphine. *Pain* 2002;98:269.

Kharasch ED, *et al*. Methadone pharmacogenetics: CYP2B6 polymorphisms determine plasma concentrations, clearance, and metabolism. *Anesthesiology* 2015;123:1142.

Kiefer BL. Opioids: First lessons from knockout mice. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:19.

Kim JA, *et al*. Morphine-induced receptor endocytosis in a novel knockin mouse reduces tolerance and dependence. *Curr Biol* 2008;18:129.

Lai J, *et al*. Pronociceptive actions of dynorphin via bradykinin receptors. *Neurosci Lett* 2008;437:175.

Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: A target with broad therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:694.

Laughlin TM, Larson AA, Wilcox GL. Mechanisms of induction of persistent nociception by dynorphin. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:6.

Liaw WI, *et al*. Distinct expression of synaptic NR2A and NR2B in the central nervous system and impaired morphine tolerance and physical dependence in mice deficient in postsynaptic density-93 protein. *Mol Pain* 2008;4:45.

Liu XY, *et al*. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell* 2011;147:447.

McGaraughty S, Heinricher MM. Microinjection of morphine into various amygdaloid nuclei differentially affects nociceptive responsiveness and RVM neuronal activity. Pain 2002;96:153.

Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain* 2004;5:2.

Meunier J, Mouledous L, Topham CM. The nociceptin (ORL1) receptor: Molecular cloning and functional architecture. *Peptides* 2000;21:893.

Mitchell JM, Basbaum AI, Fields HL. A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. *Nat Neurosci* 2000;3:47.

Pan YX. Diversity and complexity of the mu opioid receptor gene: Alternate pre-mRNA splicing and promoters. *DNA Cell Biol* 2005;24:736.

Reimann F, *et al*. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:5148.

Reynolds SM, *et al*. The pharmacology of cough. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:569.

Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. *Br J Anaesth* 2008;101:40.

Roeckel LA, *et al*. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160.

Scherrer G, *et al*. Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. *Cell* 2009;137:1148.

Schuckit MA. Treatment of opioid use disorders. *N Engl J Med* 2016;375:357.

Skarke C, Geisslinger G, Lotsch J. Is morphine-3-glucuronide of therapeutic relevance? *Pain* 2005;116:177.

Smith MT: Differences between and combinations of opioids revisited. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:596.

Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:524.

Spahn V, *et al*. A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations. *Science* 2017;355:966.

Stein C. Opioid receptors. *Annu Rev Med* 2016;67:433.

Vanderah TW, *et al*. Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: Descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain* 2001;92:5.

Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain: Misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med* 2016;374:1253.

Waldhoer M, *et al*. A heterodimer-selective agonist shows in vivo relevance of G protein-coupled receptor dimers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 9050.

Wang Z, *et al*. Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. *J Neurosci* 2001;21:1779.

Wild JE, *et al*. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416.

Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001;81:299.

Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765.

Zhao GM, *et al*. Profound spinal tolerance after repeated exposure to a highly selective mu-opioid peptide agonist: Role of delta-opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:188.

Zubieta JK, *et al*. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001;293:311.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

En este caso, el tratamiento del dolor intenso se debe tratar con la administración de un potente analgésico opioide intravenoso, como morfina, hidromorfona o fentanilo. Antes de administrar una dosis adicional de un analgésico opioide, se espera que el paciente requiera una reevaluación frecuente tanto de la gravedad del dolor como de la presencia de posibles efectos adversos. Dado su historial de enfermedad pulmonar, también tiene un mayor riesgo de desarrollar depresión respiratoria. El uso concurrente de analgésicos no opioides, incluidos los bloqueos nerviosos con un anestésico local, puede reducir los requerimientos de opioides y el riesgo de insuficiencia respiratoria. La reevaluación de su nivel de conciencia, la frecuencia respiratoria, la saturación fraccionada de oxígeno y otros parámetros vitales pueden ayudar a alcanzar el objetivo de aliviar el dolor y minimizar la depresión respiratoria. El uso simultáneo de agentes sedantes como las benzodiacepinas debe evitarse si es posible y proceder sólo con gran precaución.

CAPÍTULO

32

Drogas de abuso

Christian Lüscher, MD

CASO DE ESTUDIO

Un estudiante de secundaria de 15 años es llevado al departamento de emergencia después de que sus padres lo encontraron en su habitación mirando al techo y visiblemente asustado. Temprano esa noche, asistió a una fiesta, pero estaba deprimido porque su novia acaba de romper con él. Jerry está fallando este año en la escuela y dejó de jugar fútbol. Sus padres también están preocupados por un cambio en su comportamiento en los últimos meses. Ha perdido interés en la escuela, a veces parece deprimido, y les dice a sus padres que su dinero de bolsillo no es suficiente.

Cuando es interrogado por el interno, informa que sirvieron galletas espaciales en la fiesta. También dice que fumar marihuana se ha convertido en un hábito (de tres a cuatro cigarrillos de marihuana por semana) pero niega el consumo de alcohol y otras drogas.

¿Cómo se explica el estado en el que se encontró? ¿Cuál es la diferencia entre el hachís y la marihuana? ¿Cuál puede ser la relación con su pobre desempeño en la escuela? ¿Todos los usuarios de drogas necesariamente usan varias drogas?

El consumo de drogas (usado de manera que no están aprobadas médicamente) causa fuertes sentimientos de euforia o alteran la percepción. Sin embargo, la exposición repetitiva induce a cambios adaptativos generalizados en el cerebro. Como consecuencia, el uso de drogas logra volverse compulsivo —el sello distintivo de la adicción—.

NEUROBIOLOGÍA BÁSICA DE LAS DROGAS DE ABUSO

DEPENDENCIA FRENTE A LA ADICCIÓN

Existe una separación conceptual y mecanicista entre "dependencia" y "adicción". El antiguo término "dependencia física" ahora se denomina **dependencia**, mientras que "dependencia psicológica" se nombra más simple, **adicción**.

Cada droga adictiva causa su propio espectro característico de efectos agudos, pero todas tienen en común la peculiaridad de que inducen fuertes sentimientos de euforia y recompensa. Con la exposición repetitiva, las drogas adictivas inducen cambios adaptativos como la tolerancia (es decir, la intensificación de la dosis para mantener el efecto). Una vez que la droga consumida ya no está disponible, los signos de abstinencia se hacen evidentes. Una combinación de tales signos, conocida como el **síndrome de abstinencia**, define la *dependencia*. No siempre está correlacionada la dependencia con el consumo de las drogas (también puede ocurrir con muchas clases de medicamentos no psicoactivos, p. ej., vasoconstrictores y broncodilatadores simpaticomiméticos y vasodilatadores de nitratos orgánicos). La *adicción*, por otro lado, consiste en el uso compulsivo y recidivante de drogas a pesar de las consecuencias negativas, a veces desencadenadas por los deseos que ocurren en respuesta a señales contextuales (véase recuadro: Modelos animales en la investigación sobre la adicción). Si bien la dependencia siempre ocurre con la exposición crónica, sólo un pequeño porcentaje de sujetos desarrolla un hábito, pierde el control y se vuelve adicto. Por ejemplo, muy pocos pacientes que reciben opiáceos como analgésicos desean la droga después de la abstinencia. Y sólo una persona de cada seis se vuelve adicta dentro de los 10 años del primer uso de cocaína. Por el contrario, la recaída es muy común en los adictos después de un retiro exitoso cuando, por definición, ya no son dependientes.

LAS DROGAS ADICTIVAS AUMENTAN EL NIVEL DE LA DOPAMINA: REFORZAMIENTO

Para comprender los cambios a largo plazo inducidos por el consumo de drogas, se deben identificar sus objetivos moleculares y celulares iniciales. Una combinación de enfoques en los animales y los humanos, incluyendo imágenes funcionales, ha revelado que el sistema mesolímbico de la dopamina es el principal objetivo de las drogas adictivas. Este sistema se origina en el área ventral tegmen-

tal (**VTA**, ***area tegmental ventral***), una pequeña estructura en la punta del tronco encefálico, que se proyecta hacia el **núcleo accumbens**, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal (figura 32-1). La mayoría de las neuronas de proyección del VTA son neuronas productoras de la dopamina. Cuando las neuronas de la dopamina del VTA comienzan a disparar en ráfagas, se liberan grandes cantidades de la dopamina en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal. Los primeros estudios con animales que unen la estimulación eléctrica del VTA con las respuestas operantes (p. ej., presionar la palanca) que resultan en un fuerte refuerzo, establecieron el papel central del sistema mesolímbico de la dopamina en el procesamiento de la recompensa. La aplicación directa de las drogas en el VTA también actúa como un fuerte reforzador, y la administración sistémica de las drogas de abuso causa la liberación de la dopamina. Incluso la activación selectiva de las neuronas de dopamina es suficiente para impulsar el refuerzo y provocar cambios conductuales adaptativos típicamente observados con las drogas adictivas. Estas intervenciones muy selectivas usan métodos optogenéticos. Se transmite luz azul a un ratón que se mueve libremente a través de guías de luz para activar el canal de la rodopsina, un canal de cationes que se expresa artificialmente en las neuronas dopaminérgicas. Como resultado, el ratón se autoadministrará luz para activar

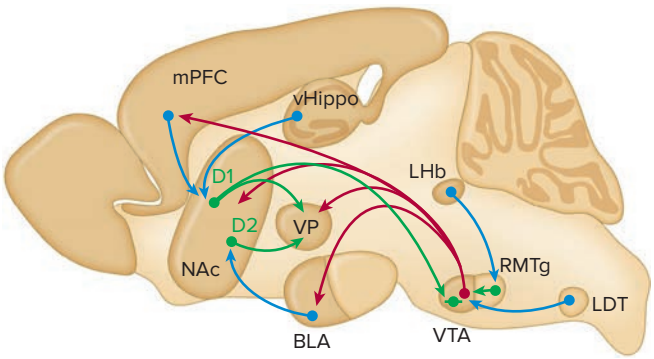


FIGURA 32-1 Principales conexiones del sistema mesolímbico de la dopamina en el cerebro. Diagrama esquemático del cerebro ilustrando que las proyecciones de la dopamina (rojo) se originan en el área ventral tegmental (VTA) y se dirigen al núcleo accumbens (NAc, *nucleus accumbens*), córtex prefrontal (mPFC, *prefrontal cortex*), amígdala basolateral (BLA, *basolateral amygdala*) y pallidum ventral (VP, *ventral pallidum*). Las neuronas en el NAc se dividen en dos clases, una que expresa los receptores de la dopamina tipo 1 (D1s) y la otra que expresa los receptores de tipo 2 (D2s). Ambas clases contienen neuronas de proyección GABAérgica (verde); las neuronas D1R envían sus axones tanto al VP como al VTA (donde se dirigen principalmente a las interneuronas GABA), mientras que las neuronas D2R envían sus axones selectivamente al VP. El NAc es también un sitio de convergencia de las proyecciones excitatorias del mPFC, el hipocampo ventral (vHippo, *ventral hippocampus*) y el BLA. Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo reciben una entrada excitatoria directa (azul) desde el tegumento dorsal lateral (LDT, *lateral dorsal tegmentum*), mientras que las neuronas GABA del segmento rostromedial (RMTg, *rostromedial tegmentum*) en la cola del VTA son excitadas por las neuronas de la habénula lateral (LHb, *lateral habenula*) típicamente cuando ocurre un estímulo aversivo. (Modificada con permiso de Lüscher C. Emergence of circuit model for addiction. *Ann Rev Neurosci* 2016;39:257.)

las neuronas de la dopamina VTA. Después de varias uniones con un entorno específico, se establece una preferencia de lugar de larga duración. Una vez que la luz ya no está disponible, se observa un comportamiento de búsqueda. Al Final, algunos ratones se autoestimulan aunque tengan que soportar un castigo (descarga eléctrica leve). Por el contrario, el uso de efectores optogenéticos inhibidores o la activación de las neuronas inhibidoras ascendentes provoca aversión.

Por regla general, todas las drogas adictivas activan el sistema mesolímbico de la dopamina. La importancia conductual de este aumento de la dopamina aún se debate. Una hipótesis atractiva es que la dopamina mesolímbica codifica la diferencia entre la recompensa esperada y la real, y por tanto constituye una fuerte señal de aprendizaje (véase recuadro: "La hipótesis de la dopamina en la adicción").

Dado que cada droga adictiva tiene un objetivo molecular específico que activa distintos mecanismos celulares para activar el sistema mesolímbico, se logran distinguir tres clases: un primer grupo se une a **receptores acoplados a la proteína G_{io}**, un segundo grupo interactúa con **receptores ionotrópicos** o **canales iónicos**, y el tercer grupo se dirige al **transportador de la dopamina** (cuadro 32-1 y figura 32-2). Los receptores acoplados a las proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) de la familia G_{io} inhiben las neuronas a través de la hiperpolarización postsináptica y la regulación presináptica de la liberación del transmisor. Estas tres clases de medicamentos se asocian libremente a tres mecanismos celulares distintos para aumentar los niveles de la dopamina. El primero es una estimulación directa de las neuronas de la dopamina (p. ej., nicotina). El segundo mecanismo es la interferencia con la reabsorción de la dopamina o la promoción de la liberación no vesicular (p. ej., anfetaminas). Esto ocurre tanto en las regiones blancas como en el propio VTA, porque las neuronas dopaminérgicas también expresan transportadores somatodendríticos, que por lo regular liberan la dopamina liberada por las dendritas. Aunque los fármacos de esta clase también afectan a los transportadores de otras monoaminas (la norepinefrina, la serotonina), la acción sobre el transportador de la dopamina sigue siendo fundamental para la adicción. Esto es consistente con las observaciones de que los antidepresivos que bloquean la captación de la serotonina y la norepinefrina, pero no la absorción de la dopamina, no causan adicción incluso después de un uso prolongado. El tercer mecanismo es indirecto, por lo que los fármacos inhiben las neuronas del ácido γ-aminobutírico (GABA, *γ-aminobutyric acid*) que actúan como inhibidores locales entre las neuronas (p. ej., opiáceos).

DEPENDENCIA: TOLERANCIA Y ABSTINENCIA

Con la exposición crónica a las drogas adictivas, el cerebro muestra signos de adaptación. Por ejemplo, si la morfina se usa a intervalos cortos, la dosis debe aumentarse progresivamente en el transcurso de varios días para mantener los efectos gratificantes o analgésicos. Este fenómeno se llama tolerancia. Esto logra convertirse en un problema grave debido al aumento de los efectos secundarios —p. ej., como la depresión respiratoria— que no muestran tanta tolerancia y logran ocasionar muertes asociadas con una sobredosis.

La tolerancia a los opiáceos tal vez se debe a una reducción de la concentración del fármaco o una duración de acción más corta en un sistema blanco (tolerancia farmacocinética). De manera alternativa, logra implicar cambios en la función del receptor opiáceo μ (tolerancia farmacodinámica). De hecho, muchos agonistas del receptor opiáceo μ promueven la fosforilación fuerte del receptor que desencadena el reclutamiento de la proteína adaptadora

CUADRO 32-1 Clasificación mecanística de las drogas de abuso[1]

Nombre	Objetivo molecular principal	Farmacología	Efecto sobre las neuronas de la dopamina (DA)	RR[2]
Fármacos que activan los receptores acoplados a proteínas G				
Opiáceos	μ-OR (G_{io})	Agonista	Desinhibición	4
Cannabinoides	CB_1R (G_{io})	Agonista	Desinhibición	2
Ácido γ-hidroxibutírico (GHB)	$GABA_BR$ (G_{io})	Agonista débil	Desinhibición	?
LSD, mescalina, psilocibina	5-$HT_{2A}R$ (G_q)	Agonista parcial	–	1
Fármacos que se unen a receptores ionotrópicos y canales iónicos				
Nicotina	nAChR (α4β2)	Agonista	Excitación	4
Alcohol	$GABA_AR$, 5-HT_3R, nAChR, NMDAR, canales Kir3		Excitación, desinhibición (?)	3
Benzodiacepinas	$GABA_AR$	Modulador positivo	Desinhibición	3
Fenciclidina, ketamina	NMDAR	Antagonista	–	1
Fármacos que se unen a los transportadores de aminas biogénicas				
Cocaína	DAT, SERT, NET	Inhibidores	Bloquea captación DA	5
Anfetamina	DAT, NET, SERT, VMAT	Revierte el transporte	Bloquea la captación de DA, disminución sináptica	5
Éxtasis	SERT > DAT, NET	Revierte el transporte	Bloquea la captación de DA, disminución sináptica	?

5-HT_xR: receptor de serotonina; CB_1R: receptor cannabinoide-1 (*cannabinoid-1 receptor*); DAT: transportador de dopamina (*dopamine transporter*); GABA: ácido γ-aminobutírico (*γ-aminobutyric acid*); Kir3 canales: canales de potasio rectificadores internos acoplados a proteína G; LSD: dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*); μ-OR: receptor μ-opioide (*μ-opioid receptor*); nAChR: receptor nicotínico de acetilcolina (*nicotinic acetylcholine receptor*); NET: transportador de norepinefrina (*norepinephrine transporter*); NMDAR: receptor de *N*-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate receptor*); R: receptor; SERT: transportador de serotonina (*serotonin transporter*); VMAT: transportador de monoamina vesicular (*vesicular monoamine transporter*); ?: indica datos no disponibles.

[1] Las drogas se dividen en una de tres categorías, dirigidas a receptores acoplados a la proteína G, receptores ionotrópicos o canales iónicos, o transportadores de aminas biogénicas.

[2] RR: riesgo relativo de adicción; 1 = no adictivo; 5 = altamente adictivo.

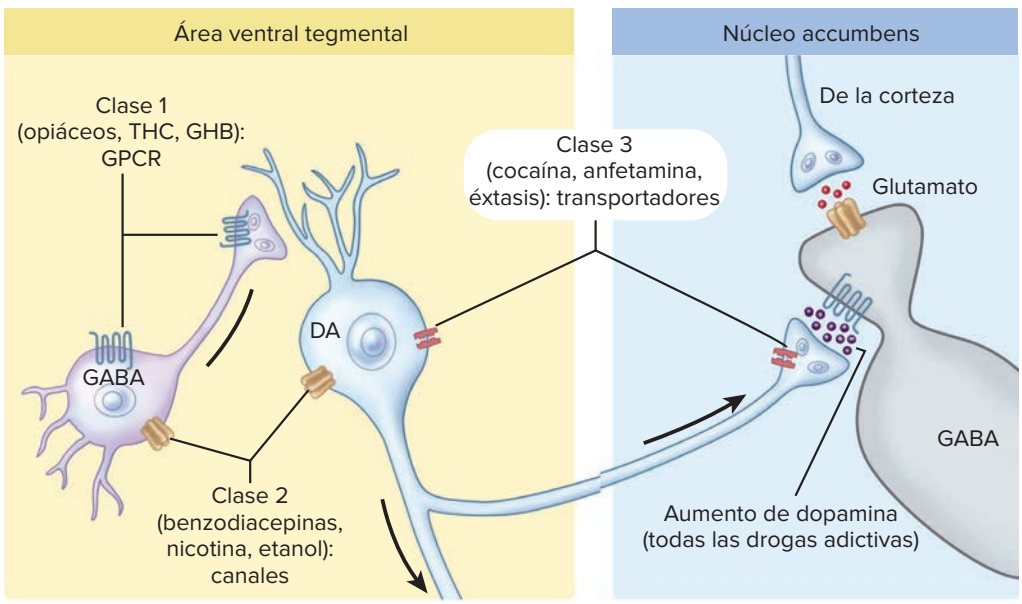


FIGURA 32-2 Clasificación neurofarmacológica de drogas adictivas por el objetivo primario (véase texto y cuadro 32-1). DA (*dopamine*): dopamina; GABA (*γ-aminobutyric acid*): ácido γ-aminobutírico; ácido γ-hidroxibutírico (GHB, *γ-hydroxybutyric acid*); GPCR (*G protein-coupled receptors*): receptores acoplados a proteína G; THC (Δ^9-*tetrahydrocannabinol*): Δ^9-tetrahidrocannabinol.

Modelos animales en la investigación sobre la adicción

Muchos de los avances recientes en la investigación sobre la adicción han sido posibles gracias al uso de modelos animales. Como las drogas de abuso no sólo son gratificantes, sino que también se refuerzan, un animal aprenderá un comportamiento (p. ej., presionar una palanca) cuando se combina con la administración de drogas. En dicho paradigma de autoadministración, el número de veces que un animal está dispuesto a presionar la palanca para obtener una sola dosis, refleja la fuerza del refuerzo y, por tanto, es una medida de las propiedades gratificantes de un fármaco. Observar signos de abstinencia específicos en roedores (p. ej., saltos de escape o sacudidas de "perro mojado" después de la interrupción abrupta de la administración crónica de la morfina) permite la cuantificación de la dependencia. Las pruebas de comportamiento para la adicción en el roedor no captan completamente la complejidad de la enfermedad. Sin embargo, es posible modelar los componentes centrales de la adicción; por ejemplo, monitoreando la sensibilización del comportamiento y la preferencia condicionada al lugar. En la primera prueba, se observa un aumento en la actividad locomotora con la exposición intermitente a las drogas. La última prueba evalúa la preferencia a un entorno particular asociado con la exposición al fármaco midiendo el tiempo que pasa un animal en el compartimiento donde se recibió el fármaco en comparación con el tiempo en el departamento donde sólo se le inyectó solución salina (preferencia condicionada al lugar). Ambas pruebas tienen en común que son sensibles a los efectos condicionados de las drogas adictivas. Las exposiciones subsiguientes al medio ambiente sin la droga conducen a la extinción de la preferencia de lugar, que puede restablecerse con una dosis baja de la droga o la presentación de un estímulo condicionado. Estos cambios persistentes sirven como modelo de recaída y se han relacionado con la plasticidad sináptica de la transmisión excitadora en el área ventral tegmental, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (véase también recuadro: "La hipótesis de la dopamina en la adicción"). Las pruebas más sofisticadas se basan en la autoadministración de la droga, en la que una rata o un ratón tiene que presionar una palanca para obtener una inyección de, por ejemplo, cocaína. Una vez que el animal ha aprendido la asociación con un estímulo condicionado (p. ej., un sonido ligero o breve), la presentación simple de la señal provoca la búsqueda de las drogas. La autoadministración prolongada de drogas adictivas durante meses conduce a comportamientos en las ratas que se asemejan más a la adicción humana. Estos roedores "adictos" están muy motivados para buscar la cocaína, seguir buscando las drogas incluso cuando ya no están disponibles, y autoadministrarse cocaína a pesar de las consecuencias negativas, como el castigo en forma de descarga eléctrica en la pata. Si bien hay poca evidencia de animales adictos en la naturaleza, estos hallazgos sugieren que la adicción es una enfermedad que no respeta los límites de las especies una vez que las drogas están disponibles.

arrestina β, causando que las proteínas G se desacoplen del receptor y se asimilen en minutos (véase capítulo 2). Como esto disminuye la señalización, es tentador explicar la tolerancia mediante dicho mecanismo. Sin embargo, la morfina, que induce de manera fuerte la tolerancia, no recluta arrestinas β y no promueve la interiorización del receptor (capítulo 31). Por el contrario, otros agonistas que manejan este proceso del receptor de manera muy eficiente, inducen sólo modestamente la tolerancia. Basado en estas observaciones, se ha formulado la hipótesis de que la desensibilización y la interiorización del receptor en realidad protegen a la célula de la sobreestimulación. En este modelo, la morfina, al no desencadenar la endocitosis del receptor, estimula desproporcionadamente los procesos adaptativos, que de forma eventual causan la tolerancia. Aunque la identidad molecular de estos procesos todavía está bajo investigación, logran ser similares a los involucrados en la abstinencia (véase a continuación).

Los cambios adaptativos se vuelven completamente evidentes una vez que finaliza la exposición a la droga. Este estado se llama **abstinencia** y se observa en diversos grados después de la exposición crónica a la mayoría de las drogas de abuso. La retirada de los opiáceos en humanos es en particular fuerte (se describe a continuación). Los estudios en roedores han aumentado de manera significativa nuestra comprensión de los mecanismos neurales y moleculares que subyacen a la dependencia. Por ejemplo, los signos de dependencia, así como la analgesia y la recompensa, se eliminan en ratones *knockout* que necesitan del receptor opiáceo μ, pero no en ratones que carecen de otros receptores opiáceos (δ, κ). Aunque la activación del receptor opiáceo μ inhibe en un inicio la adenil ciclasa, esta inhibición se vuelve más débil después de varios días de exposición repetida. La reducción de la inhibición de la adenil ciclasa se debe a una adaptación opuesta del sistema enzimático durante la exposición al fármaco, que da como resultado una producción excesiva del cAMP durante la abstinencia posterior. Existen varios mecanismos para esta respuesta compensadora de la adenil ciclasa, incluida la regulación positiva de la transcripción de la enzima. El aumento de las concentraciones del cAMP a su vez activa fuertemente la proteína de unión del elemento respuesta del factor de transcripción del AMP cíclico (CREB, *cAMP response element binding*), lo que conduce a la regulación de los genes corriente abajo. De los pocos genes identificados hasta la fecha, uno de los más interesantes es el gen del ligando endógeno opiáceo κ de la dinorfina. Los principales objetivos de la dinorfina son los receptores presinápticos opiáceos κ que regulan la liberación de la dopamina en el núcleo accumbens. Más recientemente, se ha implicado un aporte del tálamo al núcleo accumbens que transmite un estado aversivo durante la abstinencia, lo que aclara aún más los circuitos subyacentes de la dependencia de los opiáceos.

ADICCIÓN: UNA ENFERMEDAD DE APRENDIZAJE INADAPTATIVO

La adicción se caracteriza por una gran motivación para obtener y usar un medicamento a pesar de las consecuencias negativas. Con el tiempo, el consumo de las drogas se vuelve compulsivo ("querer sin agrado"). La adicción es una enfermedad recalcitrante, crónica y con recaídas obstinadas que es muy difícil de tratar.

El problema central es que incluso después de un retiro exitoso y periodos prolongados sin drogas, las personas adictas tienen un alto riesgo de recaída. La recaída por lo general se desencadena por una de las tres condiciones siguientes: reexposición a la droga adictiva, estrés o un contexto que recuerda el uso previo de las drogas.

La hipótesis de la dopamina en la adicción

En la más temprana versión de la hipótesis descrita en este capítulo se creía que la dopamina mesolímbica podía ser la correlación neuroquímica del placer y la recompensa. Sin embargo, durante la última década, la evidencia experimental ha llevado a varias revisiones. La liberación de la dopamina ficticia en realidad puede codificar el *error de predicción* de la recompensa en lugar de la recompensa misma. Esta distinción se basa en observaciones pioneras en monos, en los que las neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegmental (VTA) son activadas más eficientemente por una recompensa (p. ej., unas gotas de jugo de fruta) que no se anticipa. Cuando el animal aprende a predecir la aparición de la misma (p. ej., uniéndolo con un estímulo, como un sonido), las neuronas dopaminérgicas dejan de responder a la recompensa en sí (jugo), pero aumentan su índice de disparo cuando el estímulo condicionado (sonido) ocurre. Al final, si el premio es pronosticado pero no entregado (sonido, pero sin jugo), las neuronas dopaminérgicas se inhiben por debajo de su actividad inicial y se silencian. En otras palabras, el sistema mesolímbico escanea de manera continua la situación de recompensa. Aumenta su actividad cuando ésta es mayor de lo esperado y se apaga en el caso contrario, lo que codifica el error de predicción de la recompensa.

En condiciones fisiológicas, la señal de la dopamina mesolímbica podría representar una señal de aprendizaje responsable de reforzar la adaptación conductual constructiva (p. ej., aprender a presionar una palanca para obtener el alimento). Las drogas adictivas, al aumentar de forma directa la dopamina, generarían una señal de aprendizaje fuerte pero inapropiada, secuestrando así el sistema de recompensa y llevando al refuerzo patológico. Como consecuencia, el comportamiento se vuelve compulsivo; es decir, las decisiones ya no están planificadas y bajo control, sino que son automáticas, lo que es el sello distintivo de la adicción.

Esta atractiva hipótesis se ha cuestionado sobre la base de la observación de que aún es posible algún tipo de recompensa y aprendizaje relacionado con las drogas en ausencia de la dopamina. Otra observación que intriga es que los ratones modificados genéticamente para carecer del objetivo molecular principal de la cocaína, el transportador de la dopamina DAT, todavía se autoadministra el fármaco. Sólo cuando los transportadores de otras aminas biogénicas también son eliminados, la cocaína pierde sus propiedades gratificantes. Sin embargo, en ratones $DAT^{-/-}$, en los que los niveles de la dopamina sináptica basal son altos, la cocaína todavía conduce a una mayor liberación de la dopamina, presumiblemente porque otros transportadores de monoaminas sensibles a la cocaína (NET, SERT) son capaces de eliminar algo de la dopamina. Cuando se administra cocaína, estos transportadores también se inhiben y la dopamina se incrementa de nuevo. Como consecuencia de esta sustitución entre los transportadores de monoaminas, la fluoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, véase capítulo 30) se vuelve adictiva en ratones $DAT^{-/-}$. Este concepto está respaldado por nuevas pruebas que muestran que la eliminación del sitio de unión a la cocaína en DAT deja inalterados los niveles basales de la dopamina, pero anula el efecto gratificante de la cocaína.

La hipótesis de la adicción a la dopamina también se ha visto impugnada por la observación de que los estímulos sobresalientes que no son gratificantes (incluso consiguen ser aversivos y, por tanto, reforzadores negativos) también activan una subpoblación de neuronas de la dopamina en el VTA. Las neuronas que se activan por estímulos aversivos se proyectan preferentemente hacia la corteza prefrontal, mientras que las neuronas de la dopamina inhibidas por estímulos aversivos son los que en su mayoría se dirigen al núcleo accumbens. Estos hallazgos recientes sugieren que, en paralelo con el sistema de recompensa, se origine un sistema de aprendizaje de aversión en el VTA, que puede estar en el origen del estado afectivo negativo observado durante la abstinencia del fármaco.

Independientemente de los muchos roles de la dopamina bajo condiciones fisiológicas, todas las drogas adictivas aumentan de manera significativa su concentración en las estructuras blanco de la proyección mesolímbica. Esto sugiere que altos niveles de la dopamina logran estar realmente en el origen de los cambios adaptativos que subyacen a la dependencia y la adicción, un concepto que ahora está respaldado por nuevas técnicas que permiten controlar la actividad de las neuronas de dopamina *in vivo*. De hecho, las manipulaciones que impulsan la actividad sostenida de las neuronas de la dopamina del VTA provocan las mismas adaptaciones celulares y cambios conductuales que se observan típicamente con la exposición adictiva a los fármacos, incluidos los síntomas de la etapa tardía, como la persistencia de la autoestimulación durante el castigo.

Parece que cuando se combina con el consumo de drogas, un estímulo neutral logra sufrir un cambio y motivar ("desencadenar") el comportamiento relacionado con la adicción. Este fenómeno alcanza a involucrar plasticidad sináptica en los núcleos objetivo de la proyección mesolímbica (p. ej., proyecciones desde la corteza prefrontal medial a las neuronas del núcleo accumbens que expresan los receptores D1). Varios estudios recientes sugieren que el reclutamiento del cuerpo estriado dorsal es responsable de la compulsión. Este cambio puede depender de la plasticidad sináptica en el núcleo accumbens del estriado ventral, donde los aferentes dopaminérgicos mesolímbicos convergen con los aferentes glutamatérgicos para modular su función. En los códigos de liberación de la dopamina para la predicción del error de la recompensa (véase recuadro: "La hipótesis de la dopamina en la adicción"), la estimulación farmacológica del sistema mesolímbico de la dopamina generará una señal de aprendizaje inusualmente fuerte. A diferencia de las recompensas naturales, las drogas adictivas continúan aumentando la dopamina incluso cuando se espera una recompensa. Tal anulación de la señal de error en la predicción logra de forma eventual ser responsable de la usurpación de los procesos de la memoria, debido a las drogas adictivas.

La participación de los sistemas de aprendizaje y memoria en la adicción también es sugerida por estudios clínicos. Por ejemplo, el papel del contexto en la recaída es respaldado por el informe de que los soldados que se volvieron adictos a la heroína durante la Guerra de Vietnam obtuvieron resultados significativamente mejores cuando fueron tratados después de su regreso a casa, en comparación con los adictos que permanecieron en el ambiente donde habían tomado la droga. En otras palabras, los deseos consiguen reaparecer en la presentación de señales contextuales (p. ej., personas, lugares o parafernalia de las drogas). Por tanto, la investigación actual se centra en los efectos de los fármacos en formas aso-

Plasticidad sináptica, función del circuito alterado y adicción

La potenciación a largo plazo (LTP) es una forma de plasticidad sináptica dependiente de la experiencia que se induce mediante la activación de los receptores de glutamato del tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*). Dado que los receptores NMDA están bloqueados por el magnesio a potenciales negativos, su activación requiere la liberación concomitante de glutamato (actividad presináptica) en una neurona receptora que está despolarizada (actividad postsináptica). La actividad pre y postsináptica correlacionada, mejora en forma duradera la eficacia sináptica y desencadena la formación de nuevas conexiones. Debido a que la asociación es un componente crítico, LTP se ha convertido en un mecanismo candidato líder que subyace en el aprendizaje y la memoria. La LTP puede desencadenarse en las sinapsis glutamatérgicas del sistema de recompensa mesolímbica y está modulada por la dopamina. Por tanto, las drogas de abuso podrían interferir con la LTP en los sitios de convergencia de las proyecciones de la dopamina y el glutamato (p. ej., área ventral tegmental [VTA], núcleo accumbens o corteza prefrontal). Curiosamente, la exposición a un fármaco adictivo desencadena una forma específica de plasticidad sináptica en los aferentes excitatorios (plasticidad sináptica propiciada por los fármacos) y potencia la inhibición mediada por el receptor $GABA_A$ de las neuronas GABA en el VTA y el *pallidum* ventral (VP), ambos objetivos principales de las neuronas espinosas medianas del núcleo accumbens. Como consecuencia, se incrementa la excitabilidad de las neuronas de la dopamina, se alteran las fuentes de calcio sinápticas y se invierten las reglas para la posterior LTP. En el núcleo accumbens, la plasticidad sináptica evocada por las drogas aparece con cierta demora y principalmente involucra a las neuronas que expresan el receptor D_1, que son las que se proyectan hacia el VTA para controlar la actividad de las neuronas GABA así como a la VP. Las manipulaciones en ratones que previenen o revierten la plasticidad propiciada por los fármacos *in vivo* también tienen efectos sobre los cambios persistentes de sensibilización conductual asociada al fármaco o la búsqueda de drogas inducidas por señales, proporcionando evidencia más directa del papel causal de la plasticidad sináptica en el comportamiento adaptativo a los fármacos. A la vez, está emergiendo un modelo de circuito de plasticidad sináptica evocado por las drogas, por el cual varios síntomas son causados por cambios en proyecciones específicas, que al final se combinan en la adicción.

ciativas de plasticidad sináptica, como la potenciación a largo plazo (LTP, *long-term potentiation*), que subyace en el aprendizaje y la memoria (véase recuadro: "Plasticidad sináptica, función del circuito alterado y adicción").

Los trastornos no dependientes de sustancias, como los juegos patológicos y las compras compulsivas, comparten muchas características clínicas con la adicción. Varias líneas de argumentos sugieren que también comparten los mecanismos neurobiológicos subyacentes. Esta conclusión es respaldada por la observación clínica de que, como efecto adverso de la medicación agonista de la dopamina, los pacientes con enfermedad de Parkinson logran convertirse en jugadores patológicos. Otros pacientes logran desarrollar un hábito para actividades recreativas, como ir de compras, comer compulsivamente, o hipersexualidad. Aunque todavía no se dispone de estudios a gran escala, se estima que uno de cada siete pacientes parkinsonianos desarrolla un comportamiento similar a la adicción cuando recibe agonistas de la dopamina (véase capítulo 28).

También existen grandes diferencias individuales en la vulnerabilidad a la adicción relacionada con las sustancias. Mientras que una persona consigue quedar "enganchada" después de unas pocas dosis, otras pueden usar una droga de vez en cuando durante toda su vida sin tener dificultades para detenerse. Incluso cuando la dependencia se induce con una exposición crónica, sólo un pequeño porcentaje de usuarios dependientes progresa a la adicción. Por ejemplo, un análisis retrospectivo muestra que después de varias décadas de abuso de la cocaína, sólo 20% se vuelve adicto. Con el cannabis, la fracción es sólo 10%. Un porcentaje similar para la cocaína también se observa en ratas y ratones que tienen acceso extendido a la droga. Sorprendentemente, con la autoestimulación de la neurona de dopamina, la fracción de ratones que se resisten al castigo es >50%. Estudios recientes en ratas sugieren que la impulsividad o la ansiedad excesiva consiguen ser características cruciales que representan un riesgo para la adicción. La transición a la adicción está determinada por una combinación de factores ambientales y genéticos. La heredabilidad de la adicción, determinada mediante la comparación de gemelos monocigóticos con dicigóticos, es relativamente modesta para los cannabinoides, pero muy alta para la cocaína. Es de interés que el riesgo relativo de la adicción (responsabilidad por adicción) de una droga (cuadro 32-1) se correlacione con su heredabilidad, lo que sugiere que la base neurobiológica de la adicción, común a todas las drogas, es lo que se hereda. El análisis genómico adicional indica que numerosos, incluso tal vez cientos de alelos necesitan funcionar en combinación para producir el fenotipo. Sin embargo, la identificación de los genes implicados sigue siendo difícil de alcanzar. Aunque se han identificado algunos genes candidatos específicos de sustancias (p. ej., la alcohol deshidrogenasa, las subunidades del receptor de acetilcolina nicotínico), la investigación futura también se centrará en genes implicados en los mecanismos neurobiológicos comunes a todas las drogas adictivas. Una idea atractiva, ahora respaldada por la evidencia experimental, es la contribución de la epigenética como un factor determinante de la vulnerabilidad a la adicción. La cocaína regula las modificaciones postraduccionales de las histonas, la metilación del DNA y la señalización a través del RNAS no codificante, lo que de manera eventual logra tener un impacto en el comportamiento. El mecanismo celular involucrado y la relación con la plasticidad sináptica están en la actualidad bajo investigación.

DROGAS DE ABUSO NO ADICTIVAS

Algunas drogas de abuso no conducen a la adicción. Éste es el caso de las sustancias que alteran la percepción sin causar sensaciones de recompensa y euforia, como los alucinógenos y los anestésicos disociativos (cuadro 32-1). A diferencia de las drogas adictivas, que se dirigen de manera principal al sistema mesolímbico de la dopamina, estos agentes se dirigen fundamentalmente a los circuitos corticales y talámicos. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD), por ejemplo, activa el receptor de la serotonina $5\text{-}HT_{2A}$ en la corteza

prefrontal, mejorando la transmisión glutamatérgica en las neuronas piramidales. Estos excitatorios aferentes provienen principalmente del tálamo y transmiten información sensorial de diversas modalidades, que pueden constituir un vínculo con la percepción mejorada. La fenciclidina (PCP, *phencyclidine*) y la ketamina producen una sensación de separación de la mente y el cuerpo (por lo que se denominan anestésicos disociativos) y, a dosis más altas, estupor y coma. El principal mecanismo de acción es la inhibición dependiente del uso de los receptores de glutamato del tipo NMDA. Las altas dosis de dextrometorfano, un supresor de la tos que se adquiere sin receta médica, también consigue provocar un estado disociativo. Este efecto está mediado por una acción más bien no selectiva sobre la recaptura de la serotonina y los receptores de opiáceos, la acetilcolina y la NMDA.

La clasificación de los antagonistas de la NMDA como fármacos no adictivos se basó en evaluaciones primarias, que, en el caso de la PCP, se han cuestionado recientemente. De hecho, la investigación en animales muestra que la PCP consigue aumentar las concentraciones de la dopamina mesolímbica y tiene algunas propiedades de refuerzo en los roedores. Los efectos concurrentes en los sistemas talamocortical y mesolímbico también existen para otras drogas adictas. Síntomas similares a la psicosis se logran observar con los cannabinoides, las anfetaminas y la cocaína, que pueden reflejar sus efectos sobre las estructuras talamocorticales. Por ejemplo, los cannabinoides, además de sus efectos documentados en el sistema mesolímbico de la dopamina, también mejoran la excitación en los circuitos corticales a través de la inhibición presináptica de la liberación de GABA.

Los alucinógenos y los antagonistas de NMDA, incluso si no producen dependencia o adicción, aún logran tener efectos a largo plazo. Los recuerdos de la percepción alterada pueden ocurrir años después del uso del LSD. Además, el uso crónico de PCP consigue conducir a una psicosis irreversible similar a la esquizofrenia.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LAS DROGAS DE ABUSO

Dado que todas las drogas adictivas aumentan las concentraciones de la dopamina en las estructuras blanco de las proyecciones mesolímbicas, las clasificamos sobre la base de sus objetivos moleculares y los mecanismos subyacentes (cuadro 32-1 y figura 32-2). El primer grupo contiene los **opiáceos**, los **cannabinoides**, el ácido γ-**hidroxibutírico** (**GHB**) y los **alucinógenos**, todos los cuales ejercen su acción a través de los receptores G_{io} acoplados a las proteínas. El segundo grupo incluye la **nicotina**, el **alcohol**, las **benzodiacepinas**, los **anestésicos disociativos** y algunos **inhalantes**, que interactúan con receptores ionotrópicos o canales iónicos. El último grupo comprende la **cocaína**, las **anfetaminas** y el **éxtasis**, que se unen a transportadores de las monoaminas. Los medicamentos no adictivos se clasifican utilizando los mismos criterios.

DROGAS QUE ACTIVAN A LOS RECEPTORES ACOPLADOS A G_{IO}

OPIÁCEOS

Los opiáceos pueden haber sido los primeros en ser utilizados en el abuso de drogas (precediendo los estimulantes) y todavía se encuentran entre los más comunes utilizados para fines no médicos.

Farmacología y aspectos clínicos

Como se describió en el capítulo 31, los opiáceos comprenden una gran familia de agonistas endógenos y exógenos en tres receptores acoplados a las proteínas G: los receptores opiáceos μ, κ y δ. Aunque los tres receptores se unen a las proteínas G inhibitorias (es decir, todos ellos inhiben la adenilciclasa), tienen efectos distintos, a veces, incluso opuestos, principalmente debido a la expresión específica del tipo celular en todo el cerebro. En el VTA, por ejemplo, los receptores opiáceos μ se expresan de forma selectiva en las neuronas GABA (que inhiben), mientras que los receptores-κ opiáceos se expresan e inhiben las neuronas dopamínicas. Esto consigue explicar por qué los agonistas opiáceos μ causan euforia, mientras que los agonistas κ inducen disforia.

En línea con las últimas observaciones, los efectos gratificantes de la morfina están ausentes en los ratones *knockout* que carecen de receptores μ pero persisten cuando se ablaciona cualquiera de los otros receptores opiáceos. En el VTA, los opiáceos μ provocan una inhibición de las interneuronas inhibidoras GABAérgicas, lo que lleva eventualmente a una desinhibición de las neuronas de la dopamina.

Los opiáceos μ más frecuentes utilizados son la **morfina**, la **heroína** (la diacetilmorfina, que se metaboliza rápidamente a la morfina), la **codeína** y la **oxicodona**. El abuso de la **meperidina** es común entre los profesionales de la salud. Todas estas drogas inducen fuerte tolerancia y dependencia. El síndrome de abstinencia puede ser muy grave (excepto con la codeína) e incluye disforia intensa, náuseas o vómitos, dolores musculares, lagrimeo, rinorrea, midriasis, piloerección, sudoración, diarrea, bostezos y fiebre. Más allá del síndrome de abstinencia, que por lo general no dura más de unos días, las personas que han recibido opiáceos como analgésicos rara vez desarrollan adicción. Por el contrario, cuando se toman con fines recreativos, los opiáceos son altamente adictivos. El riesgo relativo de adicción es 4 de 5 en una escala de 1 (no adictivo) a 5 (altamente adictivo).

Tratamiento

El antagonista opiáceo **naloxona** revierte los efectos de una dosis de morfina o heroína en cuestión de minutos. Esto consigue salvar vidas en el caso de una sobredosis masiva (véanse capítulos 31 y 58). La administración de la naloxona también provoca un síndrome de abstinencia aguda (abstinencia precipitada) en una persona dependiente que ha tomado recientemente un opiáceo.

En el tratamiento de la adicción a los opiáceos, un opiáceo de acción prolongada (p. ej., la **metadona**, la **buprenorfina**, el **sulfato de morfina**) a menudo se sustituye por el opiáceo de acción más breve y más gratificante (p. ej., la heroína). Para la terapia de sustitución, la metadona se administra por vía oral una vez al día, lo que facilita la ingesta supervisada. El uso de un agonista parcial (la buprenorfina) y de una semivida mucho más prolongada (la metadona, el sulfato de morfina y la buprenorfina) también pueden tener algunos efectos beneficiosos (p. ej., una sensibilización al fármaco más débil, que por lo general requiere exposiciones intermitentes), pero es importante darse cuenta de que la interrupción abrupta de la administración de la metadona precipita inadvertidamente un síndrome de abstinencia; es decir, el sujeto de la terapia de sustitución sigue siendo dependiente. La levometadona, una preparación que contiene sólo el enantiómero activo, tiene una cinética y efectos similares a los de la metadona, pero efectos secundarios más bajos, en particular cuando la repolarización cardiaca está alterada (intervalo QT prolongado en el electrocardiograma). Algunos paí-

ses (p. ej., Canadá, Dinamarca, Países Bajos, Reino Unido, Suiza) incluso permiten la sustitución de la heroína en la calle por heroína médica. El seguimiento de una cohorte de adictos que recibieron inyecciones de heroína en un entorno controlado y tuvieron acceso a consejería, indica que los adictos bajo la sustitución de la heroína tienen un mejor estado de salud y están mejor integrados en la sociedad. El uso indebido de opiáceos recetados se ha disparado en Estados Unidos durante los últimos 10 años, y el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA, *National Institute on Drug Abuse*) estima que más de 2 millones de personas dependen de estas sustancias, algunas de las cuales pueden convertirse en heroinómanos.

CANNABINOIDES

Los cannabinoides endógenos que actúan como neurotransmisores incluyen 2-araquidonil glicerol (2-AG, *2-arachidonyl glycerol*) y anandamida, que se unen a los receptores CB_1. Estos compuestos, muy solubles en lípidos, se liberan en la membrana somatodendrítica postsináptica y se difunden a través del espacio extracelular para unirse a los receptores presinápticos CB_1, donde inhiben la liberación del glutamato o el GABA. Debido a tal señalización hacia atrás, los endocannabinoides se llaman mensajeros retrógrados. En el hipocampo, la liberación de los endocannabinoides de las neuronas piramidales afecta selectivamente a la transmisión inhibidora y puede contribuir a la inducción de la plasticidad sináptica durante el aprendizaje y la formación de la memoria.

Los cannabinoides exógenos, p. ej., la **marihuana**, cuando se fuma contienen miles de compuestos químicos orgánicos e inorgánicos, que ejercen sus efectos farmacológicos a través de sustancias activas, incluido el **Δ^9-tetra-hidrocannabinol** (**THC**), una poderosa sustancia psicoactiva. Al igual que los opiáceos, el THC causa la desinhibición de las neuronas de dopamina, principalmente por la inhibición presináptica de las neuronas GABA en el VTA. La semivida del THC es de aproximadamente 4 horas. La aparición de los efectos del THC después de fumar marihuana se produce en minutos y alcanza un máximo después de 1 a 2 horas. Los efectos más destacados son euforia y relajación. Los usuarios también reportan sentimientos de bienestar, grandiosidad y percepción alterada del paso del tiempo. Logran ocurrir cambios perceptivos dependientes de la dosis (p. ej., distorsiones visuales), somnolencia, coordinación disminuida y deterioro de la memoria. Los cannabinoides también consiguen crear un estado disfórico y, en casos raros, después del uso de dosis muy altas, por ejemplo, en el **hachís**, producen alucinaciones visuales, despersonalización y episodios psicóticos francos. Efectos adicionales del THC, por ejemplo, aumento del apetito, atenuación de las náuseas, disminución de la presión intraocular y alivio del dolor crónico, han llevado al uso de los cannabinoides en la terapéutica médica. La justificación del uso medicinal de la marihuana fue examinada exhaustivamente por el Instituto de Medicina (IOM, *Institute of Medicine*) de la Academia Nacional de Ciencias en su informe de 1999, *Marijuana y Medicine*. Hoy, el uso médico de la marihuana botánica ha sido legalizado en 25 estados y el distrito de Columbia. Sin embargo, esto sigue siendo un tema controvertido, en esencia por el temor de que los cannabinoides sirvan como puerta de entrada al consumo de drogas "duras" o causen esquizofrenia en individuos con una predisposición.

La exposición crónica a la marihuana conduce a la dependencia, que se manifiesta por un síndrome de abstinencia distintivo, pero leve y de corta duración, que incluye inquietud, irritabilidad, agitación leve, insomnio, náuseas y calambres. El riesgo relativo de adicción es 2.

El análogo sintético del Δ^9-THC, **dronabinol**, es un agonista cannabinoide aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, *Food and Drug Administration*) de Estados Unidos, que se comercializa en la actualidad en Estados Unidos y en algunos países europeos. La **nabilona**, un análogo comercial más antiguo del Δ^9-THC, se reintrodujo reciente en Estados Unidos para el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. El **nabiximols** es un medicamento botánico obtenido por extracción estándar. Sus principios activos son Δ^9-THC y cannabidiol. En principio sólo comercializado en el Reino Unido, ahora está de manera amplia disponible para tratar los síntomas de la esclerosis múltiple. En Estados Unidos, el nabiximols se encuentra en la fase III de pruebas para el dolor por cáncer. Es probable que el sistema cannabinoide emerja como un objetivo farmacológico importante en el futuro debido a su aparente implicación en varios efectos terapéuticamente deseables.

ÁCIDO GAMMA-HIDROXIBUTÍRICO

El ácido gamma-hidroxibutírico (GHB, *gamma-hydroxybutyric acid* o oxibato de sodio por su forma de sal) se produce durante el metabolismo del GABA, pero la función de este agente endógeno se desconoce en la actualidad. La farmacología de GHB es compleja porque hay dos sitios de unión distintos. La proteína que contiene un sitio de unión de alta afinidad (1 μM) para el GHB ha sido clonada, pero su implicación en los efectos celulares del GHB a concentraciones farmacológicas sigue sin estar clara. El sitio de unión de baja afinidad (1 mM) se ha identificado como el receptor $GABA_B$. En ratones que carecen de receptores $GABA_B$, incluso dosis muy altas de GHB no tienen ningún efecto; esto sugiere que los receptores $GABA_B$ son los únicos mediadores de la acción farmacológica del GHB.

El GHB se sintetizó por primera vez en 1960 y se introdujo como anestesia general. Debido a su estrecho margen de seguridad y su potencial adictivo, no está disponible en Estados Unidos para este propósito. Sin embargo, se puede recetar oxibato de sodio (bajo las reglas de acceso restringido) para tratar la narcolepsia, porque el GHB disminuye la somnolencia diurna y los episodios de cataplexia a través de un mecanismo no relacionado con el sistema de recompensa. Antes de causar sedación y coma, el GHB causa euforia, percepciones sensoriales mejoradas, sensación de cercanía social y amnesia. Estas propiedades lo han convertido en una popular "droga club" que se conoce con nombres coloridos como "éxtasis líquido", "daño corporal grave" o "droga de violación en una cita". Como su último nombre sugiere, el GHB se usó en violaciones en citas porque es inodoro y puede disolverse con facilidad en las bebidas. Se absorbe de manera rápida después de la ingestión y alcanza una concentración plasmática máxima a los 20 a 30 minutos después de la ingestión de una dosis de 10-20 mg/kg. La semivida de eliminación es de un aproximado de 30 minutos.

Aunque los receptores del $GABA_B$ se expresan en todas las neuronas del VTA, las neuronas GABA son mucho más sensibles al GHB que las neuronas dopaminérgicas (figura 32-3). Esto se refleja en las EC_{50}, que difieren acerca de una orden de magnitud, e indican la diferencia en la eficacia del acoplamiento del receptor $GABA_B$ y los canales de potasio responsables de la hiperpolarización. Debido a que el GHB es un agonista débil, sólo las neuronas GABA se inhiben en las concentraciones que se obtienen normalmente con

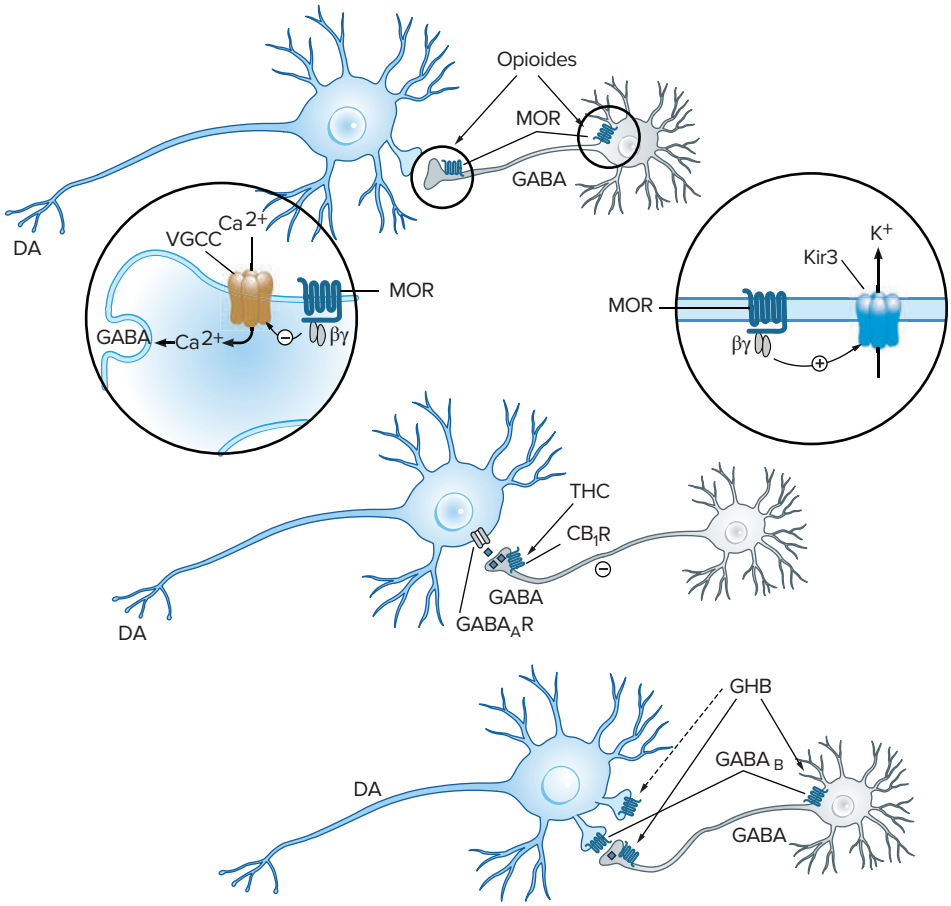


FIGURA 32-3 Desinhibición de las neuronas de la dopamina (DA, *dopamine*) en el área ventral tegmental (VTA) a través de drogas que actúan a través de los receptores acoplados a G_{io}. **Arriba:** los opioides se dirigen a los receptores opioides μ (MORs, *μ-opioid receptors*) que en el VTA se localizan exclusivamente en las neuronas del ácido γ-aminobutírico (GABA, *γ-aminobutyric acid*). Los MOR se expresan en el terminal presináptico de estas células y el compartimiento somatodendrítico de las células postsinápticas. Cada compartimiento tiene efectores distintos (inserciones). La inhibición mediada por la proteína G-βγ de los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC, *voltage-gated calcium channels*) es el principal mecanismo en la terminal presináptica. Por el contrario, en las dendritas los MOR activan los canales K. A la vez, los mecanismos previos y postsinápticos reducen la liberación del transmisor y suprimen la actividad, lo que finalmente elimina la inhibición de las neuronas GABA. **Medio:** El Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC) y otros cannabinoides actúan principalmente a través de la inhibición presináptica. **Abajo:** el ácido gamma-hidroxibutírico (GHB) se dirige a los receptores $GABA_B$, que están localizados en ambos tipos de células. Sin embargo, las neuronas GABA son más sensibles al GHB que las neuronas DA, lo que lleva a la desinhibición a concentraciones típicamente obtenidas con el uso recreativo. CB_1R, receptores cannabinoides.

el uso recreativo. Esta característica puede ser la base de los efectos reforzadores del GHB y la base para la adicción a la droga. En dosis más altas, sin embargo, el GHB también hiperpolariza las neuronas de la dopamina, de forma eventual inhibiendo por completo la liberación de la dopamina. Dicha inhibición de la VTA puede, a su vez, impedir su activación por otras drogas adictivas y logra explicar por qué el GHB podría tener cierta utilidad como un compuesto "*anticraving*".

LSD, MESCALINA Y PSILOCIBINA

El LSD, la mescalina y la psilocibina se denominan frecuentemente alucinógenos debido a su capacidad de alterar la conciencia de modo que el individuo detecte cosas que no están presentes. Inducen, a menudo de forma impredecible, síntomas de percepción, incluida la distorsión de la forma y el color. Las manifestaciones tipo psicosis (despersonalización, alucinaciones, percepción distorsionada del tiempo) han llevado a algunos a clasificar estas drogas como psicotomiméticas. También producen síntomas somáticos (mareos, náuseas, parestesias y visión borrosa). Algunos usuarios han informado una intensa reexperimentación de los efectos perceptivos (escena retrospectiva) hasta varios años después de la última exposición a la droga.

Los alucinógenos difieren de la mayoría de las otras drogas descritas en este capítulo en que no inducen ni dependencia ni adicción. Sin embargo, la exposición repetitiva todavía conduce a una tolerancia rápida (también llamada taquifilaxia). Los animales no se autoadministran alucinógenos, lo que sugiere que no son gratificantes para ellos. Estudios adicionales demuestran que estos medicamentos tampoco estimulan la liberación de la dopamina, lo que respalda aún más la idea de que sólo las drogas que activan el sistema dopaminérgico mesolímbico son adictivas. Por el contra-

rio, los alucinógenos amplían la liberación del glutamato en la corteza cerebral, posiblemente al aumentar la entrada aferente excitadora a través de los receptores presinápticos de la serotonina (p. ej., 5-HT_{2A}) del tálamo.

LSD es un alcaloide de la ergotamina. Después de la síntesis, el papel secante o los cubos de azúcar se rocían con el líquido y se dejan secar. Cuando se ingiere el LSD, los efectos psicoactivos por lo general aparecen después de 30 minutos y duran de 6 a 12 horas. Durante este tiempo, los sujetos tienen una capacidad limitada para emitir juicios racionales y comprender los peligros comunes, lo que los pone en riesgo de sufrir accidentes y lesiones personales.

En un adulto, una dosis típica es 20-30 mcg. El LSD no se considera neurotóxico, pero como la mayoría de los alcaloides de la ergotamina, puede provocar contracciones fuertes del útero que consiguen inducir el aborto (véase capítulo 16).

El principal objetivo molecular del LSD y otros alucinógenos es el receptor 5-HT_{2A}. Este receptor se acopla a las proteínas G del tipo G_q y genera trisfosfato de inositol (IP3, *inositol trisphosphate*), lo que lleva a una liberación del calcio intracelular. Aunque los alucinógenos, y el LSD en particular, se han propuesto para varias indicaciones terapéuticas, la eficacia nunca se ha demostrado.

DROGAS QUE MEDIAN SUS EFECTOS A TRAVÉS DE RECEPTORES IONOTRÓPICOS

NICOTINA

En términos de números afectados, la adicción a la nicotina excede todas las demás formas de adicción, afectando a más de 50% de todos los adultos en algunos países. La exposición a la nicotina se produce en esencia a través del consumo del tabaco, que causa enfermedades asociadas que son responsables de muchas muertes prevenibles. El uso crónico de la masticación de tabaco y rapé también es adictivo.

La nicotina es un agonista selectivo del receptor de la acetilcolina nicotínico (nAChR) que por lo normal se activa con la acetilcolina (véanse capítulos 6 y 7). En base al mejoramiento del rendimiento cognitivo debido a la nicotina y a la asociación de la demencia del Alzheimer con la pérdida de las neuronas liberadoras de la ACh del núcleo basal de Meynert, se cree que los nAChR realizan un papel importante en muchos procesos cognitivos. El efecto gratificante de la nicotina requiere la participación del VTA, en el que los nAChR se expresan en las neuronas de la dopamina. Cuando la nicotina excita las neuronas de proyección, la dopamina se libera en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, cumpliendo así el requisito de dopamina de las drogas adictivas. Trabajos recientes han identificado canales que contienen α4β2 en el VTA como los nAChR que se requieren para los efectos gratificantes de la nicotina. Esta afirmación se basa en la observación de que los ratones *knockout* deficientes para la subunidad β2 pierden interés en la autoadministración de la nicotina, y que, en estos ratones, este comportamiento puede restablecerse a través de una transfección *in vivo* de la subunidad β2 en neuronas del VTA. La evidencia electrofisiológica sugiere que los nAChR homoméricos hechos exclusivamente de subunidades α7 también contribuyen a los efectos reforzadores de la nicotina. Estos receptores se expresan principalmente en las terminales sinápticas de los aferentes excitatorios que se proyectan sobre las neuronas de la dopamina. También contribuyen a la liberación de la dopamina provocada por la nicotina y a los cambios a largo plazo relacionados con la adicción, inducidos por las drogas (p. ej., potenciación sináptica a largo plazo de los estímulos excitatorios).

La abstinencia de la nicotina es leve en comparación con la abstinencia de los opiáceos e implica irritabilidad y problemas para dormir. Sin embargo, la nicotina es una de las drogas más adictivas (riesgo relativo 4) y la recaída después del intento de cese es muy común.

Tratamiento

Los tratamientos para la adicción a la nicotina incluyen la nicotina en formas que se absorben lentamente y varias otras drogas. La nicotina que se mastica, se inhala o se administra transdérmicamente, se puede sustituir por la nicotina en los cigarrillos, lo que disminuye la farmacocinética y elimina las numerosas complicaciones asociadas con las sustancias tóxicas que se encuentran en el humo del tabaco. En la actualidad, se han caracterizado dos agonistas parciales del nAChR que contienen α4β2: la **citisina** de extracto vegetal y su derivado sintético **vareniclina**. Ambos funcionan al ocupar el nAChR en las neuronas de la dopamina del VTA, evitando así que la nicotina ejerza su acción. La vareniclina puede afectar la capacidad de conducir y se ha asociado con ideación suicida. El antidepresivo **bupropión** está aprobado para la terapia de suspensión de la nicotina. Es más efectivo cuando se combina con terapias conductuales.

Muchos países han prohibido fumar en lugares públicos para crear ambientes libres de humo. Este paso importante no sólo reduce el tabaquismo pasivo y los peligros del humo de segunda mano, sino también el riesgo de que los ex fumadores estén expuestos al humo, lo cual, como una señal contextual, puede desencadenar una recaída.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas se recetan por lo común como ansiolíticos y medicamentos para dormir. Representan un riesgo definido de abuso, que debe sopesarse contra sus efectos beneficiosos. Algunas personas abusan las benzodiacepinas por sus efectos euforizantes, pero lo más frecuente es que el abuso se produzca concomitantemente con otras drogas, por ejemplo, para atenuar la ansiedad durante la abstinencia de los opiáceos.

La dependencia a las benzodiacepinas es muy común, y es probable que el diagnóstico de adicción a menudo se pierda. La abstinencia a las benzodiacepinas ocurre unos días después de suspender el medicamento y varía en función de la semivida de eliminación. Los síntomas incluyen irritabilidad, insomnio, fonofobia y fotofobia, depresión, calambres musculares e incluso convulsiones. Por lo general, estos síntomas disminuyen en 1 a 2 semanas.

Las benzodiacepinas son moduladores positivos del receptor $GABA_A$, lo que aumenta la conductancia de canal único y la probabilidad de canal abierto. Los receptores $GABA_A$ son estructuras pentámeras que constan de subunidades α, β y γ (véase capítulo 22). Los receptores GABA en las neuronas dopaminérgicas del VTA carecen de α1, una isoforma de la subunidad que está presente en las neuronas GABA cercanas (es decir, interneuronas). Debido a esta diferencia, las corrientes sinápticas unitarias en las interneuronas son más grandes que las de las neuronas de la dopamina, y cuando esta diferencia se amplifica con las benzodiacepinas, las interneuronas se quedan en silencio. El GABA ya no se libera y las benzodiacepinas pierden su efecto sobre las neuronas

de la dopamina, lo que al final lleva a la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas. Los efectos gratificantes de las benzodiacepinas están, por tanto, mediados por los receptores $GABA_A$ que contienen α1 expresados en las neuronas VTA. Los receptores que contienen subunidades α5 parecen ser necesarios para la tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiacepinas, y los estudios en humanos vinculan a los receptores que contienen α2β3 con la dependencia del alcohol (el receptor $GABA_A$ también es un objetivo del alcohol, véase el siguiente texto). En conjunto, está emergiendo una imagen que vincula los receptores $GABA_A$ que contienen la isoforma de la subunidad α1 a su responsabilidad en la adicción. Por extensión, los compuestos ahorradores de α1, que en la actualidad permanecen experimentales y no están aprobados para uso humano, pueden de modo eventual ser preferidos para tratar trastornos de ansiedad debido a su riesgo reducido de adicción inducida.

Los **barbitúricos**, que precedieron a las benzodiacepinas como los sedantes hipnóticos más frecuentes utilizados (después del etanol), rara vez se recetan a pacientes ambulatorios y, por tanto, constituyen un problema menos común que en el pasado de fármacos con receta. Las ventas en la calle de barbitúricos, sin embargo, continúan. El manejo del retiro de los barbitúricos y su adicción es similar al de las benzodiacepinas.

ALCOHOL

El alcohol (etanol, véase capítulo 23) es utilizado por lo regular en la mayoría de la población en muchos países occidentales. Aunque sólo una minoría se vuelve dependiente y adicta, el abuso es un problema de salud pública muy serio debido a los costos sociales y a muchas enfermedades asociadas con el alcoholismo.

Farmacología

La farmacología del alcohol es compleja y ningún receptor único media todos sus efectos. Por el contrario, el alcohol altera la función de varios receptores y funciones celulares, incluidos los receptores $GABA_A$, los canales Kir3/GIRK, la recaptura de la adenosina (a través del transportador de nucleósidos equilibradores, ENT1, *equilibrative nucleoside transporter*), el receptor de glicina, el receptor NMDA y el receptor $5\text{-}HT_3$. Todos son, con la excepción de ENT1, receptores ionotrópicos o de canales iónicos. No está claro cuál de estos objetivos es responsable del aumento de la liberación de la dopamina del sistema de recompensa mesolímbico. La inhibición del ENT1 tal vez no es responsable de los efectos gratificantes (los ratones *knockout* ENT1 beben más que los controles) pero parece estar involucrado en la dependencia del alcohol a través de una acumulación de la adenosina, la estimulación de los receptores de adenosina A_2 y la consiguiente señalización CREB mejorada.

La dependencia aparece de 6 a 12 horas después de suprimir el consumo excesivo del alcohol como un síndrome de abstinencia que puede incluir temblor (principalmente de las manos), náuseas y vómitos, sudoración excesiva, agitación y ansiedad. En algunos individuos, esto es seguido por alucinaciones visuales, táctiles y auditivas de 12 a 24 horas después del cese. Las convulsiones generalizadas alcanzan a manifestarse después de 24 a 48 horas. Finalmente, de 48 a 72 horas después de suspendido el alcohol, el delirio de la abstinencia (*delirium tremens*) consigue manifestarse; en este delirio la persona tiene alucinaciones, está desorientada y muestra evidencia de inestabilidad autonómica. El *delirium tremens* se asocia con 5 a 15% de mortalidad.

Tratamiento

El tratamiento para la eliminación del etanol es de apoyo y se basa en las **benzodiacepinas**, teniendo cuidado de utilizar compuestos como el oxazepam y el lorazepam, que no son tan dependientes del metabolismo hepático oxidativo como la mayoría de las otras benzodiacepinas. En pacientes en los que la monitorización no es confiable y la función hepática es adecuada, se prefiere una benzodiacepina de acción más prolongada, como el clordiazepóxido.

Como en el tratamiento de todos los problemas crónicos de abuso de drogas, se confía mucho en los enfoques psicosociales para la adicción al alcohol. Esto es quizás aún más importante para el paciente alcohólico debido a la presencia ubicua de alcohol en muchos contextos sociales.

El tratamiento farmacológico de la adicción al alcohol es limitado, aunque se han utilizado varios compuestos con diferentes objetivos. La terapia se trata en capítulo 23.

KETAMINA Y FENCICLIDINA (PCP)

La ketamina y la PCP se desarrollaron como anestésicos generales (véase capítulo 25), pero sólo la ketamina todavía se usa para esta aplicación. Ambas drogas, junto con otras, ahora se clasifican como "drogas club" y se venden con nombres como "polvo de ángel", "cerdo" y "K. especial". Deben sus efectos a su antagonismo no competitivo dependiente del uso del receptor NMDA. Los efectos de estas sustancias se hicieron evidentes cuando los pacientes sometidos a cirugía informaron sueños vívidos y alucinaciones desagradables después de la anestesia. La ketamina y la PCP son polvos cristalinos blancos en sus formas puras, pero en la calle también se venden como líquidos, cápsulas o píldoras, que pueden inhalarse, ingerirse, inyectarse o ahumarse. Los efectos psicodélicos duran alrededor de 1 hora y también incluyen el aumento de la presión arterial, problemas de función de la memoria y alteraciones visuales. En dosis altas, han sido reportadas experiencias desagradables de fuera del cuerpo y cerca de la muerte. Aunque la ketamina y la fenciclidina no causan dependencia y adicción (riesgo relativo = 1), la exposición crónica, en particular a la PCP, puede conducir a una psicosis duradera muy parecida a la esquizofrenia, que logra persistir más allá de la exposición a la droga. De manera sorprendente, la administración intravenosa de ketamina puede eliminar los episodios de depresión en cuestión de horas (véase capítulo 30), que contrasta de manera fuerte con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y otros antidepresivos, que por lo general tardan semanas en actuar. Se cree que el mecanismo antidepresivo implica el antagonismo de los receptores de NMDA, favoreciendo así la ruta de mTOR corriente abajo de otros receptores de glutamato. La evidencia reciente sugiere una explicación alternativa. La hidroxinorquetamina, un metabolito de la ketamina, en realidad logra tener como objetivo los receptores AMPA para ejercer el efecto antidepresivo. De todos modos, una limitación es la naturaleza transitoria del efecto, que desaparece en cuestión de días, incluso con administración repetitiva.

INHALANTES

El abuso de inhalantes se define como la exposición recreativa a vapores químicos, como **nitritos**, **cetonas** e **hidrocarburos** alifáticos y aromáticos. Estas sustancias están presentes en una variedad de productos domésticos e industriales que se inhalan por "olfateo", "aspiración" o "embolsamiento". La inhalación se refiere a la inspiración frente a un recipiente abierto, aspirando un paño mojado

con la sustancia volátil antes de la inhalación, y embolsado para inhalar y exhalar una bolsa de papel o de plástico llena de humos. Es común que los novatos comiencen con el olfateo y progresen a aspirar y embolsarse a medida que se desarrolla la adicción. El abuso de inhalantes es en particular frecuente en niños y adultos jóvenes.

El mecanismo exacto de acción de la mayoría de las sustancias volátiles sigue siendo desconocido. Se ha demostrado para unos pocos la función alterada de los receptores ionotrópicos y los canales iónicos en todo el sistema nervioso central. El óxido nitroso, por ejemplo, se une a los receptores NMDA, y los aditivos del combustible mejoran la función del receptor $GABA_A$. La mayoría de los inhalantes producen euforia; se ha documentado una mayor excitabilidad del VTA para el tolueno y puede ser la base de su riesgo de adicción. Otras sustancias, como el nitrito de amilo ("poppers"), producen fundamentalmente relajación del músculo liso y mejoran la erección, pero no son adictivas. Con la exposición crónica a los hidrocarburos aromáticos (p. ej., el benceno, el tolueno) se alcanzan a observar efectos tóxicos en muchos órganos, incluidas las lesiones en la sustancia blanca en el sistema nervioso central. El manejo de la sobredosis sigue siendo de apoyo.

DROGAS VINCULADAS A LOS TRANSPORTADORES DE AMINAS BIOGÉNICAS

Cocaína

La prevalencia del uso indebido de la cocaína ha aumentado de manera considerable en la última década y ahora representa un importante problema de salud pública en todo el mundo. La cocaína es altamente adictiva (riesgo relativo = 5) y su uso se asocia con una serie de complicaciones.

La cocaína es un alcaloide que se encuentra en las hojas del *Erythroxylum coca*, un arbusto autóctono de los Andes. Durante más de 100 años se ha extraído y utilizado en medicina clínica, principalmente como anestesia local y para dilatar las pupilas en oftalmología. El famoso Sigmund Freud propuso su uso para tratar la depresión y la dependencia del alcohol, pero la adicción de manera rápida puso fin a esta idea.

El clorhidrato de cocaína es una sal soluble en agua que puede ser inyectada o absorbida por cualquier membrana de la mucosa (p. ej., aspiración nasal). Cuando se calienta en una solución alcalina, se transforma en la base libre, "cocaína crack", que luego se puede fumar. La cocaína crack inhalada se absorbe de manera rápida en los pulmones y con prontitud penetra en el cerebro, produciendo una "fiebre" casi instantánea.

En el sistema nervioso periférico, la cocaína inhibe los canales de sodio dependientes del voltaje, bloqueando así la iniciación y la conducción de los potenciales de acción (véase capítulo 26). Este mecanismo, que subyace a su efecto como anestésico local, no parece ser responsable de los efectos agudos gratificantes ni adictivos. En el sistema nervioso central, la cocaína bloquea la absorción de la dopamina, la noradrenalina y la serotonina a través de sus respectivos transportadores. El bloqueo del **transportador de la dopamina (DAT)**, al aumentar las concentraciones de la dopamina en el núcleo accumbens, se ha visto implicado en los efectos gratificantes de la cocaína (figura 32-4). De hecho, los efectos gratificantes de la cocaína se eliminan en ratones mutantes con un DAT insensible a la cocaína. La activación del sistema simpático nervioso se debe en esencia al bloqueo del transportador de la norepinefrina (*NET*) y conduce a un aumento agudo de la presión arterial, taquicardia y, con frecuencia, arritmias ventriculares. Los usuarios por lo general pierden el apetito, son hiperactivos y duermen poco. La exposición a la cocaína acrecienta el riesgo de hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y convulsiones. La sobredosis de cocaína puede provocar hipertermia, coma y la muerte. En la década de 1970, cuando apareció la cocaína crack en Estados Unidos, se sugirió que la droga es en particular dañina para el feto en mujeres embarazadas adictas. El término "bebé crack" se usó para describir un síndrome específico del recién nacido, y las madres enfrentaron duras consecuencias legales. El seguimiento de los niños, ahora adultos, no confirma una

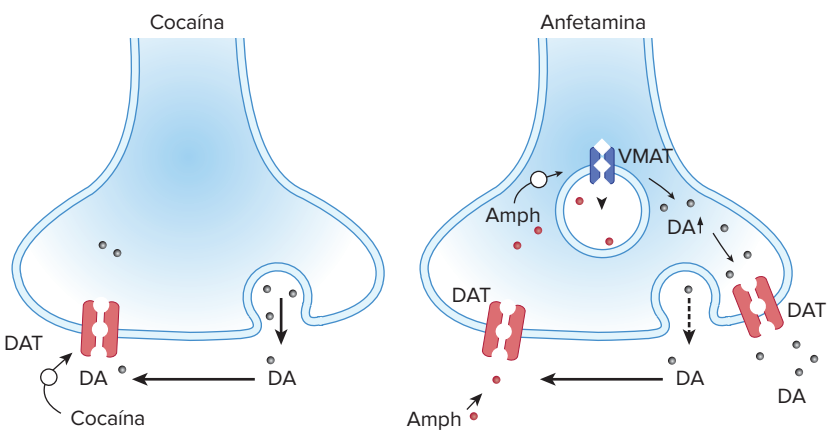


FIGURA 32-4 Mecanismo de acción de la cocaína y la anfetamina en el terminal sináptico de las neuronas de dopamina (DA). **Izquierda:** la cocaína inhibe el transportador de dopamina (DAT, *dopamine transporter*), disminuyendo la eliminación de DA de la hendidura sináptica y causando un aumento en la concentración de DA extracelular. **Derecha:** dado que la anfetamina (Amph, *amphetamine*) es un sustrato del DAT, inhibe competitivamente el transporte de DA. Además, una vez en la célula, la anfetamina interfiere con el transportador vesicular de monoaminas (VMAT, *vesicular monoamine transporter*) e impide el llenado de las vesículas sinápticas. Como consecuencia, las vesículas disminuyen y el DA citoplasmático aumenta. Esto conduce a una reversión de la dirección del DAT, aumentando fuertemente la liberación no vesicular del DA, y acrecentando aún más las concentraciones del DA extracelular.

discapacidad específica debido a la droga en el rendimiento cognitivo. Además, en esta población, el porcentaje de usuarios de drogas es comparable a los controles combinados para el entorno socioeconómico.

Las personas susceptibles logran volverse dependientes y adictas después de unas pocas exposiciones a la cocaína. Aunque se informa un síndrome de abstinencia, no es tan fuerte como el observado con los opiáceos. Alcanza a desarrollarse tolerancia, pero en algunos usuarios se observa de manera inversa; es decir, se vuelven sensibles a pequeñas dosis de la cocaína. Esta sensibilización conductual es, en parte, dependiente del contexto. Los deseos son muy fuertes y subyacen a muy alta responsabilidad de la adicción a la cocaína. Hasta la fecha, no hay ningún antagonista específico disponible, y el tratamiento de la intoxicación sigue siendo de ayuda. Desarrollar un tratamiento farmacológico para la adicción a la cocaína es una prioridad.

ANFETAMINAS

Las anfetaminas son un grupo de drogas simpaticomiméticas sintéticas de acción indirecta que causan la liberación de las aminas biógenas endógenas, como la dopamina y la noradrenalina (véanse capítulos 6 y 9). La anfetamina, la metanfetamina y sus muchos derivados ejercen sus efectos al invertir la acción de los transportadores de aminas biogénicas en la membrana plasmática. Las anfetaminas son sustratos de estos transportadores y se incorporan a la célula (figura 32-4). Una vez en la célula, las anfetaminas interfieren con el transportador de monoaminas vesiculares (VMAT, véase figura 6-4), agotando las vesículas sinápticas de su contenido de neurotransmisores. Como consecuencia, los niveles de la dopamina (u otra amina transmisora) en el citoplasma aumentan y de forma rápida se vuelven suficientes para causar la liberación en la sinapsis por inversión de la DAT de la membrana plasmática. La liberación vesical normal de la dopamina disminuye en consecuencia (porque las vesículas sinápticas contienen menos transmisor), mientras que la liberación no vesicular aumenta. Mecanismos similares se aplican para otras aminas biogénicas (serotonina y norepinefrina).

Junto con GHB y el éxtasis, las anfetaminas a menudo se conocen como "drogas de club" porque son cada vez más populares en la escena del club. A menudo se producen en pequeños laboratorios clandestinos, lo que dificulta su precisa identificación química. Se diferencian del éxtasis principalmente en el contexto del uso: la administración intravenosa y la adicción al "núcleo duro" son mucho más comunes con las anfetaminas, en especial la metanfetamina. En general, las anfetaminas conducen a niveles elevados de catecolaminas que aumentan la excitación y reducen el sueño, mientras que los efectos sobre el sistema de la dopamina intervienen en la euforia, pero también logran causar movimientos anormales y precipitar episodios psicóticos. Los efectos sobre la transmisión de la serotonina pueden desempeñar un papel en las funciones alucinógenas y anorexígenas, así como en la hipertermia a menudo causada por las anfetaminas.

A diferencia de muchas otras drogas de abuso, las anfetaminas son neurotóxicas. No se conoce el mecanismo exacto, pero la neurotoxicidad depende del receptor de NMDA y afecta principalmente a las neuronas de serotonina y dopamina.

Las anfetaminas son tomadas en un inicio en forma de pastillas por los consumidores, pero también pueden ser fumadas o inyectadas. Los usuarios fuertes a menudo progresan rápidamente a la administración intravenosa. Unas horas después de la ingestión oral, las anfetaminas aumentan el estado de alerta y causan euforia, agitación y confusión. Logra causar bruxismo (rechinar de los dientes) y enrojecimiento de la piel. Los efectos en la frecuencia cardiaca alcanzan ser mínimos con algunos compuestos (p. ej., la metanfetamina), pero al aumentar la dosis, estos agentes a menudo producen taquicardias y disritmias. Las crisis hipertensivas y la vasoconstricción pueden provocar un accidente cerebrovascular. La propagación de la infección por el VIH y la hepatitis en el centro de las ciudades se ha relacionado estrechamente con el uso compartido de agujas por parte de los usuarios de la metanfetamina por vía intravenosa.

Con el uso crónico, logra desarrollarse tolerancia a la anfetamina, lo que lleva a una escalada de la dosis. La abstinencia consiste en disforia, somnolencia (en algunos casos, insomnio) e irritabilidad general.

ÉXTASIS (MDMA)

El éxtasis es el nombre de una clase de drogas que incluye una gran variedad de derivados de compuestos relacionados con las anfetaminas, metileno dioximetanfetamina (MDMA, *methylene dioxymethamphetamine*). La MDMA se usó originalmente en algunas formas de psicoterapia, pero no se documentaron efectos médicamente útiles. Esto tal vez no sea sorprendente, porque el efecto principal del éxtasis parece ser fomentar los sentimientos de intimidad y empatía sin perjudicar las capacidades intelectuales. En la actualidad, la MDMA y sus muchos derivados a menudo se producen en pequeñas cantidades en laboratorios con este fin específico y se distribuyen en fiestas o en "raves", donde se toman de forma oral. Por tanto, el éxtasis es la **droga de diseño** prototípica y, como tal, es cada vez más popular.

Similar a las anfetaminas, la MDMA causa la liberación de las aminas biogénicas invirtiendo la acción de sus respectivos transportadores. Tiene una afinidad preferencial por el **transportador de la serotonina** (**SERT**) y por tanto amplía de manera más fuerte la concentración extracelular de la serotonina. Este aumento es tan profundo que hay una depleción intracelular marcada durante 24 horas después de una dosis única. Con la administración repetitiva, la depleción de la serotonina puede volverse permanente, lo que ha desencadenado un debate sobre su neurotoxicidad. Sin embargo la prueba directa en los modelos animales para la neurotoxicidad sigue siendo débil; varios estudios informan un deterioro cognitivo a largo plazo en los usuarios intensos de la MDMA.

En contraste, existe un amplio consenso de que la MDMA tiene varios efectos tóxicos *agudos*, en particular la hipertermia, que junto con la deshidratación (p. ej., causada por una fiesta de baile toda la noche) puede ser fatal. Otras complicaciones incluyen el síndrome serotoninérgico (cambio de estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías neuromusculares, véase capítulo 16) y convulsiones. Tras las advertencias sobre los peligros de la MDMA, algunos usuarios han intentado compensar la hipertermia bebiendo cantidades excesivas de agua, causando intoxicación con agua que implica hiponatremia grave, convulsiones e incluso la muerte.

La abstinencia es notable por un estado de ánimo "compensado" caracterizado por una depresión que dura hasta varias semanas. También se han emitido informes de una mayor agresión durante los periodos de abstinencia en usuarios crónicos del MDMA.

Tomados en conjunto, la evidencia de daño irreversible en el cerebro, aunque no completamente convincente, implica que incluso el uso recreativo ocasional de la MDMA no puede considerarse seguro.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LA DEPENDENCIA Y LA ADICCIÓN

Hasta la fecha, ningún tratamiento farmacológico único (incluso en combinación con intervenciones conductuales) elimina eficazmente la adicción. Esto no quiere decir que la adicción sea irreversible. Las intervenciones farmacológicas de hecho pueden ser útiles en todas las etapas de la enfermedad. Esto es en particular cierto en el caso de una sobredosis masiva, en la cual la reversión de la acción de la droga puede ser una medida que salve las vidas. Sin embargo, los antagonistas aprobados por la FDA están disponibles sólo para los opiáceos y las benzodiacepinas.

Las intervenciones farmacológicas también pueden tener como objetivo aliviar el síndrome de abstinencia, en particular después de la exposición a opiáceos. Suponiendo que la abstinencia refleja —al menos en parte— una hiperactividad de los sistemas adrenérgicos centrales, el agonista de los receptores adrenérgicos α2, la clonidina (también utilizado como fármaco antihipertensivo central activo, véase capítulo 11), se ha utilizado con cierto éxito para atenuar la abstinencia. En la actualidad, la mayoría de los médicos prefieren controlar la abstinencia de los opiáceos disminuyendo de forma muy lenta la administración de opiáceos de acción prolongada.

Otro tratamiento ampliamente aceptado es la sustitución de un agonista disponible de forma legal que actúa en el mismo receptor que la droga de abuso. Este enfoque ha sido aprobado para los opiáceos y la nicotina. Por ejemplo, los adictos a la heroína pueden recibir la metadona para reemplazar a la heroína; los adictos al tabaco logran recibir nicotina de manera continua a través de un sistema de parche transdérmico para reemplazar el tabaquismo. En general, una sustancia de acción rápida se reemplaza por una que actúa o se absorbe de forma más lenta. Los tratamientos de sustitución se justifican en gran medida por los beneficios de reducir los riesgos asociados a la salud, la reducción de la delincuencia asociada a las drogas y una mejor integración social. Aunque la dependencia persiste, puede ser posible, con el apoyo de las intervenciones conductuales, motivar a los consumidores de drogas a reducir de manera gradual la dosis y volverse abstinentes.

El mayor desafío es el tratamiento de la adicción en sí. Se han propuesto varios enfoques, pero todos siguen siendo experimentales. Un enfoque es reducir farmacológicamente los deseos. El antagonista del receptor opiáceo μ y agonista parcial **naltrexona** está aprobado por la FDA para esta indicación en la adicción al opiáceo y al alcohol. Su efecto es modesto y puede implicar una modulación de los sistemas opiáceos endógenos.

En la actualidad, se están llevando a cabo ensayos clínicos con varios fármacos, incluido el **baclofeno,** agonista del receptor de $GABA_B$ de alta afinidad, y los resultados iniciales han demostrado una reducción significativa del deseo. Este efecto puede estar mediado por la inhibición de las neuronas de la dopamina del VTA, que es posible a las concentraciones del baclofeno obtenidas por administración oral debido a su muy alta afinidad por el receptor $GABA_B$.

El **rimonabant** es un agonista inverso del receptor CB_1 que se comporta como un antagonista de los cannabinoides. Fue desarrollado para dejar de fumar y para facilitar la pérdida de peso. Debido a los frecuentes efectos adversos, en especial la depresión severa que lleva un riesgo sustancial de suicidio, esta droga ya no se usa clínicamente. En inicio se utilizó junto con la dieta y el ejercicio para pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2 (27 kg/m^2 si están presentes factores de riesgo asociados, como diabetes tipo 2 o dislipidemia). Aunque un reciente estudio a gran escala confirmó que el rimonabant es efectivo para dejar de fumar y prevenir el aumento de peso en los fumadores que dejan de fumar, esta indicación nunca se ha aprobado. Si bien el mecanismo celular del rimonabant aún no se ha dilucidado, los datos en roedores demuestran convincentemente que este compuesto consigue reducir la autoadministración en animales sin y con experiencia con las drogas.

Aunque sigue siendo experimental, la aparición de un modelo de circuito para la adicción ha despertado interés en las intervenciones neuromoduladoras, como la estimulación cerebral profunda (DBS, *deep brain stimulation*) o la estimulación magnética transcraneal (TMS, *transcranial magnetic stimulation*). Inspirados en "tratamientos" optogenéticos en modelos de adicción en roedores, se han propuesto nuevos protocolos para la DBS en el núcleo accumbens o la TMS en la corteza prefrontal. Los estudios de los casos parecen confirmar el potencial de tales enfoques, pero faltan estudios clínicos controlados.

RESUMEN Drogas utilizadas para tratar la dependencia y la adicción

Subclase, droga	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR OPIÁCEOS				
• Naloxona	Antagonista no selectivo de receptores opiáceos	Revierte los efectos agudos de los opiáceos; consigue precipitar el síndrome de abstinencia severa	Sobredosis de opiáceos	Efecto mucho más corto que la morfina (1-2 h); por tanto, se requieren varias inyecciones
• Naltrexona	Antagonista de receptores opiáceos	Bloquea los efectos de los opiáceos ilícitos	Tratamiento del alcoholismo, adicción a opiáceos	Semivida 10 h (oral); 5-10 días (inyección de almacenamiento)

Subclase, droga	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
OPIÁCEOS SINTÉTICOS				
• Metadona	Agonista de acción lenta del receptor opiáceo μ	Efectos agudos similares a la morfina (véase texto)	Terapia de sustitución para adictos a opiáceos	Alta biodisponibilidad oral • semivida muy variable entre individuos (rango 4-130 h) • *Toxicidad:* depresión respiratoria, estreñimiento, miosis, tolerancia, dependencia, arritmia y síntomas de abstinencia
• Levometadona	"Enantiopura" metadona que contiene sólo el enantiómero izquierdo de la molécula	Similar a la morfina y la metadona, pero a la mitad de la dosis de este último	Terapia de sustitución	Menos tóxica en comparación con la metadona racémica, en particular relacionada con los efectos adversos cardiacos (intervalo QT prolongado)
• Sulfato de morfina	Una sal que contiene sulfato de morfina pentahidratada	Versión de liberación lenta con una acción más prolongada que la morfina	Terapia de sustitución	
AGONISTA PARCIAL DE RECEPTOR OPIÁCEO μ				
• Buprenorfina	Agonista parcial en receptores opiáceos μ	Atenúa los efectos agudos de la morfina	Terapia de sustitución oral para adictos a opiáceos	Larga semivida (40 h) • formulada junto con naloxona para evitar las inyecciones intravenosas ilícitas
AGONISTA PARCIAL DE RECEPTOR NICOTÍNICO				
• Vareniclina	Agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico del tipo α4β2	Ocluye los efectos "gratificantes" del tabaquismo • mayor conciencia de los colores	Dejar de fumar	*Toxicidad:* náuseas y vómitos, convulsiones, cambios psiquiátricos
• *Citisina: análogo natural (extraído de flores de laburnum) de vareniclina*				
BENZODIACEPINAS				
• Oxazepam, otras	Moduladores positivos de los receptores $GABA_A$, aumentan la frecuencia de apertura del canal	Mejora la transmisión sináptica GABAérgica; atenúa los síntomas de abstinencia (temblor, alucinaciones, ansiedad) en alcohólicos • previene las crisis de abstinencia	*Delirium tremens*	Semivida 4-15 h • farmacocinética no afectada por la disminución de la función hepática
• *Lorazepam: alternativo al oxazepam con propiedades similares*				
ANTAGONISTA *N*-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)				
• Acamprosato	Antagonista de los receptores de glutamato NMDA	Puede interferir con las formas de plasticidad sináptica que dependen de los receptores NMDA	Tratamiento del alcoholismo • efectivo sólo en combinación con asesoramiento	Reacciones alérgicas, arritmia y presión arterial alta o baja, dolores de cabeza, insomnio e impotencia • alucinaciones, en particular en pacientes de edad avanzada
AGONISTA INVERSO DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDES				
• Rimonabant	Agonista inverso del receptor CB_1	Disminuye la liberación de neurotransmisores en las sinapsis GABAérgicas y glutamatérgicas	Aprobado en Europa desde 2006 hasta 2008 para tratar la obesidad, luego se retiró debido a los principales efectos secundarios • para el abandono del hábito de fumar nunca se aprobó, pero sigue siendo una indicación fuera de etiqueta	Depresión mayor, incluido un mayor riesgo de suicidio

REFERENCIAS

General

Creed M, Pascoli VJ, Lüscher C, *et al*. Addiction therapy. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology. *Science* 2015; 347:659.

Everitt BJ, Robbins TW. Drug addiction: Updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annu Rev Psychol* 2016;67:23.

Goldman D, Oroszi G, Ducci F, *et al*. The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005;6:521.

Lüscher C. Emergence of circuit model for addiction. *Annu Rev Neurosci* 2016;39:257-76.

Redish AD, Jensen S, Johnson A, *et al*. A unified framework for addiction: Vulnerabilities in the decision process. *Behav Brain Sci* 2008;31:461.

Walker DM, Cates HM, Heller EA, Nestler EJ, *et al*. Regulation of chromatin states by drugs of abuse. *Curr Opin Neurobiol* 2015;30:112.

Farmacología de las drogas de abuso

Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295.

Maskos U, *et al*. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005;436:103.

Morton J. Ecstasy: Pharmacology and neurotoxicity. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:79.

Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004;101:131.

Pascoli V, Terrier J, Hiver A, Lüscher C, *et al*. Sufficiency of mesolimbic dopamine neuron stimulation for the progression to addiction. *Neuron* 2015;88:1054.

Snead OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005; 352:2721.

Sulzer D, *et al*. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Prog Neurobiol* 2005;75:406.

Tan KR, *et al*. Neural basis for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 2010;463:769.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Cuando sus padres lo encontraron, el paciente tenía alucinaciones visuales de insectos coloridos. Las alucinaciones a menudo son causadas por una sobredosis de cannabis, en especial cuando se ingiere el hachís. La cinética más lenta del cannabis oral es más difícil de controlar en comparación con el fumar marihuana. El bajo rendimiento de aprendizaje puede deberse a la interferencia del cannabis exógeno con los endocannabinoides que perfeccionan la transmisión sináptica y la plasticidad. Si bien probablemente no cumpla con los criterios para la adicción en la actualidad, el paciente está en riesgo ya que los estudios epidemiológicos muestran que el abuso de drogas por lo general comienza al final de la adolescencia. El hecho de que todavía no esté usando otras drogas es un signo positivo.

SECCIÓN VI FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR ENFERMEDADES DE LA SANGRE, INFLAMATORIAS Y GOTA

CAPÍTULO 33

Agentes utilizados en citopenias; factores de crecimiento hematopoyético

James L. Zehnder, MD*

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 25 años que ha seguido una dieta vegana estricta durante los últimos 2 años presenta un entumecimiento creciente y parestesias en las extremidades, debilidad generalizada, dolor en la lengua y malestar gastrointestinal. El examen físico revela una mujer pálida con sensación de vibración disminuida, reflejos espinales disminuidos y reflejo plantar extensor (signo de Babinski). El examen de su cavidad oral revela glositis atrófica, en la cual la lengua aparece de color rojo oscuro y anormalmente lisa y brillante debido a la atrofia de las papilas linguales. Las pruebas de laboratorio revelan una anemia macrocítica basada en un hematócrito de 30% (normal para mujeres, 37-48%), una concentración de hemoglobina de 9.4 g/dL, un volumen corpuscular medio eritrocitario (MCV, *mean cell volume*) de 123 fL (normal, 84-99 fL), una concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC, *mean cell hemoglobin concentration*) de 34% (normal, 31-36%) y un bajo recuento de reticulocitos. Pruebas de laboratorio adicionales revelan una concentración sérica de folato normal y una concentración sérica de vitamina B_{12} (cobalamina) de 98 pg/mL (normal, 250-1 100 pg/mL). Una vez que se identificó la anemia megaloblástica, ¿por qué era importante medir las concentraciones séricas del ácido fólico y la cobalamina? ¿Debería esta paciente ser tratada con vitamina B_{12} oral o parenteral?

La hematopoyesis, la producción de células madre indiferenciadas de eritrocitos circulantes, plaquetas y leucocitos, es un proceso notable que produce más de 200 mil millones de células sanguíneas nuevas por día en el individuo normal e incluso un mayor número de células en personas con condiciones que causan pérdida o destrucción de las células sanguíneas. El mecanismo hematopoyético reside principalmente en la médula ósea en adultos y requiere un suministro constante de tres nutrientes esenciales —**hierro**, **vitamina B_{12}** y **ácido fólico**— así como la presencia de **factores de crecimiento hematopoyéticos**, proteínas que regulan la proliferación y la diferenciación de las células hematopoyéticas. Los suministros inadecuados de los nutrientes esenciales o los factores de crecimiento traen como resultado la escasez de células sanguíneas funcionales. La **anemia**, una deficiencia en los eritrocitos que transportan oxígeno, es la insuficiencia más común y varias formas se tratan con facilidad. La anemia de células falciformes, una condición que es el resultado de una alteración genética en la molécula de hemoglobina, es común pero no se trata de manera expedita. Esto se discute en el recuadro: "Anemia de células falciformes e hidroxiurea". La **trombocitopenia** y la **neutropenia** no son infrecuentes, y algunas formas son susceptibles de tratamiento farmacológico. En este capítulo, primero consideramos el tratamiento de la anemia debido a la deficiencia de hierro, vitamina B_{12} o ácido fóli-

* El autor reconoce las contribuciones de la anterior autora de este capítulo, Susan B. Masters, PhD.

co y luego nos referimos al uso médico de los factores de crecimiento hematopoyético para combatir la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, y para apoyar el trasplante de células madre.

AGENTES UTILIZADOS EN ANEMIAS

HIERRO

Farmacología básica

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia crónica. Al igual que otras formas de anemia crónica, ésta produce palidez, fatiga, mareos, disnea por esfuerzo y otros síntomas generalizados de hipoxia tisular. Las adaptaciones cardiovasculares a la anemia crónica —taquicardia, aumento del gasto cardiaco, vasodilatación— pueden empeorar la condición de los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

El hierro forma el núcleo del anillo de hierro-porfirina hem, que junto con las cadenas de globina forma la hemoglobina. La hemoglobina se une reversiblemente al oxígeno y proporciona el mecanismo esencial para el suministro del mismo desde los pulmones a otros tejidos. En ausencia de hierro adecuado, se forman pequeños eritrocitos con hemoglobina insuficiente, dando lugar a la **anemia microcítica hipocrómica**. El hem que contiene hierro también es un componente esencial de la mioglobina, los citocromos y otras proteínas con diversas funciones biológicas.

Farmacocinética

El hierro inorgánico libre es extremadamente tóxico, pero se requiere de hierro para proteínas esenciales como la hemoglobina; por tanto, la evolución ha proporcionado un sistema elaborado para regular la absorción, el transporte y el almacenamiento de hierro (figura 33-1). El sistema utiliza proteínas especializadas de transporte, almacenamiento, ferrirreductasa y ferroxidasa, cuyas concentraciones están controladas por la demanda del cuerpo de síntesis de hemoglobina y reservas adecuadas de hierro (cuadro 33-1). Un péptido llamado **hepcidina**, producido sobre todo por células hepáticas, sirve como un regulador central clave del sistema. Casi la totalidad del hierro utilizado para soportar la hematopoyesis se recupera de la catálisis de la hemoglobina en eritrocitos senescentes o dañados. Normalmente, sólo se pierde una pequeña cantidad de hierro del cuerpo cada día, por lo que los requisitos dietéticos son pequeños y se cumplen con facilidad con el hierro disponible en una amplia variedad de alimentos. Sin embargo, en poblaciones específicas con requerimientos de hierro incrementado (p. ej., niños en crecimiento, mujeres embarazadas) o con pérdida de hierro (p. ej., mujeres menstruantes) los requerimientos de hierro pueden exceder los suministros dietéticos normales, y se puede desarrollar una deficiencia de hierro.

A. Absorción

La dieta estadounidense promedio contiene de 10-15 mg de hierro elemental al día. Un individuo normal absorbe 5-10% de este hierro, o alrededor de 0.5-1 mg al día. El hierro se absorbe en el duodeno y en el yeyuno proximal, aunque el intestino delgado más distal puede absorberlo si es necesario. La absorción de hierro aumenta en respuesta a sus pocas reservas o al aumento de los requerimientos del mismo. La absorción total de hierro aumenta a 1-2 mg/d en mujeres que menstrúan y puede ser tan alta como 3-4 mg/d en aquellas embarazadas.

El hierro está disponible en una amplia variedad de alimentos, pero es en especial abundante en la carne. La proteína de hierro en

Anemia de células falciformes e hidroxiurea

La anemia de células falciformes es una importante causa genética de la anemia hemolítica, una forma de anemia debida a una mayor *destrucción* de eritrocitos, en lugar de la *producción* reducida de eritrocitos maduros observada con el hierro, el ácido fólico y la deficiencia de vitamina B_{12}. Los pacientes con enfermedad de células falciformes son homocigotos para el alelo aberrante β-hemoglobina S (*HbS*) (sustitución de la valina por ácido glutámico en el aminoácido 6 de la globina β) o heterocigotos por HbS y un segundo gen mutado de hemoglobina β como hemoglobina C (*HbC*) o talasemia β. La enfermedad de células falciformes tiene una mayor prevalencia en individuos de ascendencia africana porque el rasgo heterocigótico confiere resistencia a la malaria.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad de células falciformes, la anemia no es el principal problema; la anemia en general está bien compensada a pesar de que tales individuos tienen un hematócrito crónicamente bajo (20-30%), un bajo nivel de hemoglobina sérica (7-10 g/dL) y un elevado recuento de reticulocitos. En cambio, el problema principal radica en que las cadenas de HbS desoxigenadas forman estructuras poliméricas, las cuales cambian de manera drástica la forma de los eritrocitos, reducen la deformabilidad y provocan cambios en la permeabilidad de la membrana, y promueven aún más la polimerización de la hemoglobina. Los eritrocitos anormales se agregan en la microvasculatura —donde la tensión de oxígeno es baja y la hemoglobina está desoxigenada— y causan daño venooclusivo. En el sistema musculoesquelético, esto se traduce en dolor óseo y articular extremadamente severo. En el sistema vascular cerebral, causa accidente cerebrovascular isquémico. El daño al bazo aumenta el riesgo de infección, en particular por bacterias encapsuladas como el *Streptococcus pneumoniae*. En el sistema pulmonar existe un mayor riesgo de infección y, en adultos, un incremento de embolia y de hipertensión pulmonar. El tratamiento de apoyo incluye analgésicos, antibióticos, vacunación neumocócica y transfusiones de sangre. Además, el fármaco quimioterapéutico contra el cáncer, la **hidroxiurea** (la hidroxicarbamida), reduce los eventos venooclusivos. Está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de adultos con crisis recurrentes de anemia de células falciformes y autorizado en Europa en adultos y niños con eventos vasooclusivos recurrentes. Como un fármaco anticanceroso utilizado en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica y aguda, la hidroxiurea inhibe el ribonucleótido reductasa y de ese modo reduce el desoxinucleósido trifosfato y detiene las células en la fase S del ciclo celular (véase capítulo 54). En el tratamiento de la enfermedad de células falciformes, la hidroxiurea actúa a través de vías poco definidas para aumentar la producción de hemoglobina fetal γ (HbF), que interfiere con la polimerización de la HbS. Los ensayos clínicos han demostrado que la hidroxiurea disminuye las crisis dolorosas en adultos y niños con anemia de células falciformes grave. Sus efectos adversos incluyen depresión hematopoyética, efectos gastrointestinales y teratogenicidad en mujeres embarazadas.

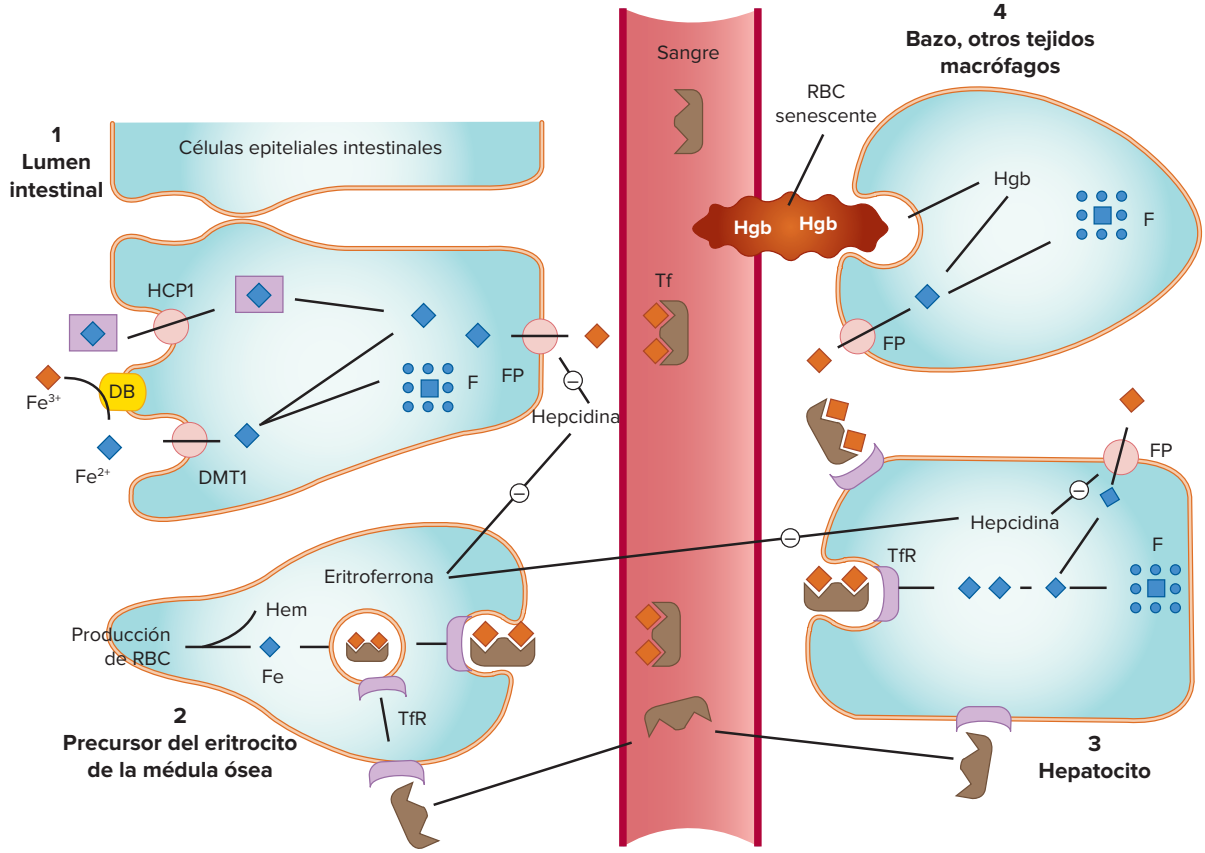


FIGURA 33-1 Absorción, transporte y almacenamiento de hierro. Las células epiteliales intestinales absorben de manera activa el hierro inorgánico a través del transportador de metales divalentes 1 (DMT1 *divalent metal transporter 1*) y el hierro hem a través de la proteína transportadora de hem 1 (HCP1, *heme carrier protein 1*). El hierro que se absorbe o libera del hierro hem absorbido en el intestino **1**) es transportado activamente a la sangre por la ferroportina (FP, *ferroportin*) y se almacena como ferritina (F, *ferritin*). En la sangre, el hierro es transportado por la transferrina (Tf, *transferrin*) a los precursores eritroides en la médula ósea para la síntesis de hemoglobina (Hgb) en los glóbulos rojos (RBC, *red blood cells*); **2**) o a los hepatocitos para el almacenamiento como ferritina **3**). El complejo de transferrina-hierro se une a los receptores de transferrina (TfR, *transferrin receptors*) en precursores eritroides y hepatocitos y se internaliza. Después de la liberación de hierro, el complejo TfR-Tf se recicla a la membrana plasmática y se libera Tf. Los macrófagos que fagocitan los eritrocitos senescentes (RBC) recuperan el hierro de la hemoglobina RBC y lo exportan o almacenan como ferritina **4**). Los hepatocitos usan varios mecanismos para tomar hierro y almacenar el mismo como ferritina. Las reservas altas de hierro hepático aumentan la síntesis de hepcidina, y la hepcidina inhibe la ferroportina; el bajo contenido de hierro en los hepatocitos y el aumento de la eritroferrona inhiben la hepcidina y mejoran la absorción de hierro a través de la ferroportina. Hierro ferroso (Fe^{2+}), diamantes azules, cuadrados; hierro férrico (Fe^{3+}), rojo; DB, citocromo B duodenal; F, ferritina; (Modificada y reproducida con permiso de Trevor A, *et al. Pharmacology Examination & Board Review.* 9a ed. McGraw-Hill; 2010. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc).

la carne se puede absorber de manera eficiente, porque el hierro hem en la hemoglobina de la carne y la mioglobina se pueden absorber intactos sin primero tener que disociarse en hierro elemental (figura 33-1). El hierro en otros alimentos, sobre todo vegetales y granos, a menudo está muy ligado a compuestos orgánicos y está mucho menos disponible para la absorción. El hierro no hem en los alimentos y el hierro en las sales de hierro inorgánico y sus complejos deben reducirse mediante una ferrirreductasa a hierro ferroso (Fe^{2+}) antes de que pueda ser absorbido por las células de la mucosa intestinal.

El hierro atraviesa la membrana luminal de la célula de la mucosa intestinal por dos mecanismos: el transporte activo de hierro ferroso por el transportador de metal divalente DMT1 y la absorción de hierro complejo con hem (figura 33-1). Junto con el hierro separado del hem absorbido, el hierro recién absorbido puede ser transportado de manera activa a la sangre a través de la membrana basolateral por un transportador conocido como ferroportina y oxidado a hierro férrico (Fe^{3+}) por la ferroxidasa hefaestina. La hepcidina derivada del hígado inhibe la liberación de hierro de las células intestinales uniéndose a la ferroportina y desencadenando su internalización y destrucción. El exceso de hierro se almacena en las células epiteliales intestinales como ferritina, un complejo soluble en agua que consiste en un núcleo de hidróxido férrico cubierto por un revestimiento de una proteína de almacenamiento especializada llamada **apoferritina**.

B. Transporte

El hierro se transporta en el plasma unido a la **transferrina**, una globulina β que puede unir dos moléculas de hierro férrico (figura 33-1). El complejo de transferrina-hierro entra en las células eritroides en proceso de maduración mediante un mecanismo receptor específico. Los receptores de transferrina —glicoproteínas de membrana integrales presentes en grandes cantidades de células eritroi-

CUADRO 33-1 Distribución de hierro en adultos normales[1]

	Contenido de hierro en adultos normales	
	Hombres	Mujeres
Hemoglobina	3 050	1 700
Mioglobina	430	300
Enzimas	10	8
Transporte (transferrina)	8	6
Almacenamiento (ferritina y otras formas)	750	300
Total	4 248	2 314

[1] Los valores se basan en información de diversas fuentes y suponen que los hombres normales pesan 80 kg y tienen un nivel de hemoglobina de 16 g/dL y que las mujeres normales pesan 55 kg y tienen un nivel de hemoglobina de 14 g/dL.

Adaptado con permiso de Kushner JP. Hypochromic anemias. En: Wyngaarden JB, Smith LH (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. 18a. ed. Saunders; 1988. Copyright Elsevier.

des en proliferación— se unen e internalizan este complejo a través del proceso de endocitosis mediada por receptor. En los endosomas, el hierro férrico se libera, se reduce a hierro ferroso y se transporta por DMT1 al citoplasma, donde se canaliza a la síntesis de hemoglobina o se almacena como ferritina. El complejo receptor de transferrina-transferrina se recicla a la membrana celular, donde la transferrina se disocia y regresa al plasma. Este proceso proporciona un mecanismo eficiente para suministrar el hierro demandado por el desarrollo de glóbulos rojos.

El aumento de la eritropoyesis se asocia con un aumento en el número de receptores de transferrina en el desarrollo de células eritroides y una reducción en la liberación de hepcidina hepática. La disminución del almacenamiento de hierro y la anemia por deficiencia del mismo se asocian con una mayor concentración de transferrina sérica.

C. Almacenamiento

Además del almacenamiento de hierro en las células de la mucosa intestinal, éste también se deposita principalmente como ferritina, en los macrófagos en el hígado, el bazo y los huesos, y en las células del hígado parenquimales (figura 33-1). La movilización de hierro de los macrófagos y hepatocitos se controla en principio por la regulación de la hepcidina de la actividad de ferroportina. Las bajas concentraciones de hepcidina dan como resultado la liberación de hierro desde estos sitios de almacenamiento; las altas concentraciones de hepcidina inhiben la liberación de hierro. La ferritina es detectable en el suero. Dado que la ferritina presente en el suero está en equilibrio con la ferritina de almacenamiento en los tejidos reticuloendoteliales, el nivel de ferritina sérica puede usarse para estimar las reservas totales de hierro corporal.

D. Eliminación

No hay un mecanismo para la excreción de hierro. Pequeñas cantidades se pierden en las heces mediante la exfoliación de las células de la mucosa intestinal, y se eliminan cantidades mínimas en la bilis, la orina y el sudor. Estas pérdidas representan no más de 1 mg de hierro por día. Debido a que la capacidad del cuerpo para excretar hierro es muy limitada, la regulación de su equilibrio debe lograrse mediante el cambio de la absorción intestinal y el almacenamiento de hierro en respuesta a las necesidades del cuerpo. Como se evidencia a continuación, la regulación alterada de la absorción de hierro conduce a una patología grave.

Farmacología clínica

A. Indicaciones para el uso de hierro

La única indicación clínica para el uso de preparados de hierro es el tratamiento o la prevención de la anemia por deficiencia de hierro. Esto se manifiesta como una anemia hipocrómica, microcítica en la que el volumen corpuscular medio de los eritrocitos (MCV) y la concentración media de hemoglobina celular son bajos (cuadro 33-2). La deficiencia de hierro se ve por lo regular en poblaciones con mayores requerimientos de hierro. Éstas incluyen bebés, en especial bebés prematuros; niños durante periodos de crecimiento rápido; mujeres embarazadas y que lactan, y pacientes con enfermedad renal crónica que pierden eritrocitos a una tasa relativamente alta durante la hemodiálisis y también los forman a gran velocidad como resultado del tratamiento con eritropoyetina del factor de crecimiento eritrocítico (véase a continuación). La absorción inadecuada de hierro también puede causar deficiencia del mismo. Esto se ve después de la gastrectomía y en pacientes con enfermedad severa del intestino delgado que da como resultado malabsorción generalizada.

La causa más común de deficiencia de hierro en adultos es la pérdida de sangre. Las mujeres que menstrúan pierden alrededor de 30 mg de hierro con cada periodo menstrual; las mujeres con sangrado menstrual abundante pueden perder mucho más. Por tanto, muchas mujeres premenopáusicas tienen pocas reservas de hierro o incluso deficiencia de hierro. En hombres y en mujeres posmenopáusicas, el sitio más frecuente de pérdida de sangre es el tracto gastrointestinal. Los pacientes con anemia por deficiencia de hierro inexplicada deben ser evaluados para detectar hemorragia gastrointestinal oculta.

CUADRO 33-2 Características distintivas de las anemias nutricionales

Deficiencia nutricional	Tipo de anemia	Anomalías de laboratorio
Hierro	Microcítica, hipocrómica con MCV <80 fL y MCHC <30%	Bajo SI <30 mcg/dL con aumento de TIBC, lo que trae como resultado un % de saturación de transferrina (SI/TIBC) de <10%; bajo nivel de ferritina sérica (<20 mcg/L)
Ácido fólico	Macrocítica, normocrómica con MCV >100 fL y MCHC normal o elevado	Ácido fólico sérico bajo (<4 ng/mL)
Vitamina B_{12}	Igual que la deficiencia del ácido fólico	Cobalamina sérica baja (<100 pmol/L) acompañada de aumento de homocisteína en suero (>13 µmol/L) y aumento de suero (>0.4 µmol/L) y orina (>3.6 µmol/moL de creatinina) ácido metilmalónico

MCV: volumen corpuscular medio; MCHC: concentración de hemoglobina corpuscular media; SI (*serum iron*): hierro sérico; TIBC (*transferrin iron-binding capacity*): capacidad de ligadura férrica total.

B. Tratamiento

La anemia por deficiencia de hierro se trata con preparaciones de hierro oral o parenteral. El hierro oral corrige la anemia tan rápida y completamente como el parenteral en la mayoría de los casos, si la absorción de éste por el tracto gastrointestinal es normal. Una excepción es el alto requerimiento de hierro en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que se someten a hemodiálisis y tratamiento con eritropoyetina; para estos pacientes se prefiere la administración parenteral de hierro.

1. *Terapia con hierro oral:* Se encuentra disponible una amplia variedad de preparaciones orales de hierro. Debido a que el hierro ferroso se absorbe de manera más eficiente, se deben usar sales ferrosas. El sulfato ferroso, el gluconato ferroso y el fumarato ferroso son todos efectivos y de bajo costo, y se recomiendan para el tratamiento de la mayoría de los pacientes.

Diferentes sales de hierro proporcionan diversas cantidades de hierro elemental, como se muestra en el cuadro 33-3. En un individuo con deficiencia de hierro, se pueden incorporar diariamente alrededor de 50-100 mg del mismo a la hemoglobina, y cerca de 25% del hierro oral administrado como sal ferrosa puede ser absorbido. Por tanto, deben administrarse 200-400 mg de hierro elemental todos los días para corregir dicha deficiencia con más rapidez. Los pacientes que no pueden tolerar dosis tan grandes de hierro pueden recibir dosis diarias más bajas, lo que da como resultado una corrección más lenta pero completa de esta insuficiencia. El tratamiento con hierro oral debe continuarse durante 3-6 meses después de la corrección de la causa de la pérdida de hierro. Esto corrige la anemia y reabastece las reservas del mismo.

Los efectos adversos comunes de la terapia con hierro oral incluyen náuseas, malestar epigástrico, calambres abdominales, estreñimiento y diarrea. Estos efectos por lo regular están relacionados con la dosis y a menudo pueden superarse disminuyendo la porción diaria de hierro o tomando las tabletas inmediatamente después o con las comidas. Algunos pacientes tienen efectos adversos gastrointestinales menos severos que otros con una sal de hierro y se benefician de los cambios en los preparados. Los pacientes que toman hierro oral desarrollan heces negras; esto no tiene importancia clínica en sí mismo, pero puede oscurecer el diagnóstico de pérdida continua de sangre gastrointestinal.

CUADRO 33-3 Algunas preparaciones orales de hierro comúnmente utilizadas

Preparación	Tamaño de la tableta	Hierro elemental por tableta	Dosificación habitual en adultos para el tratamiento de la deficiencia de hierro (tabletas por día)
Sulfato ferroso, hidratado	325 mg	65 mg	2-4
Sulfato ferroso, desecado	200 mg	65 mg	2-4
Gluconato ferroso	325 mg	36 mg	3-4
Fumarato ferroso	325 mg	106 mg	2-3

2. *Terapia con hierro parenteral:* La terapia parenteral debe reservarse para pacientes con deficiencia de hierro documentada que no pueden tolerar o absorber hierro oral y para pacientes con anemia crónica extensa que no logran mantenerse con hierro oral solamente. Esto incluye a los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que requieren hemodiálisis y tratamiento con eritropoyetina, diversas afecciones posgastrectomía y resección anterior de intestino delgado, enfermedad inflamatoria intestinal que involucra el intestino delgado proximal y síndromes de malabsorción.

El desafío con la terapia de hierro parenteral es que esta vía de administración de hierro férrico libre inorgánico produce una toxicidad grave dependiente de la dosis, que limita severamente la cantidad que se puede aplicar. Sin embargo, cuando el hierro férrico se formula como un coloide que contiene partículas con un núcleo de oxihidróxido de hierro rodeado por un núcleo de carbohidratos, el hierro bioactivo se libera con lentitud de las partículas estables de los coloides. En Estados Unidos, las tres formas tradicionales de hierro parenteral son **hierro dextrán**, **complejo de gluconato férrico de sodio** y **sacarosa de hierro**. Dos preparaciones más recientes están disponibles (véase a continuación).

El **hierro dextrán** es un complejo estable de oxihidróxido férrico y polímeros de dextrano que contiene 50 mg de hierro elemental por mililitro de solución. Éste puede administrarse por inyección intramuscular profunda o por infusión intravenosa, aunque la vía intravenosa se usa con mayor frecuencia. Esta última forma de administración elimina el dolor local y la tinción tisular que a menudo ocurre con la otra vía y permite el suministro de la dosis completa de hierro necesaria para corregir la deficiencia del mismo de una vez. Los efectos adversos de la terapia con hierro dextrán intravenoso incluye cefalea, mareo ligero, fiebre, artralgia, náusea y vómito, dolor de espalda, enrojecimiento, urticaria, broncoespasmo, y, raramente, anafilaxis y muerte. Debido al riesgo de una reacción de hipersensibilidad, una pequeña dosis de prueba de hierro dextrán siempre debe ser administrada antes que sean dadas las dosis intravenosas o intramusculares completas. Los pacientes con una historia importante de alergia y aquellos que han recibido con anterioridad hierro dextrán parenteral tienen quizá posibilidades de tener reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento. Las formulaciones de hierro dextrán usados clínicamente son distinguibles por formas de peso molecular alto y bajo. En Estados Unidos, la preparación INFeD es una forma de peso molecular bajo mientras que el dexferrum es una forma de peso molecular alto. La información clínica —principalmente de estudios observacionales— indica que el riesgo de anafilaxis está muy asociado con formulaciones de peso molecular alto.

El **complejo gluconato férrico del sodio** y el **complejo hierro sacarosa** son preparaciones de hierro parenterales alternativos. La **carboximaltosa férrica** es una preparación de hierro coloidal insertada dentro de un polímero de carbohidrato. El **ferumoxitol** es una nanopartícula de óxido de hierro superparamagnética cubierta con carbohidrato. La cubierta de carbohidrato es eliminada en el sistema reticuloendotelial, permitiendo que el hierro sea almacenado como ferritina, o liberado a transferrina. El ferumoxitol puede interferir en los estudios de imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Por tanto, si se necesitan imágenes, la MRI se debe realizar antes de la terapia con el ferumoxitol o adoptar una modalidad de imagen alternativa si es necesario poco después de la dosificación. La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) emitió una advertencia de cuadro negro sobre el riesgo de reacciones alérgicas potencialmente fatales asociadas con el uso del ferumoxitol.

Para los pacientes tratados crónicamente con hierro parenteral, es importante controlar los niveles de almacenamiento de hierro para evitar la toxicidad grave asociada con su sobrecarga. A diferencia de la terapia oral con hierro, que está sujeta al mecanismo regulatorio proporcionado por el sistema de absorción intestinal, la administración parenteral —que pasa por alto este sistema regulador— puede suministrar más hierro de lo que se puede almacenar de manera segura. Las reservas de hierro se pueden estimar sobre la base de las concentraciones séricas de ferritina y la saturación de transferrina, que es la relación entre la concentración sérica total de hierro y la capacidad de ligadura férrica total (TIBC, *total iron-binding capacity*).

Toxicidad clínica

A. Toxicidad aguda del hierro

La toxicidad aguda por hierro se observa casi exclusivamente en niños pequeños que ingieren tabletas del mismo de manera accidental. Tan sólo 10 tabletas de cualquiera de las preparaciones de hierro oral comúnmente disponibles pueden ser letales en niños pequeños. Los pacientes adultos que tomen preparados orales de hierro deben recibir instrucciones para guardar las tabletas en recipientes a prueba de niños para que éstos estén fuera de su alcance. Los niños que son envenenados con hierro oral experimentan gastroenteritis necrotizante con vómitos, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta seguidos de choque, letargo y disnea. Posteriormente, a menudo se observa mejoría, pero esto puede ser seguido por acidosis metabólica severa, coma y muerte. El tratamiento urgente es necesario. Debe realizarse **irrigación intestinal completa** (véase capítulo 58) para eliminar las píldoras no absorbidas. La **deferoxamina**, un potente compuesto quelante del hierro, puede administrarse por vía intravenosa para unir el hierro que ya ha sido absorbido y favorecer su excreción en la orina y las heces. El carbón activado, un adsorbente muy efectivo para la mayoría de las toxinas, ***no*** se une el hierro y, por tanto, no es seguro. Debe proveerse una terapia de apoyo para el sangramiento gastrointestinal, la acidosis metabólica y el choque.

B. Toxicidad crónica por hierro

La toxicidad crónica por hierro (sobrecarga de hierro), también conocida como **hemocromatosis**, se produce cuando es depositado hierro en exceso en el corazón, el hígado, el páncreas y otros órganos. Puede conducir a la insuficiencia orgánica y a la muerte. Ocurre por lo general en pacientes con hemocromatosis hereditaria, un trastorno caracterizado por una excesiva absorción de hierro, y en aquellos que reciben muchas transfusiones de glóbulos rojos durante un largo periodo (p. ej., individuos con talasemia β).

La sobrecarga crónica de hierro en ausencia de anemia es en la mayoría de los casos tratada, de manera eficiente, por flebotomía intermitente. Una unidad de sangre puede ser eliminada cada semana o hasta que todo el exceso de hierro sea eliminado. La terapia de quelación de hierro usando la **deferoxamina** parenteral o los quelantes de hierro orales **deferasirox** o **deferiprona** (véase capítulo 57) es menos eficaz así como más complicada, cara y peligrosa, pero puede ser la única opción para la sobrecarga de hierro que no consigue ser tratada con flebotomía, como es el caso de muchos individuos con causas adquiridas y hereditaria de anemia refractaria como la talasemia mayor, la anemia de células falciformes, la anemia aplásica. La deferiprona rara vez se ha asociado con agranulocitosis; por tanto, se requiere un control semanal del CBC para los pacientes tratados con este fármaco.

VITAMINA B_{12}

La vitamina B_{12} (la cobalamina) sirve como un cofactor para varias reacciones bioquímicas esenciales en humanos. La deficiencia de la misma conduce a la anemia megaloblástica (cuadro 33-2), síntomas gastrointestinales y anomalías neurológicas. Aunque la insuficiencia de esta vitamina, debido a un suministro inadecuado en la dieta, resulta inusual, la deficiencia de vitamina B_{12} en adultos —específicamente en adultos mayores— sobre todo por la absorción inadecuada de la misma en la dieta, es un trastorno relativamente común y de fácil tratamiento.

Química

La vitamina B_{12} consiste en un anillo de tipo porfirina con un átomo de cobalto central unido a un nucleótido. Diversos grupos orgánicos pueden unirse covalentemente al átomo de cobalto, formando diferentes cobalaminas. La desoxiadenosilcobalamina y la metilcobalamina son las formas activas de la vitamina en los humanos. La **cianocobalamina** y la **hidroxicobalamina** (ambas disponibles para uso terapéutico) y otras cobalaminas que se encuentran en las fuentes alimenticias se convierten a las formas activas. La fuente principal de vitamina B_{12} proviene de la síntesis microbiana; la vitamina no es sintetizada por animales o plantas. La principal fuente dietética de vitamina B_{12} es esta vitamina derivada de los microbios en la carne (en especial el hígado), los huevos y los productos lácteos. La vitamina B_{12} a veces se llama **factor extrínseco** para diferenciarlo del **factor intrínseco**, una proteína secretada por el estómago que se requiere para la absorción gastrointestinal de esta vitamina en la dieta.

Farmacocinética

La dieta estadounidense promedio contiene de 5-30 mcg de vitamina B_{12} al día, de los cuales 1-5 mcg por lo general se absorben. La vitamina se almacena con avidez, sobre todo en el hígado, en un adulto promedio que tiene una reserva de almacenamiento total de la misma de 3 000-5 000 mcg. Sólo pequeñas cantidades de ésta se pierden de manera regular en la orina y las heces. Debido a que los requerimientos diarios normales de la misma son sólo de alrededor de 2 mcg, esto tomará aproximadamente 5 años para que se agote toda esta vitamina almacenada y se desarrolle anemia megaloblástica si se detuviera la absorción de B_{12}. La vitamina B_{12} se absorbe después de que se complejiza con el **factor intrínseco**, una glicoproteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica. El factor intrínseco se combina con la vitamina B_{12} que se libera de fuentes dietéticas en el estómago y el duodeno, y el complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} se absorbe con posterioridad en el íleon distal mediante un sistema de transporte altamente selectivo mediado por receptor. La deficiencia de esta vitamina en humanos con frecuencia es el resultado de la mala absorción de la misma debido a la falta de factor intrínseco o a la pérdida o mal funcionamiento del mecanismo de absorción en el íleon distal. La deficiencia nutricional es rara, pero puede verse en vegetarianos estrictos después de muchos años sin consumir carne, huevos ni productos lácteos.

Una vez absorbida, la vitamina B_{12} se transporta a las diversas células del cuerpo ligadas a una familia de glicoproteínas especializadas, la transcobalamina I, II y III. El exceso de vitamina B_{12} se almacena en el hígado.

Farmacodinámica

Dos reacciones enzimáticas esenciales en humanos requieren vitamina B_{12} (figura 33-2). En una, la metilcobalamina sirve como un

intermediario en la transferencia de un grupo metilo del N^5-metiltetrahidrofolato a la homocisteína, formando metionina (figura 33-2A, figura 33-3, sección 1). Sin la vitamina B_{12}, la conversión de la dieta principal y el almacenamiento de folato —N^5-metiltentrahidrofolato— a tetrahidrofolato, el precursor de los cofactores de folato, no puede ocurrir. Como resultado, la deficiencia de esta vitamina conduce a la insuficiencia de los cofactores de folato necesarios para varias reacciones bioquímicas que implican la transferencia de grupos de un carbono. En particular, la disminución del tetrahidrofolato impide la síntesis de suministros adecuados de desoxitimidilato (dTMP) y purinas requeridas para la síntesis de DNA en células que se dividen con rapidez, como se muestra en la figura 33-3, sección 2. La acumulación de folato como N^5-metiltetrahidrofolato y la disminución asociada de los cofactores de tetrahidrofolato en la deficiencia de vitamina B_{12} se conoce como la "trampa de metilfolato". Éste es el paso bioquímico por el que esta vitamina y el metabolismo del ácido fólico están relacionados, y explica por qué la anemia megaloblástica de la deficiencia de vitamina B_{12} puede ser parcialmente corregido por la ingestión de grandes cantidades de ácido fólico. El ácido fólico puede reducirse a dihidrofolato mediante la enzima dihidrofolato reductasa (véase figura 33-3, sección 3) y de ese modo sirve como fuente del tetrahidrofolato requerido para la síntesis de las purinas y del dTMP demandado para la síntesis de DNA.

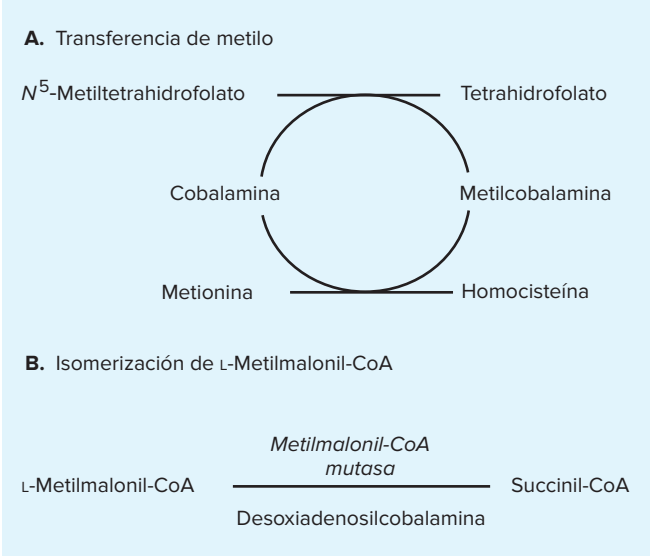


FIGURA 33-2 Reacciones enzimáticas que usan la vitamina B_{12}.

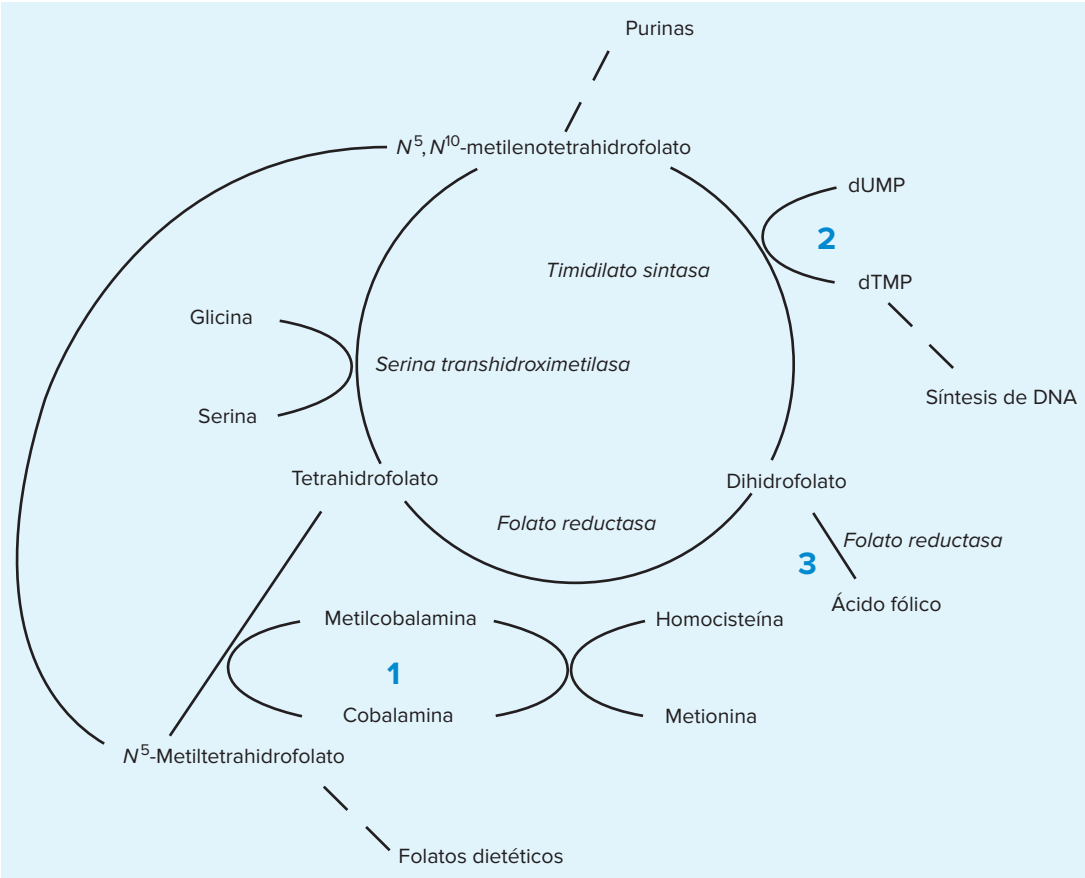


FIGURA 33-3 Reacciones enzimáticas que usan folatos. La **sección 1** muestra la reacción dependiente de vitamina B_{12} que permite que la mayoría de los folatos dietéticos entren en el conjunto cofactor del tetrahidrofolato y se convierte en la "trampa de folato" en la deficiencia de vitamina B_{12}. La **sección 2** muestra el ciclo de la desoxitimidina monofosfato (dTMP, *deoxythymidine monophosphate*). La **sección 3** muestra la vía por la cual el ácido fólico entra en el conjunto cofactor del tetrahidrofolato. Las flechas dobles indican vías con más de un paso intermedio. dUMP, desoxiuridina monofosfato (*deoxyuridine monophosphate*).

La deficiencia de vitamina B_{12} causa la acumulación de homocisteína debido a la formación reducida de la metilcobalamina, que es necesaria para la conversión de homocisteína en metionina (figura 33-3, sección 1). El aumento en la homocisteína sérica puede utilizarse para ayudar a establecer un diagnóstico de deficiencia de vitamina B_{12} (cuadro 33-2). Hay evidencia en estudios observacionales de que la homocisteína sérica elevada aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados no han mostrado una reducción definitiva en los eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) en pacientes que reciben suplementos vitamínicos que disminuyen la homocisteína sérica.

La otra reacción que demanda vitamina B_{12} es la isomerización de metilmalonil-CoA a succinil-CoA por la enzima metilmalonil-CoA mutasa (figura 33-2B). En la deficiencia de vitamina B_{12}, esta conversión no puede tener lugar y el sustrato, metilmalonil-CoA, así como el ácido metilmalónico se acumulan. El aumento de las concentraciones séricas y urinarias de ácido metilmalónico puede utilizarse para apoyar el diagnóstico de insuficiencia de esta vitamina (cuadro 33-2). En el pasado, se pensó que la acumulación anormal de metilmalonil-CoA causaba las manifestaciones neurológicas de la insuficiencia de vitamina B_{12}. Sin embargo, la evidencia más reciente implica la interrupción de la vía de síntesis de metionina como la causa de daños neurológicos. Cualquiera que sea la explicación bioquímica para este problema, el punto importante es que la administración de ácido fólico en el contexto de la deficiencia de vitamina B_{12} no evitará las manifestaciones neurológicas, aunque corregirá en gran medida la anemia causada por la insuficiencia de esta vitamina.

Farmacología clínica

La vitamina B_{12} se usa para tratar o prevenir la deficiencia. La manifestación clínica más característica de la insuficiencia de vitamina B_{12} es la anemia macrocítica megaloblástica (cuadro 33-2), a menudo con leucopenia o trombocitopenia leves o moderadas asociadas (o ambas), y una médula ósea hipercelular peculiar con acumulación de células eritroide megaloblásticas y otras células precursoras. El síndrome neurológico asociado con la deficiencia de vitamina B_{12} por lo general comienza con parestesias en los nervios periféricos y debilidad y progresa a espasticidad, ataxia y otras disfunciones del sistema nervioso central. La corrección de la deficiencia de vitamina B_{12} detiene la progresión de la enfermedad neurológica, pero no puede revertir por completo aquellos síntomas que han estado presentes durante varios meses. Aunque la mayoría de los pacientes con anomalías en esta área, causadas por la deficiencia de la vitamina, tienen anemia megaloblástica cuando se los ve por primera vez, quienes acuden de manera ocasional tienen pocas o ninguna anomalía hematológica.

Una vez que se realiza el diagnóstico de anemia megaloblástica, se debe determinar si la causa es la deficiencia de vitamina B_{12} o del ácido fólico (otras causas de anemia megaloblástica son muy raras). Esto por lo regular se puede lograr midiendo los niveles séricos de las vitaminas. La prueba de Schilling, que mide la absorción y la excreción urinaria de vitamina B_{12} marcada radiactivamente, se puede utilizar para definir aún más el mecanismo de malabsorción de vitamina B_{12} cuando se descubre que ésta es la causa de la anemia megaloblástica.

Las causas más comunes de la deficiencia de vitamina B_{12} son la anemia perniciosa, la gastrectomía parcial o total y las afecciones que actúan en el íleon distal, como los síndromes de malabsorción, la enfermedad inflamatoria intestinal o la resección del intestino delgado. Los estrictos veganos que consumen una dieta libre de carne y productos lácteos pueden tener una deficiencia de B_{12}.

La **anemia perniciosa** es el resultado de la secreción defectuosa del factor intrínseco por las células de la mucosa gástrica. Los pacientes con esta anemia tienen atrofia gástrica y no secretan el factor intrínseco (así como el ácido clorhídrico). Estos pacientes con frecuencia tienen autoanticuerpos contra el factor intrínseco. Desde sus orígenes, la prueba de Schilling demostró una absorción disminuida de vitamina B_{12} marcada radiactivamente, que se corrige cuando se administra factor intrínseco con B_{12} radiactivo, ya que la vitamina puede luego ser absorbida con normalidad. Esta prueba en la actualidad rara vez se realiza debido al uso de radiactividad en el ensayo.

La deficiencia de vitamina B_{12} también ocurre cuando la región del íleon distal, que absorbe el complejo factor intrínseco-vitamina B_{12}, está dañada, el íleon está involucrado con la enfermedad inflamatoria intestinal o se reseca quirúrgicamente. En estas situaciones, la vitamina B_{12} marcada radiactivamente no se absorbe en la prueba de Schilling, incluso cuando se agrega el factor intrínseco. Se han encontrado casos raros de insuficiencia de esta vitamina en niños, siendo secundarios a la deficiencia congénita del factor intrínseco o a defectos de los sitios receptores del complejo del factor intrínseco-vitamina B_{12} localizado en el íleon distal. Las alternativas a la prueba de Schilling incluyen pruebas de anticuerpos del factor intrínseco y análisis de niveles elevados de homocisteína y ácido metilmalónico (figura 33-2) para hacer un diagnóstico de anemia perniciosa con alta sensibilidad y especificidad.

Casi todos los casos de deficiencia de vitamina B_{12} son causados por la malabsorción de esta vitamina; por tanto, se requieren inyecciones parenterales de la misma para la terapia. En el caso de pacientes con enfermedades potencialmente reversibles, la enfermedad subyacente debe manejarse después del tratamiento inicial con vitamina B_{12} parenteral. La mayoría de los pacientes, sin embargo, no tienen síndromes de deficiencia curables y requieren un tratamiento de por vida con esta vitamina.

La vitamina B_{12} para inyección parenteral está disponible como cianocobalamina o hidroxicobalamina. Se prefiere la hidroxicobalamina porque está más unida a proteínas y por tanto permanece más tiempo en la circulación. La terapia inicial debe consistir en 100-1 000 mcg de vitamina B_{12} por vía intramuscular diariamente o cada dos días durante 1-2 semanas para reponer las reservas corporales. La terapia de mantenimiento consiste en 100-1 000 mcg intramuscular una vez al mes de por vida. Si hay anomalías neurológicas, las inyecciones de terapia de mantenimiento se deben administrar cada 1 a 2 semanas durante 6 meses antes de cambiar a inyecciones mensuales. Las mezclas de factor intrínseco-vitamina B_{12} orales y los extractos de hígado no deben usarse para tratar la deficiencia de vitamina B_{12}; sin embargo, las dosis orales diarias de 1 000 mcg de la misma suelen ser suficientes para tratar a pacientes con anemia perniciosa que rechazan o no toleran las inyecciones. Después de que la anemia perniciosa está en remisión posterior a la terapia parenteral de vitamina B_{12}, la vitamina se puede administrar por vía intranasal como un aerosol o gel.

ÁCIDO FÓLICO

Se requieren formas reducidas de ácido fólico para reacciones bioquímicas esenciales que proporcionan precursores para la síntesis de aminoácidos, purinas y DNA. La deficiencia de folato es relativamente común, aunque ésta se puede corregir con facilidad mediante la administración de ácido fólico. Las consecuencias de la deficiencia de folato van más allá del problema de la anemia por-

Suplementación de ácido fólico: un dilema de salud pública

A partir de enero de 1998, se requirió que todos los productos elaborados con granos enriquecidos en Estados Unidos y Canadá se complementaran con ácido fólico. Estas reglas se emitieron para reducir la incidencia de defectos congénitos del tubo neural (NTDs, *neural tube defects*). Los estudios epidemiológicos muestran una fuerte correlación entre la deficiencia de ácido fólico materno y la incidencia de NTD como espina bífida y anencefalia. El requerimiento para la administración de suplementos de ácido fólico es una medida de salud pública dirigida al gran número de mujeres que no reciben atención prenatal y no conocen la importancia de la ingesta adecuada de ácido fólico para prevenir los defectos de nacimiento en sus bebés. Los estudios observacionales de países que complementan los granos con ácido fólico han descubierto que la administración de suplementos se asocia con una reducción significativa (20-25%) de las tasas de NTD. Los estudios observacionales también sugieren que las tasas de otros tipos de anomalías congénitas (cardiaca y orofacial) han disminuido desde que comenzó la administración de suplementos.

Puede haber un beneficio adicional para los adultos. Se requiere el N^5-metil-tetrahidrofolato para la conversión de homocisteína en metionina (figura 33-2, figura 33-3, reacción 1). La alteración de la síntesis de N^5-metiltetrahidrofolato produce concentraciones séricas elevadas de homocisteína. La información proveniente de varias fuentes sugiere una correlación positiva entre la homocisteína sérica elevada y las enfermedades vasculares oclusivas, como la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. La información clínica sugiere que el programa de suplementación de folato ha mejorado el estado del folato y reducido la prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población de adultos de mediana edad y adultos mayores que no usaban suplementos vitamínicos. También hay evidencia de que el ácido fólico adecuado protege contra varios tipos de cáncer, incluidos el colorrectal, el de mama y el de cuello uterino.

Aunque los beneficios potenciales del ácido fólico suplementario durante el embarazo son convincentes, la decisión de requerir ácido fólico en los cereales fue controvertida. Como se describe en el texto, la ingestión de ácido fólico puede corregir parcial o totalmente la anemia causada por la deficiencia de vitamina B_{12}. Sin embargo, los suplementos de ácido fólico no previenen el daño neurológico potencialmente irreversible causado por la deficiencia de vitamina B_{12}. Las personas con anemia perniciosa y otras formas de deficiencia de vitamina B_{12} por lo regular se identifican debido a los signos y síntomas de la anemia, que casi siempre ocurre antes de los síntomas neurológicos. Algunos opositores a los suplementos de ácido fólico se mostraron preocupados de que el aumento en la ingesta del mismo en la población general enmascarara la deficiencia de vitamina B_{12} y aumentara la prevalencia de enfermedad neurológica en la población de edad avanzada. Para poner esto en perspectiva, alrededor de 4 000 embarazos, incluidos 2 500 nacidos vivos en Estados Unidos cada año se ven afectados por NTD. En contraste, se estima que más de 10% de la población anciana en Estados Unidos, o varios millones de personas, están en riesgo de complicaciones neuropsiquiátricas por deficiencia de vitamina B_{12}. En reconocimiento de esta controversia, la FDA mantuvo sus requisitos para la administración de suplementos de ácido fólico a un nivel algo bajo. También hay preocupación basada en estudios clínicos observacionales y prospectivos de que los niveles altos de ácido fólico pueden aumentar el riesgo de algunas enfermedades, como el cáncer colorrectal, para el cual el ácido fólico puede exhibir una curva en forma de campana. Se necesita más investigación para definir con mayor precisión el nivel óptimo de enriquecimiento de ácido fólico en los alimentos y las recomendaciones para la administración de suplementos de ácido fólico en diferentes poblaciones y grupos de edad.

que está implicada como una causa de malformaciones congénitas en recién nacidos y puede desempeñar un papel en la enfermedad vascular (véase recuadro: "Suplementación de ácido fólico: un dilema de salud pública").

Química

El ácido fólico (ácido pteroil-L-glutámico) se compone de un heterociclo (pteridina), ácido *p*-aminobenzoico y ácido glutámico (figura 33-4). Varios números de restos de ácido glutámico se unen a la porción de pteroil de la molécula, dando como resultado monoglutamatos, triglutamatos o poliglutamatos. El ácido fólico experimenta una reducción, catalizada por la enzima dihidrofolato reductasa ("folato reductasa"), para dar ácido dihidrofólico (figura 33-3, sección 3). El tetrahidrofolato se transforma posteriormente en cofactores de folato que poseen unidades de un carbono unidas al 5 nitrógeno, al 10 nitrógeno o a ambas posiciones (figura 33-3). Los cofactores de folato son interconvertibles mediante diversas reacciones enzimáticas y cumplen la importante función bioquímica de donar unidades de un carbono a diversos niveles de oxidación. En la mayoría de éstos, el tetrahidrofolato se regenera y está disponible para su reutilización.

Farmacocinética

La dieta estadounidense promedio contiene de 500-700 mcg de folatos diarios, de los cuales 50-200 mcg por lo general se absorben, dependiendo de los requerimientos metabólicos. Las mujeres embarazadas pueden absorber hasta 300-400 mcg de ácido fólico por día. Varias formas de ácido fólico están presentes en una amplia variedad de tejidos vegetales y animales; las fuentes más ricas son la levadura, el hígado, el riñón y los vegetales verdes. Normalmente, de 5-20 mg de folatos se almacenan en el hígado y otros tejidos. Los

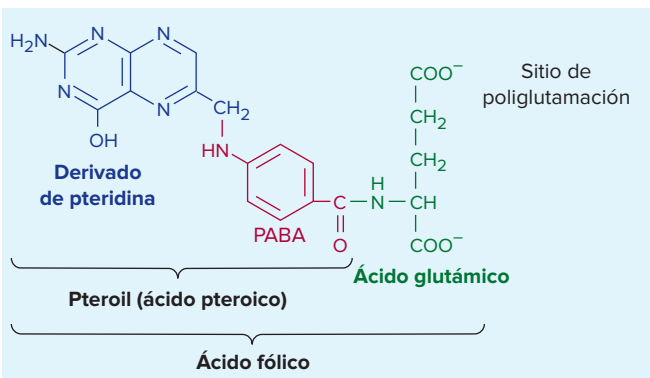


FIGURA 33-4 La estructura del ácido fólico. (Reproducida con permiso de Murray RK, *et al. Harper's Biochemistry*. 24a. ed. McGraw-Hill; 1996. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

folatos se excretan en la orina y las heces, y también se destruyen por el catabolismo, por lo que los niveles séricos se reducen en pocos días cuando disminuye la ingesta. Debido a que las reservas corporales de folatos son relativamente bajas y los requerimientos diarios altos, la deficiencia de ácido fólico y la anemia megaloblástica se pueden desarrollar dentro de 1-6 meses después de que se detiene el consumo de ácido fólico, dependiendo del estado nutricional del paciente y la tasa de utilización de folato.

El ácido fólico inalterado se absorbe fácil y completamente en el yeyuno proximal. Los folatos dietéticos, sin embargo, consisten principalmente en formas de poliglutamato de N^5-metiltetrahidrofolato. Antes de la absorción, todos menos uno de los residuos de glutamil de los poliglutamatos deben ser hidrolizados por la enzima α-1-glutamil transferasa ("conjugasa") dentro del borde en cepillo de la mucosa intestinal. El monoglutamato N^5-metiltetrahidrofolato se transporta con posterioridad al torrente sanguíneo mediante transporte activo y pasivo, y luego se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. Dentro de las células, el N^5-metiltetrahidrofolato se convierte en tetrahidrofolato mediante la reacción de desmetilación que requiere vitamina B_{12} (figura 33-3, sección 1).

Farmacodinámica

Los cofactores de tetrahidrofolato participan en reacciones de transferencia de un carbono. Como se describió anteriormente en el análisis sobre la vitamina B_{12}, una de estas reacciones esenciales produce el dTMP necesario para la síntesis de DNA. En esta reacción, la enzima timidilato sintasa cataliza la transferencia de la unidad de un carbono de N^5, N^{10}-metilentetrahidrofolato a desoxiuridina monofosfato (dUMP) para formar dTMP (figura 33-3, sección 2). A diferencia de todas las otras reacciones enzimáticas que usan cofactores de folato, en ésta el cofactor se oxida a dihidrofolato, y por cada mol de dTMP producido se consume 1 mol de tetrahidrofolato. En tejidos que proliferan con rapidez, se consumen cantidades considerables de tetrahidrofolato en esta reacción, y la síntesis continua de DNA requiere la regeneración continua de tetrahidrofolato por reducción de dihidrofolato, catalizada por la enzima dihidrofolato reductasa. El tetrahidrofolato así producido puede entonces reformar el cofactor N^5, N^{10}-metilentetrahidrofolato por la acción de serina transhidroximetilasa y así permitir la síntesis continua de dTMP. Las actividades catalíticas combinadas de dTMP sintasa, dihidrofolato reductasa y serina transhidroximetilasa se denominan *ciclo de síntesis de dTMP*. Las enzimas en el ciclo dTMP son los blancos de dos fármacos contra el cáncer: el metotrexato inhibe el dihidrofolato reductasa y el timidilato sintasa es inhibido por un metabolito de 5-fluorouracilo (véase capítulo 54).

Los cofactores de tetrahidrofolato participan en otras reacciones esenciales. Se requiere N^5-metilentetrahidrofolato para la reacción dependiente de la vitamina B_{12} que genera metionina a partir de la homocisteína (figura 33-2A, figura 33-3, sección 1). Además, los cofactores de tetrahidrofolato donan unidades de un carbono durante la síntesis *de novo* de purinas esenciales. En estas reacciones, el tetrahidrofolato se regenera y puede volver a entrar en el conjunto de cofactores de tetrahidrofolato.

Farmacología clínica

La deficiencia de folato trae como consecuencia una anemia megaloblástica que es microscópicamente indistinguible de la anemia causada por deficiencia de vitamina B_{12} (véase arriba). Sin embargo, la insuficiencia de folato no causa el síndrome neurológico característico que se observa en la deficiencia de vitamina B_{12}. En pacientes con anemia megaloblástica, el estado del folato se evalúa con análisis de folato sérico o folato de glóbulos rojos. Los niveles de folato en los glóbulos rojos a menudo son de un mayor valor diagnóstico que los niveles séricos, porque los niveles séricos de folato tienden a ser lábiles y no necesariamente reflejan los niveles tisulares.

La deficiencia de ácido fólico a menudo es causada por una ingesta dietética inadecuada de folatos. Los pacientes con dependencia del alcohol y los pacientes con enfermedad hepática pueden desarrollar deficiencia de ácido fólico debido a la mala alimentación y el almacenamiento hepático disminuido de folatos. Las mujeres embarazadas y los pacientes con anemia hemolítica tienen mayores requerimientos de folato y pueden volverse deficientes en ácido fólico, en especial si sus dietas son marginales. La evidencia implica la deficiencia de ácido fólico materno en la aparición de defectos del tubo neural fetal (véase recuadro: "Suplementación de ácido fólico: un dilema de salud pública"). Los pacientes con síndromes de malabsorción también desarrollan con frecuencia deficiencia de ácido fólico. Aquellos que requieren diálisis renal también están en riesgo de insuficiencia porque los folatos se eliminan del plasma durante el procedimiento de diálisis.

La deficiencia de ácido fólico puede ser causada por fármacos. El metotrexato y, en menor medida, el trimetoprim y la pirimetamina inhiben la dihidrofolato reductasa y pueden dar como resultado una insuficiencia de los cofactores de folato y, en última instancia, anemia megaloblástica. La terapia a largo plazo con la fenitoína también puede ocasionar deficiencia de folato, pero rara vez causa anemia megaloblástica.

La administración parenteral de ácido fólico pocas veces es necesaria, ya que el mismo, consumido por vía oral, se absorbe bien incluso en pacientes con síndromes de malabsorción. Una dosis de 1 mg de ácido fólico por vía oral diariamente es suficiente para revertir la anemia megaloblástica, restablecer los niveles normales de folato sérico y reponer las reservas corporales de folatos en casi todos los pacientes. La terapia debe continuarse hasta que se elimine o corrija la causa subyacente de la deficiencia. La terapia puede requerirse indefinidamente para pacientes con malabsorción o insuficiencia dietética. La administración de suplementos de ácido fólico, para prevenir la deficiencia del mismo, debe considerarse en pacientes de alto riesgo, incluidas mujeres embarazadas, pacientes con dependencia del alcohol, anemia hemolítica, enfermedad hepática o ciertas enfermedades de la piel y pacientes en diálisis renal.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Los factores de crecimiento hematopoyético son hormonas glicoproteicas que regulan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea. Los primeros factores de crecimiento que se identificaron se denominaron *factores estimulantes de colonias* porque podían estimular el crecimiento de colonias de diversas células progenitoras de médula ósea *in vitro*. Muchos de estos factores de crecimiento se han purificado y clonado, y sus efectos sobre la hematopoyesis se han estudiado ampliamente. Las cantidades de estos factores de crecimiento suficientes para uso clínico se producen mediante tecnología de DNA recombinante.

De los factores de crecimiento hematopoyéticos conocidos, la **eritropoyetina** (**epoetina alfa y epoetina beta**), **factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF,** ***granulocyte colony-stimulating factor*****)**, **factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF,** ***granulocyte-macrophage colony-stimulating***

***factor*), interleucina 11 (IL-11, *interleukin 11*)** y agonistas del receptor de trombopoyetina (el **romiplostim** y el **eltrombopag**) están actualmente en uso clínico.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos y los fármacos que imitan su acción tienen efectos complejos sobre la función de una amplia variedad de tipos celulares, incluidas las células no hematológicas. Se está investigando su utilidad en otras áreas de la medicina, en particular como fármacos potenciales contra el cáncer y antiinflamatorios.

ERITROPOYETINA

Química y farmacocinética

La eritropoyetina, una glicoproteína de 34 a 39 kDa, fue el primer factor de crecimiento hematopoyético humano que se aisló. Originalmente fue purificada de la orina de pacientes con anemia severa. La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO, [*recombinant human erythropoietin*] epoetina alfa) se produce en un sistema de expresión de células de mamíferos. Después de la administración intravenosa, la eritropoyetina tiene una semivida sérica de 4-13 horas en pacientes con insuficiencia renal crónica. No se elimina por diálisis. Se mide en unidades internacionales (UI) (IU, *international units*). La darbepoetina alfa es una forma modificada de la eritropoyetina que está más fuertemente glucosilada como resultado de los cambios en los aminoácidos. La darbepoetina alfa tiene una semivida más larga de dos a tres veces más que la epoetina alfa. El metoxi-polietilenglicol epoetina beta es una isoforma de eritropoyetina unida covalentemente a un polímero de polietilenglicol largo. Este producto recombinante de vida larga se suministra como una sola dosis intravenosa o subcutánea a intervalos de 2 semanas o mensuales, mientras que la epoetina alfa por lo regular se administra tres veces a la semana y la darbepoetina semanalmente.

Farmacodinámica

La eritropoyetina estimula la proliferación y diferenciación eritroide al interactuar con receptores de eritropoyetina en progenitores de glóbulos rojos. El receptor de la eritropoyetina es un miembro de la superfamilia JAK/STAT de los receptores de citocinas que utilizan la fosforilación de proteínas y la activación del factor de transcripción para regular la función celular (véase capítulo 2). La eritropoyetina también induce la liberación de reticulocitos desde la médula ósea. La eritropoyetina endógena se produce principalmente en el riñón. En respuesta a la hipoxia tisular, se origina más eritropoyetina a través de una mayor tasa de transcripción del gen de la eritropoyetina. Esto da como resultado la corrección de la anemia, siempre que la respuesta de la médula ósea no se vea afectada por deficiencia nutricional de glóbulos rojos (en especial deficiencia de hierro), trastornos primarios de la médula ósea (véase a continuación) o supresión de médula ósea por fármacos o enfermedades crónicas.

Normalmente, existe una relación inversa entre el nivel de hematócrito o de hemoglobina y el nivel de eritropoyetina en suero. Los individuos no anémicos tienen niveles séricos de eritropoyetina de menos de 20 UI/L. A medida que los niveles de hematócrito y hemoglobina disminuyen y la anemia se vuelve más severa, el nivel de eritropoyetina sérica aumenta de manera exponencial. Los pacientes con niveles de eritropoyetina moderadamente graves en el rango de 100-500 UI/L, y los pacientes con anemia severa pueden tener niveles de miles de UI/L. La excepción más importante a esta relación inversa es la anemia de la insuficiencia renal crónica. En pacientes con enfermedad renal, los niveles de eritropoyetina son por lo general bajos porque los riñones no pueden producir el factor de crecimiento. Éstos son los pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento con eritropoyetina exógena. En la mayoría de los trastornos primarios de la médula ósea (anemia aplásica, leucemias, trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos, etc.) y la mayoría de las anemias nutricionales y secundarias, los niveles endógenos de eritropoyetina son altos, por lo que hay menos probabilidad de una respuesta a la eritropoyetina exógena (pero, véase a continuación).

Farmacología clínica

La disponibilidad de agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESAs, *erythropoiesis-stimulating agents*) ha tenido un impacto positivo significativo en pacientes con varios tipos de anemia (cuadro 33-4). Los ESA mejoran consistentemente el nivel de hematócrito y hemoglobina, a menudo eliminan la necesidad de transfusiones y mejoran de manera confiable los índices de calidad de vida. Los ESA se usan de forma rutinaria en pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica. En pacientes tratados con un ESA, por lo regular se observa un aumento en el recuento de reticulocitos en alrededor de 10 días y un aumento en los niveles de hematócrito y hemoglobina en 2-6 semanas. Las dosis de ESA se ajustan para mantener un nivel de hemoglobina que no exceda de 10-12 g/dL. Para apoyar el aumento de la eritropoyesis, casi todos los pacientes con enfermedad renal crónica requieren suplementos de hierro oral o parenteral. La administración de suplementos de folato también puede ser necesaria en algunos pacientes.

En pacientes seleccionados, la eritropoyetina también se usa para reducir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos en aquellos sometidos a quimioterapia para el cáncer mielosupresor que tienen un nivel de hemoglobina de menos de 10 g/dL, y para los seleccionados con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo y anemia que requieren transfusión de células sanguíneas. Los pacientes que tienen niveles de eritropoyetina sérica desproporcionadamente bajos por su grado de anemia tienen más probabilidades de responder al tratamiento. Aquellos con rangos de eritropoyetina endógena de menos de 100 UI/L tienen las mejores posibilidades de respuesta, aunque los pacientes con niveles de eritropoyetina entre 100 y 500 UI/L responden de manera ocasional. El metoxi-polietilenglicol epoetina beta no debe usarse para el tratamiento de la anemia causada por la quimioterapia del cáncer, debido a que un ensayo clínico encontró de manera significativa más muertes entre los pacientes que recibieron esta forma de eritropoyetina.

La eritropoyetina es uno de los fármacos comúnmente usados de forma ilegal por los atletas de resistencia para mejorar el rendimiento. Otros métodos como la transfusión autóloga de glóbulos rojos o el uso de andrógenos también se han usado para aumentar la hemoglobina. El "dopaje sanguíneo" constituye un serio riesgo para la salud de los atletas y, como un modo de fraude, está prohibido en todos los países y examinado de manera rutinaria en eventos atléticos.

Toxicidad

Los efectos adversos más comunes de la eritropoyetina son la hipertensión y las complicaciones trombóticas. Los ESA, en estudios clínicos, aumentan el riesgo de eventos tanto cardiovasculares graves como tromboembólicos, accidentes cerebrovasculares y mortalidad cuando se administran para soportar niveles de hemoglobina mayores a 11 g/dL. Además, un metaanálisis de 51 ensayos de los ESA controlados con placebo en pacientes con cáncer reportó una

CUADRO 33-4 Usos clínicos de factores de crecimiento hematopoyético y agentes que imitan sus acciones

Factor de crecimiento hematopoyético	Condición clínica que se trata o se previene	Destinatarios
Eritropoyetina, darbepoetina alfa	Anemia	Pacientes con insuficiencia renal crónica Pacientes infectados por HIV tratados con zidovudina Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia contra el cáncer mielosupresor Pacientes programados para someterse a cirugía electiva, no cardiaca, no vascular
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF; filgrastim) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF; sargramostim)	Neutropenia	Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia contra el cáncer mielosupresor Pacientes con neutropenia crónica severa Pacientes que se recuperan del trasplante de médula ósea
	Trasplante de células madre o de médula ósea	Pacientes con tumores malignos no mieloides u otras afecciones que se tratan con trasplante de células madre o de médula ósea
	Movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs, *peripheral blood progenitor cells*)	Donantes de células madre para trasplante alogénico o autólogo
Interleucina-11 (IL-11, oprelvekin)	Trombocitopenia	Pacientes con tumores malignos no mieloides que reciben quimioterapia para cáncer mielosupresor
Romiplostim, eltrombopag	Trombocitopenia	Pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática

mayor tasa de mortalidad de todas las causas y trombosis venosa en los que recibieron un ESA. Con base en la evidencia acumulada, se recomienda que el nivel de hemoglobina no exceda 11 g/dL en pacientes con enfermedad renal crónica que reciben un ESA, y que éstos se apliquen de manera cautelosa en pacientes con cáncer (p. ej., cuando los niveles de hemoglobina son <10 g/dL) y con la dosis más baja necesaria para evitar la transfusión. Se recomienda además que los ESA no se utilicen cuando se administra una terapia contra el cáncer con intención curativa.

Las reacciones alérgicas a los ESA han sido poco frecuentes. Ha habido un pequeño número de casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA, *pure red cell aplasia*) acompañados por anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina. La PRCA fue observada con mayor frecuencia en pacientes en diálisis tratados por vía subcutánea durante un periodo prolongado con una forma particular de epoetina alfa (Eprex con un estabilizador de polisorbato 80 en lugar de albúmina sérica humana) que no está disponible en Estados Unidos. Después de que las agencias regulatorias requirieron que Eprex se administrara por vía intravenosa en lugar de la subcutánea, la tasa de PRCA asociada a ESA disminuyó. Sin embargo, aún se han observado casos raros con todos los ESA administrados por vía subcutánea durante periodos prolongados en pacientes con enfermedad renal crónica.

FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE

Química y farmacocinética

El **G-CSF** y el **GM-CSF**, los dos factores de crecimiento mieloides actualmente disponibles para uso clínico, se purificaron en un inicio a partir de líneas celulares humanas cultivadas (cuadro 33-4). El G-CSF humano recombinante (**rHuG-CSF**; el **filgrastim**) se produce en un sistema de expresión bacteriano. Es un péptido no glicosilado de 175 aminoácidos, con un peso molecular de 18 kDa. El **Tbo-filgastrim** es similar al filgrastim, con diferencias estructurales menores y actividad equivalente. El GM-CSF humano recombinante (**rHuGM-CSF**; el **sargramostim**) es producido en un sistema de expresión de la levadura. Es un péptido glicosilado parcialmente de 127 aminoácidos, comprende tres especies moleculares con pesos moleculares de 15 500, 15 800, y 19 500. Estas preparaciones tienen semividas séricas de 2-7 horas después de la administración intravenosa o subcutánea. El **pegfilgrastim**, un producto de conjugación covalente del filgrastim y una forma del polietilenglicol, tiene una semivida en suero mucho más prolongada que el G-CSF recombinante, y se puede inyectar una vez por ciclo de quimioterapia mielosupresora en lugar de diariamente durante varios días. El **lenogastrin,** usado de manera extensiva en Europa, es una forma glicosilada de G-CSF recombinante.

Farmacodinámica

Los factores de crecimiento mieloides estimulan la proliferación y la diferenciación al interactuar con receptores específicos que se encuentran en las células progenitoras mieloides. Al igual que el receptor de la eritropoyetina, éstos son miembros de la superfamilia JAK/STAT (véase capítulo 2). El G-CSF estimula la proliferación y diferenciación de progenitores ya comprometidos con el linaje de neutrófilos. También activa la actividad fagocítica de los neutrófilos maduros y prolonga su supervivencia en la circulación. El G-CSF también tiene una notable capacidad para movilizar células madre hematopoyéticas, es decir, para aumentar su concentración en sangre periférica. Este efecto biológico subyace a un importante avance en el trasplante: el uso de **células madre de sangre periférica** (**PBSCs,** *peripheral blood stem cells*) en lugar de células madre de médula ósea para el trasplante autólogo y alogénico de células madre hematopoyéticas (véase a continuación).

El GM-CSF tiene acciones biológicas más amplias que el G-CSF. Éste es un factor de crecimiento hematopoyético multipotencial que estimula la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras granulocíticas tempranas y tardías, así como de los progenitores eri-

troides y megacariocitos. Al igual que el G-CSF, el GM-CSF también estimula la función de neutrófilos maduros. El GM-CSF actúa junto con la interleucina-2 para estimular la proliferación de las células T y parece ser un factor localmente activo en el sitio de la inflamación. El GM-CSF moviliza células madre de sangre periférica, pero es significativamente menos eficaz y más tóxico que el G-CSF en este sentido.

Farmacología clínica

A. Neutropenia inducida por quimioterapia contra el cáncer

La neutropenia es un efecto adverso común de los fármacos citotóxicos utilizados para tratar el cáncer y aumenta el riesgo de infección grave en pacientes que reciben quimioterapia. A diferencia del tratamiento de la anemia y la trombocitopenia, la transfusión de pacientes neutropénicos con granulocitos recogidos de donantes se realiza con poca frecuencia y con éxito limitado. La introducción del G-CSF en 1991 representó un hito en el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia. Este factor de crecimiento acelera drásticamente la tasa de recuperación de neutrófilos después de la quimioterapia mielosupresora de dosis intensiva (figura 33-5). Esto reduce la duración de la neutropenia y por lo general aumenta el recuento nadir, el conteo de neutrófilos es el más bajo visto después de un ciclo de quimioterapia.

La capacidad del G-CSF para aumentar los recuentos de neutrófilos después de la quimioterapia mielosupresora es casi universal, pero su impacto en los resultados clínicos es más variable. Muchos, pero no todos, los ensayos clínicos y los metaanálisis han demostrado que el G-CSF reduce los episodios de neutropenia febril, los requisitos de antibióticos de amplio espectro, las infecciones y los días de hospitalización. Los ensayos clínicos no han demostrado una mejor supervivencia en pacientes con cáncer tratados con el G-CSF. Las pautas clínicas para el uso de G-CSF después de la quimioterapia citotóxica recomiendan reservar G-CSF para pacientes con alto riesgo de neutropenia febril según la edad, el historial médico y las características de la enfermedad; quienes reciben regímenes de quimioterapia intensivos en dosis que tienen un riesgo mayor de 20% de causar neutropenia febril; aquellos con un episodio previo de neutropenia febril después de la quimioterapia citotóxica; pacientes con alto riesgo de neutropenia febril, y en quienes es poco probable que sobrevivan a un episodio de neutropenia febril. El pegfilgrastim es una alternativa al G-CSF para la prevención de la neutropenia febril inducida por la quimioterapia. Este fármaco se puede administrar una vez por ciclo de quimioterapia, y puede acortar el periodo de neutropenia grave un poco más que el G-CSF.

FIGURA 33-5 Efectos del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *línea roja*) o placebo (*línea verde*) en el recuento absoluto de neutrófilos (ANC, *absolute neutrophil count*) después de la quimioterapia citotóxica para el cáncer de pulmón. Las dosis de fármacos quimioterapéuticos se administraron los días 1 y 3. El G-CSF o las inyecciones de placebo se iniciaron el día 4 y se continuaron diariamente hasta el día 12 o 16. El primer pico en ANC refleja el reclutamiento de células maduras por el G-CSF. El segundo pico refleja un aumento marcado en la producción de nuevos neutrófilos por la médula ósea bajo estimulación por el G-CSF. (El ANC normal es de 2.2-8.6 × 10^9/L.) (Reproducida con autorización de Crawford J, *et al.* Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de Massachusetts Medical Society.)

Al igual que el G-CSF y el pegfilgrastim, el GM-CSF también reduce la duración de la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica. Ha sido más difícil de demostrar que el GM-CSF reduce la incidencia de neutropenia febril, probablemente porque el GM-CSF en sí mismo puede provocar fiebre. En el tratamiento de neutropenia inducida por quimioterapia, el G-CSF 5 mcg/kg diario o GM-CSF 250 mcg/m^2 diario por lo general se inicia dentro de las 24-72 horas después de completar la quimioterapia y se continúa hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 10 000 células/μL. El pegfilgrastim se administra en una sola dosis de 6 mg.

La utilidad y la seguridad de los factores de crecimiento mieloides en la atención de apoyo posquimioterapia de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*) han sido objeto de una serie de ensayos clínicos. Debido a que las células leucémicas surgen de progenitores cuya proliferación y diferenciación normalmente están reguladas por factores de crecimiento hematopoyéticos, incluidos el GM-CSF y el G-CSF, existía la preocupación de que los factores de crecimiento mieloides pudieran estimular el crecimiento de células leucémicas y aumentar la tasa de recaídas. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados sugieren que tanto el G-CSF como el GM-CSF son seguros después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide y linfoblástica. No ha habido evidencia de que estos factores de crecimiento reduzcan la tasa de remisión o aumenten la tasa de recaída. Por el contrario, los factores de crecimiento aceleran la recuperación de neutrófilos y reducen las tasas de infección y los días de hospitalización. Tanto el G-CSF como el GM-CSF cuentan con la aprobación de la FDA para el tratamiento de pacientes con AML.

B. Otras aplicaciones

El G-CSF y el GM-CSF también han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la neutropenia asociada con **neutropenia congénita**, **neutropenia cíclica**, **mielodisplasia** y **anemia aplásica**. Muchos pacientes con estos trastornos responden con un aumento rápido y a veces dramático en el recuento de neutrófilos. En algunos casos, esto produce una disminución en la frecuencia de infecciones. Debido a que ni el G-CSF ni el GM-CSF estimulan la formación de eritrocitos y plaquetas, a veces se combinan con otros factores de crecimiento para el tratamiento de la pancitopenia.

Los factores de crecimiento mieloides desempeñan un papel importante en el **trasplante autólogo de células madre** para pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia. La quimioterapia de dosis alta con apoyo de células madre autólogas se usa cada vez más para tratar a pacientes con tumores que son resistentes a dosis estándar de fármacos quimioterapéuticos. Los regímenes de dosis altas producen una mielosupresión extrema; ésta luego se contrarresta mediante la reinfusión de las propias células madre hematopoyéticas del paciente (las cuales se recogen antes de la quimioterapia). La administración del G-CSF o el GM-CSF tempranamente después del trasplante de células madre autólogas reduce el tiempo de injerto y la recuperación de la neutropenia en pacientes

que reciben células madre obtenidas de médula ósea o de sangre periférica. Estos efectos se observan en pacientes tratados por linfoma o por tumores sólidos. El G-CSF y el GM-CSF también se usan para apoyar a los pacientes que han recibido un trasplante alogénico de médula ósea para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas o estados de insuficiencia de la médula ósea. En este contexto, los factores de crecimiento aceleran la recuperación de la neutropenia sin aumentar la incidencia de enfermedad aguda de injerto contra huésped.

Quizá la función más importante de los factores de crecimiento mieloides en el trasplante es la movilización de las PBSC. Las células madre recogidas de la sangre periférica casi han reemplazado a la médula ósea como la preparación hematopoyética utilizada tanto para el trasplante autólogo como el alogénico. Las células se pueden recolectar en un entorno ambulatorio con un procedimiento que evita gran parte del riesgo y la incomodidad de la recolección de médula ósea, incluida la necesidad de anestesia general. Además, existe evidencia de que el trasplante de PBSC da como resultado un injerto más rápido de todos los linajes de células hematopoyéticas y en tasas reducidas de fallo del injerto o recuperación tardía de las plaquetas.

El G-CSF es la citocina más comúnmente utilizada para la movilización de PBSC debido a su mayor eficacia y toxicidad reducida en comparación con el GM-CSF. Para movilizar células madre para el trasplante autólogo, los donantes reciben 5-10 mcg/kg diariamente por vía subcutánea durante 4 días. El quinto día, se someten a la leucaféresis. El éxito del trasplante de PBSC depende de la transfusión de cantidades adecuadas de células madre. El CD34, un antígeno presente en las células progenitoras tempranas y ausente en las células tardías, comprometidas, se usa como un marcador para las células madre requeridas. El objetivo es infundir al menos 5×10^6 de CD34 células/kg; este número de CD34 células por lo general da como resultado un injerto rápido y duradero de todos los linajes celulares. Esto puede tomar varias leucaféresis separadas para recolectar suficientes células CD34, en especial de pacientes mayores y aquellos que han estado expuestos a radioterapia o quimioterapia.

Para los pacientes con mieloma múltiple o linfoma no Hodgkin que responden subóptimamente al G-CSF solo, el nuevo movilizador de células madre hematopoyéticas el **plerixafor** puede agregarse al G-CSF. El plerixafor es una molécula biciclamo desarrollada en un inicio como un fármaco anti-HIV debido a su capacidad de inhibir el receptor 4 de quimiocina CXC (CXCR4, *CXC chemokine receptor 4*), un correceptor para la entrada del HIV en los linfocitos T CD4+ (véase capítulo 49). Los primeros ensayos clínicos del plerixafor revelaron una notable capacidad para aumentar las células CD34 en la sangre periférica. El plerixafor moviliza las células CD34 al evitar que el factor-1α (CXCL12) derivado de las células del estroma de la quimiocina se una a CXCR4 y dirija a las células CD34 hacia el "hogar" de la médula ósea. El plerixafor se administra por inyección subcutánea después de 4 días de tratamiento con el G-CSF y 11 horas antes de la leucaféresis; se puede usar con el G-CSF hasta 4 días continuos. El plerixafor se elimina principalmente por vía renal y debe ajustarse a la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El fármaco es bien tolerado; los efectos adversos más comunes asociados con su uso son reacciones en el lugar de la inyección, trastornos gastrointestinales, mareos, fatiga y cefalea.

Toxicidad

Aunque los tres factores de crecimiento tienen efectos similares sobre los recuentos de neutrófilos, el G-CSF y el pegfilgrastim se usan con más frecuencia que el GM-CSF debido a que se toleran mejor. El G-CSF y el pegfilgrastim pueden causar dolor en los huesos, que desaparece cuando se suspenden los fármacos. El GM-CSF puede causar efectos secundarios más severos, en particular a dosis más altas. Estos incluyen fiebre, malestar general, artralgias, mialgias y un síndrome de fuga capilar caracterizado por edema periférico y derrames pleurales o pericárdicos. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir pero no son frecuentes. La rotura esplénica es una complicación rara pero grave del uso del G-CSF para la movilización de PBSC.

FACTORES DE CRECIMIENTO DE MEGACARIOCITO

Los pacientes con trombocitopenia tienen un alto riesgo de hemorragia. Aunque la transfusión de plaquetas se usa comúnmente para tratar la trombocitopenia, este procedimiento puede causar reacciones adversas en el receptor; además, un número significativo de pacientes no logra exhibir el aumento esperado en el recuento de plaquetas. La **trombopoyetina (TPO, *thrombopoietin*)** y la **IL-11** parecen ser reguladores endógenos clave de la producción de plaquetas. Una forma recombinante de IL-11 fue el primer agente en obtener la aprobación de la FDA para el tratamiento de la trombocitopenia. La trombopoyetina humana recombinante, y una forma pegilada de una proteína de trombopoyetina humana acortada, se sometieron a una extensa investigación clínica en la década de 1990. Sin embargo, se abandonó el desarrollo posterior después de la formación de autoanticuerpos contra la trombopoyetina nativa en sujetos humanos sanos y causaron trombocitopenia. Los esfuerzos se trasladaron a la investigación de nuevos agonistas no inmunogénicos del receptor de la trombopoyetina, que se conoce como Mpl. Dos agonistas de la trombopoyetina (el romiplostim y el eltrombopag) están aprobados para el tratamiento de la trombocitopenia.

Química y farmacocinética

La **interleucina-11** es una proteína de 65 a 85 kDa producida por fibroblastos y células del estroma en la médula ósea. El **oprelvekin**, la forma recombinante de IL-11 aprobada para uso clínico (cuadro 33-4), se produce por expresión en *Escherichia coli*. La semivida de IL-11 es de 7-8 horas cuando el fármaco se inyecta por vía subcutánea.

El **romiplostim** es un péptido agonista de trombopoyetina unido covalentemente a fragmentos de anticuerpos que sirven para prolongar la semivida del péptido. El péptido de unión a Mpl no tiene homología de secuencia con la trombopoyetina humana, y no hay evidencia en estudios en animales o humanos de que el péptido de unión a Mpl o el romiplostim induzca anticuerpos contra la trombopoyetina. Después de la administración subcutánea, el romiplostim se elimina por el sistema reticuloendotelial con una semivida promedio de 3-4 días. Su semivida está inversamente relacionada con el recuento de plaquetas en suero; tiene una semivida más prolongada en pacientes con trombocitopenia y una semivida más corta en aquellos cuyos recuentos de plaquetas se han recuperado a niveles normales. El romiplostim está aprobado para la terapia de pacientes con trombocitopenia inmune crónica que han tenido una respuesta inadecuada a otras terapias.

El **eltrombopag** es una molécula agonista de la trombopoyetina no peptídica, pequeña, activa por vía oral, aprobada para terapia en pacientes con trombocitopenia inmune crónica que han tenido una respuesta inadecuada a otras terapias, y para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con hepatitis C para permitir el inicio de la terapia con el interferón. Después de la administración oral, los niveles máximos del eltrombopag se observan en 2-6 horas

y la semivida es de 26-35 horas. El eltrombopag se excreta principalmente en las heces.

Farmacodinámica

La interleucina-11 actúa a través de un receptor de citocina de superficie celular específico para estimular el crecimiento de células linfoides y mieloides múltiples. Éste actúa sinérgicamente con otros factores de crecimiento para estimular el crecimiento de progenitores megacariocíticos primitivos y, lo que es más importante, aumenta el número de plaquetas y neutrófilos periféricos.

El romiplostim tiene una alta afinidad por el receptor Mpl humano. El eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del receptor Mpl. Ambos fármacos inducen la señalización a través de la vía del receptor Mpl y causan un aumento dependiente de la dosis en el recuento de plaquetas. El romiplostim se administra una vez a la semana mediante inyección subcutánea. El eltrombopag es un fármaco oral. Para ambos fármacos, se observan las respuestas pico de recuento de plaquetas en aproximadamente 2 semanas.

Farmacología clínica

La interleucina-11 está aprobada para la prevención secundaria de la trombocitopenia en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento de cánceres no mieloides. Los ensayos clínicos muestran que reduce el número de transfusiones de plaquetas requeridas por los pacientes que experimentan trombocitopenia severa después de un ciclo previo de quimioterapia. Aunque la IL-11 tiene amplios efectos estimuladores sobre los linajes de células hematopoyéticas *in vitro*, no parece tener efectos significativos sobre la leucopenia causada por la quimioterapia mielosupresora. La interleucina-11 se administra por inyección subcutánea a una dosis de 50 mcg/kg al día. Se inicia a las 6-24 horas después de la finalización de la quimioterapia y se continúa durante 14-21 días o hasta que el recuento de plaquetas pasa el nadir y aumenta a más de 50 000 células/μL.

En pacientes con trombocitopenia inmune crónica que no respondieron adecuadamente al tratamiento previo con esteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía, el romiplostim y el eltrombopag aumentan de manera significativa el recuento de plaquetas en la mayoría de los pacientes. Ambos fármacos se usan a la dosis mínima requerida para mantener recuentos de plaquetas superiores a 50 000 células/μL.

Toxicidad

Los efectos adversos más comunes de IL-11 son fatiga, cefalea, mareos y efectos cardiovasculares. Los efectos cardiovasculares incluyen anemia (debido a la hemodilución), disnea (debido a la acumulación de líquido en los pulmones) y arritmias auriculares transitorias. La hipocalcemia también se ha visto en algunos pacientes. Todos estos efectos adversos parecen ser reversibles.

El eltrombopag es potencialmente hepatotóxico y se debe controlar la función hepática, en especial cuando se usa en pacientes con hepatitis C. También se ha reportado trombosis de la vena porta con el eltrombopag y el romiplostim en el contexto de la enfermedad hepática crónica. En pacientes con síndromes mielodisplásicos, el romiplostim aumenta el recuento de blastos y el riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda. Se ha observado fibrosis de la médula con agonistas de trombopoyetina, pero por lo general es reversible cuando se suspende el fármaco. Se ha observado trombocitopenia de rebote tras la interrupción de los agonistas de TPO.

RESUMEN Agentes utilizados en anemias y factores de crecimiento hematopoyético

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
HIERRO				
• Sulfato de hierro	Requerido para la biosíntesis de hem y proteínas que contienen hem, incluyendo hemoglobina y mioglobina	Los suministros adecuados necesarios para la síntesis de hem normal • la deficiencia trae como resultado una inadecuada producción de hem	Deficiencia de hierro, que se manifiesta como anemia microcítica • preparación oral	Sistema endógeno complicado para absorber, almacenar y transportar hierro • *Toxicidad:* la sobredosis aguda produce gastroenteritis necrosante, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, choque, letargo y disnea • la sobrecarga crónica de hierro produce hemocromatosis, con daño al corazón, hígado, páncreas y otros órganos • puede seguir fallo orgánico y muerte
• *Gluconato ferroso y fumarato ferroso: preparados orales de hierro*				
• *Hierro dextrán, complejo de hierro sacarosa, complejo de gluconato férrico de sodio, carboxilmaltosa férrica y ferumoxitol: las preparaciones parenterales pueden causar dolor, reacciones de hipersensibilidad*				
QUELANTES DE HIERRO				
• Deferoxamina (véanse también capítulos 57 y 58)	Quelación del exceso de hierro	Reduce la toxicidad asociada con la sobrecarga de hierro aguda o crónica	Envenenamiento agudo por hierro, hemocromatosis heredada o adquirida	La vía de administración preferida es IM o SC • *Toxicidad:* la administración IV rápida puede causar hipotensión • se ha producido neurotoxicidad y una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones con el uso a largo plazo
• *Deferasirox: quelante de hierro administrado por vía oral para el tratamiento de la hemocromatosis*				

RESUMEN Agentes utilizados en anemias y factores de crecimiento hematopoyético (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
VITAMINA B_{12}				
• Cianocobalamina • Hidroxocobalamina	Cofactor requerido para reacciones enzimáticas esenciales que forman tetrahidrofolato, convierten la homocisteína en metionina y metabolizan L-metilmalonil-CoA	Suministros adecuados requeridos para el metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos, y la síntesis de DNA	Deficiencia de vitamina B_{12}, que se manifiesta como anemia megaloblástica y es la base de la anemia perniciosa; hidroxocobalamina también se usa como antídoto del cianuro (véase capítulo 58)	Se requiere vitamina B_{12} parenteral para la anemia perniciosa y otros síndromes de malabsorción • *Toxicidad:* ninguna toxicidad asociada con exceso de vitamina B_{12}
ÁCIDO FÓLICO				
• Folacina (ácido pteroilglutámico)	Precursor de un donante esencial de grupos metilo utilizado para la síntesis de aminoácidos, purinas y desoxinucleótido	Se requieren suministros adecuados para las reacciones bioquímicas esenciales que involucran el metabolismo de aminoácidos y la síntesis de purina y DNA	Deficiencia de ácido fólico, que se manifiesta como anemia megaloblástica, y prevención de defectos congénitos del tubo neural	Oral; bien absorbido; la necesidad de administración parenteral es rara • *Toxicidad:* el ácido fólico no es tóxico en caso de sobredosis, pero grandes cantidades pueden compensar parcialmente la deficiencia de vitamina B_{12} y poner a las personas con deficiencia de B_{12} no reconocida en riesgo de consecuencias neurológicas por deficiencia de vitamina B_{12}, que no son compensadas con ácido fólico
AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROCITOS				
• Epoetina alfa	Agonista de receptores de eritropoyetina expresado por progenitores de glóbulos rojos	Estimula la proliferación y diferenciación eritroide e induce la liberación de reticulocitos desde la médula ósea	Anemia, especialmente anemia asociada a insuficiencia renal crónica, infección por VIH, cáncer y prematuridad • prevención de la necesidad de transfusión en pacientes sometidos a ciertos tipos de cirugía electiva	Administración IV o SC 1-3 veces por semana • *Toxicidad:* hipertensión, complicaciones trombóticas y, muy raramente, aplasia pura de glóbulos rojos • para reducir el riesgo de eventos cerebrovasculares graves, los niveles de hemoglobina deben mantenerse <12 g/dL
• *Darbepoetina alfa: forma glicosilada de acción prolongada administrada semanalmente* • *Metoxi-polietilenglicol epoetina beta: forma de acción prolongada administrada 1-2 veces al mes*				
FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE				
• Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF; filgrastim)	Estimula los receptores de G-CSF expresados en neutrófilos maduros y sus progenitores	Estimula la proliferación y diferenciación de progenitores neutrófilos • impulsa la actividad fagocítica de neutrófilos maduros y extiende su supervivencia • moviliza las células madre hematopoyéticas	Neutropenia asociada con neutropenia congénita, neutropenia cíclica, mielodisplasia y anemia aplásica • prevención secundaria de neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica • movilización de células de sangre periférica en preparación para el trasplante de células madre autólogas y alogénicas	Administración diaria SC • *Toxicidad:* dolor óseo • raramente, ruptura esplénica
• *Pegfilgrastim: forma de acción prolongada del filgrastim que se une covalentemente a un tipo de polietilenglicol* • *Tbo-filgrastim: similar al filgrastim* • *GM-CSF (sargramostim): factor de crecimiento mieloide que actúa a través de un receptor distinto del GM-CSF para estimular la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras granulocíticas tempranas y tardías, y de los progenitores eritroides y megacariocitos; los usos clínicos son similares a los del G-CSF, pero es más probable que el G-CSF cause fiebre, artralgia, mialgia y síndrome de fuga capilar* • *Plerixafor: antagonista de CXCR4 utilizado en combinación con el G-CSF para la movilización de células de sangre periférica antes del trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple o linfoma no Hodgkin que respondieron subóptimamente a G-CSF solo*				

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
FACTORES DE CRECIMIENTO DE MEGACARIOCITOS				
• Oprelvekin (interleucina-11; IL-11)	Forma recombinante de una citocina endógena • activa los receptores IL-11	Estimula el crecimiento de células linfoides y mieloides múltiples, incluidos los progenitores de megacariocitos • aumenta el número de plaquetas y neutrófilos circulantes	Prevención secundaria de la trombocitopenia en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica para cánceres no mieloides	Inyección SC diaria • *Toxicidad:* fatiga, cefalea, mareos, anemia, acumulación de líquido en los pulmones y arritmias auriculares transitorias

- *Romiplostim: agonista de trombopoyetina administrado por vía subcutánea, aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune crónica con respuesta insuficiente a corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o esplenectomía*
- *Eltrombopag: agonista de la trombopoyetina oralmente activo aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune crónica con respuesta insuficiente a corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o esplenectomía; y para el tratamiento de la trombocitopenia en la hepatitis C para permitir el uso de terapias basadas en el interferón*

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Ácido fólico (folacina, ácido pteroilglutámico)	Genérico
Darbepoetina alfa	Aranesp
Deferasirox	Exjade
Deferoxamina	Genérico, Desferal
Eltrombopag	Promacta
Epoetina alfa	Eritropoyetina (EPO), Epogen, Procrit
Epoetina beta (metoxi-polietilenglicol epoetina beta)	Mircera
Filgrastim (G-CSF)	Neupogen, Granix
Hierro	
Carboximaltosa férrica (parenteral)	Injectafer
Complejo gluconato férrico de sodio (parenteral)	Ferrlecit
Ferumoxitol (parenteral)	Ferahemo
Hierro dextrán (parenteral)	INFeD, Dexferrum
Hierro sacarosa	Venofer
Oral: véase cuadro 33-3.	
Oprelvekina (IL-11)	Neumega
Pegfilgrastim	Neulasta
Plerixafor	Mozobil
Romiplostim	Nplate
Sargramostim (GM-CSF)	Leukina
Vitamin B_{12}	
Oral, parenteral	Cianocobalamina o hidroxocobalamina genéricas
Nasal	Nascobal, CaloMist

REFERENCIAS

Aapro MS, *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8.

Albaramki J, *et al.* Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1):CD007857.

Auerbach M, Al Talib K. Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:528.

Barzi A, Sekeres MA. Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2010;77:37.

Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011;364:146.

Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122.

Darshan D, Fraer DM, Anderson GJ, *et al.* Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Rev Mol Med* 2010;12:e36.

Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol* 2010;150:647.

Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR, *et al.* Plerixafor: A peripheral blood stem cell mobilizer. *Pharmacotherapy* 2010;30:485.

McKoy JM, *et al.* Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008;48:1754.

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT, *et al.* Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018.

Rizzo JD, *et al.* American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4996.

Sauer J, Mason JB, Choi SW, *et al.* Too much folate: A risk factor for cancer and cardiovascular disease? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:30.

Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B_{12}) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113.

Stasi R, *et al.* Thrombopoietic agents. *Blood Rev* 2010;24:179.

Wolff T, *et al.* Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects. An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:632.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La anemia megaloblástica de esta paciente parece deberse a una deficiencia de vitamina B_{12} (la cobalamina) secundaria a una dieta inadecuada de vitamina B_{12}. Es importante medir las concentraciones séricas de ácido fólico y cobalamina debido a que la anemia megaloblástica puede ser el resultado de la deficiencia de cualquiera de estos nutrientes. Es especialmente importante diagnosticar la deficiencia de vitamina B_{12} porque ésta, si no se trata, puede ocasionar daño neurológico irreversible. La administración de suplementos de folato, que puede compensar la anemia derivada de la vitamina B_{12}, no previene el daño neurológico por deficiencia de vitamina B_{12}. Para corregir la deficiencia de vitamina B_{12} de esta paciente, es probable que deba ser tratada parenteralmente con la cobalamina debido a sus síntomas neurológicos, seguida de suplementos orales para mantener las reservas de esta vitamina en su cuerpo.

CAPÍTULO

34 Fármacos utilizados en los trastornos de la coagulación

James L. Zehnder, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 25 años se presenta en el servicio de urgencias por disnea aguda y dolor pleurítico. La paciente había conservado su estado de salud habitual hasta 2 días antes, cuando notó que su pierna izquierda estaba hinchada y roja. Su único medicamento era un anticonceptivo oral. Los antecedentes familiares fueron significativos para una historia de "coágulos sanguíneos" en múltiples miembros del lado materno de su familia. El examen físico muestra a una mujer ansiosa con signos vitales estables. La extremidad inferior izquierda muestra eritema, edema e hipersensibilidad al tacto. La saturación de oxígeno con el oxímetro de pulso del dedo mientras se respira aire ambiental es de 87% (normal >90%). La ecografía revela una trombosis venosa profunda en la extremidad inferior izquierda; la tomografía computarizada de tórax confirma la presencia de émbolos pulmonares. Los análisis hematológicos indican niveles elevados de dímero-D. ¿Qué tratamiento está indicado? ¿Cuáles son las opciones de terapia a largo plazo? ¿Cuánto tiempo debería ser tratada? ¿La paciente debería usar anticonceptivos orales?

La *hemostasia* es el proceso dinámico de regulación fina que mantiene la fluidez de la sangre, repara la lesión vascular y limita la pérdida de sangre, al tiempo que evita la oclusión vascular (trombosis) y la perfusión inadecuada de los órganos vitales. Tanto la hemorragia excesiva como la trombosis representan un colapso del mecanismo hemostático. Las causas frecuentes de trastornos de la hemostasia incluyen defectos hereditarios o adquiridos en el mecanismo de coagulación y efectos secundarios de infección o cáncer. La fibrilación auricular se asocia con estasis de sangre en las aurículas, formación de coágulos y aumento del riesgo de accidente cerebrovascular oclusivo. Debido a la alta prevalencia de fibrilación auricular crónica, especialmente en la población de mayor edad, el uso de anticoagulantes es común. Las pautas para el uso de anticoagulantes orales (puntuación **CHA_2DS_2-VASC**, véase la referencia January C *et al.*) se basan en diversos factores de riesgo (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular, enfermedad vascular y sexo). Los medicamentos utilizados para inhibir la trombosis y limitar el sangrado anormal son los temas de este capítulo.

MECANISMOS DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La capa de células endoteliales vasculares que recubre los vasos sanguíneos tiene un fenotipo anticoagulante, y las plaquetas sanguíneas circulantes y los factores de la coagulación normalmente no se adhieren a ella en una medida apreciable. En el contexto de la lesión vascular, la capa de células endoteliales sufre rápidamente una serie de cambios que dan como resultado un fenotipo más procoagulante. La lesión expone las proteínas reactivas de la matriz subendotelial, como el colágeno y el factor de Von Willebrand, que da como resultado la adherencia y activación plaquetaria, la secreción y síntesis de vasoconstrictores y moléculas activadoras, y el reclutamiento de plaquetas. Por tanto, el **tromboxano A_2 (TXA_2, *thromboxane* A_2)** se sintetiza a partir del ácido araquidónico dentro de las plaquetas y es un activador plaquetario y un potente vasoconstrictor. Los productos secretados a partir de los gránulos de plaquetas incluyen **difosfato de adenosina** (**ADP**, *adenosine diphosphate*), un potente inductor de la agregación plaquetaria, y **serotonina** (**5-HT**, *serotonin*), que estimula la agregación y la vasoconstricción. La activación de las plaquetas produce un cambio conformacional en el receptor de la integrina $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ (II_b/III_a), lo que le permite unirse al fibrinógeno, que reticula las plaquetas adyacentes, lo que produce agregación y formación de un tapón de plaquetas (figura 34-1). Simultáneamente, se activa la cascada del sistema de coagulación, lo que da como resultado la generación de trombina y un coágulo de fibrina, que estabiliza el tapón de plaquetas (véase a continuación). El conocimiento del mecanismo hemostático es importante para el diagnóstico de trastornos hemorrá-

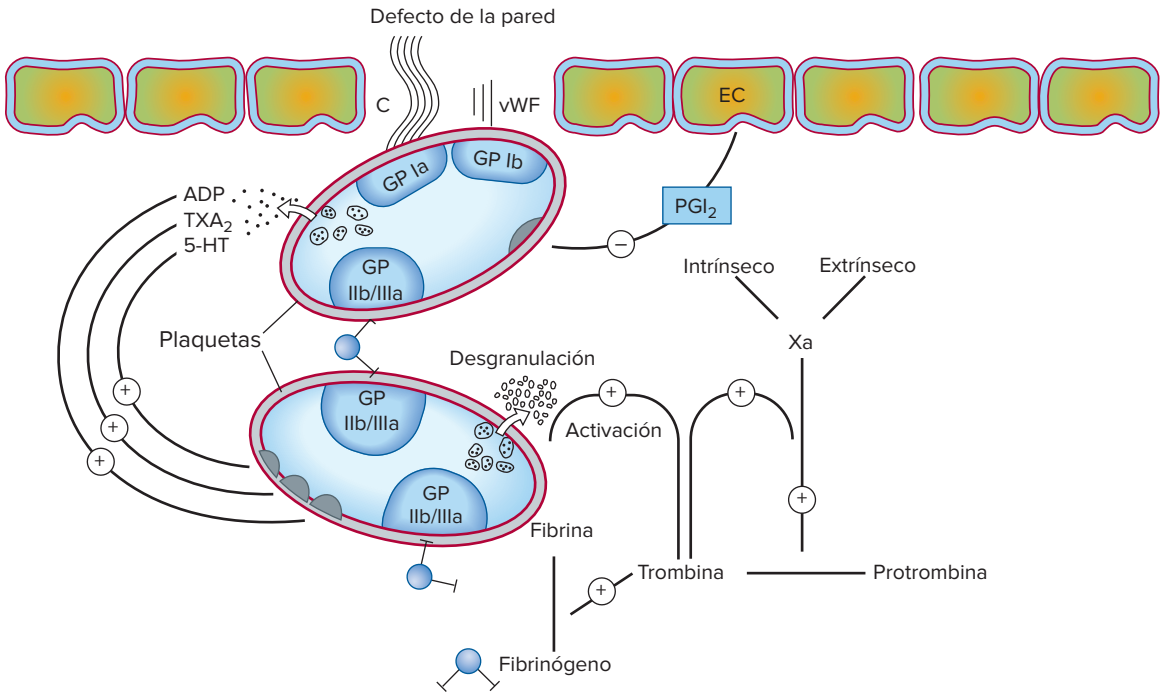


FIGURA 34-1 Formación de trombos en el sitio de la pared vascular dañada EC (*endothelial cell*): células endoteliales y el papel de las plaquetas y los factores de coagulación. Los receptores de membrana de plaquetas incluyen el receptor de la GP (*glycoprotein*): glicoproteína, que se une al colágeno (C); Receptor de GP Ib, VWF (*Von Willebrand factor*): factor de unión Von Willebrand, y GP IIb/IIIa, que se une al fibrinógeno y otras macromoléculas. La PGI_2 (*antiplatelet prostacyclin*): prostaciclina antiplaquetaria se libera del endotelio. Las sustancias agregadas liberadas de la plaqueta de desgranulación incluyen difosfato de adenosína (ADP), tromboxano A_2 (TXA_2) y serotonina (5-HT). La producción de factor Xa por vías intrínsecas y extrínsecas se detalla en la figura 34-2. (Redibujada y reproducida, con permiso, de Simoons ML, Decker JW: New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment. [Editorial.] *Br Heart J* 1995;74:337.)

gicos. Los pacientes con defectos en la formación del tapón plaquetario primario (defectos en la hemostasia primaria, p. ej., defectos de la función plaquetaria, enfermedad de Von Willebrand) sangran típicamente de sitios superficiales (gingiva, piel, menstruación abundante) con lesión. Por el contrario, los pacientes con defectos en el mecanismo de coagulación (hemostasia secundaria, p. ej., hemofilia A) tienden a sangrar en los tejidos profundos (articulaciones, músculo, retroperitoneo), a menudo sin ningún evento incitador aparente, y la hemorragia puede reaparecer de manera impredecible.

La plaqueta es fundamental para la hemostasia normal y la enfermedad tromboembólica, y es el objetivo de muchas terapias que se analizan en este capítulo. Los trombos ricos en plaquetas (**trombos blancos**) se forman en la alta velocidad de flujo y en el entorno de alta fuerza de corte de las arterias. Los trombos arteriales oclusivos causan enfermedades graves al producir isquemia corriente abajo de extremidades u órganos vitales, y pueden dar lugar a la amputación de extremidades o insuficiencia orgánica. Los coágulos venosos tienden a ser más ricos en fibrina, contienen grandes cantidades de glóbulos rojos atrapados y se reconocen patológicamente como **trombos rojos**. Los trombos venosos profundos (DVT, *deep venous thrombi*) pueden causar hinchazón severa y dolor en la extremidad afectada, pero la consecuencia más temida es la embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolism*). Esto ocurre cuando parte o todo el coágulo se desprende de su ubicación en el sistema venoso profundo y viaja como un émbolo a través del lado derecho del corazón y hacia la circulación arterial pulmonar. La oclusión de una arteria pulmonar grande por un coágulo embólico puede precipitar insuficiencia cardiaca derecha aguda y muerte súbita. Además, se producirá isquemia pulmonar o infarto distal al segmento arterial pulmonar ocluido. Tales émbolos surgen generalmente del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores proximales o pelvis. Aunque todos los trombos están mezclados, el nido de plaquetas domina el trombo arterial y la cola de fibrina domina el trombo venoso.

CASCADA DE COAGULACIÓN DE SANGRE

La sangre se coagula debido a la transformación del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble por la enzima trombina. Varias proteínas circulantes interactúan en una serie en cascada de reacciones proteolíticas limitadas (figura 34-2). En cada paso, un factor de coagulación zimógeno experimenta proteólisis limitada y se convierte en una proteasa activa (p. ej., el factor VII se convierte en factor VIIa). Cada factor de proteasa activa el siguiente factor de coagulación en la secuencia, que culmina en la formación de trombina (factor IIa). Varios de estos factores son objetivos para la terapia farmacológica (cuadro 34-1).

La trombina tiene un papel central en la hemostasia y tiene muchas funciones. En la coagulación, la trombina escinde proteolíticamente pequeños péptidos del fibrinógeno, permitiendo que éste se polimerice y forme un coágulo de fibrina. La trombina también activa muchos factores de coagulación corriente arriba, lo que conduce a una mayor generación de trombina y activa el factor XIII, una

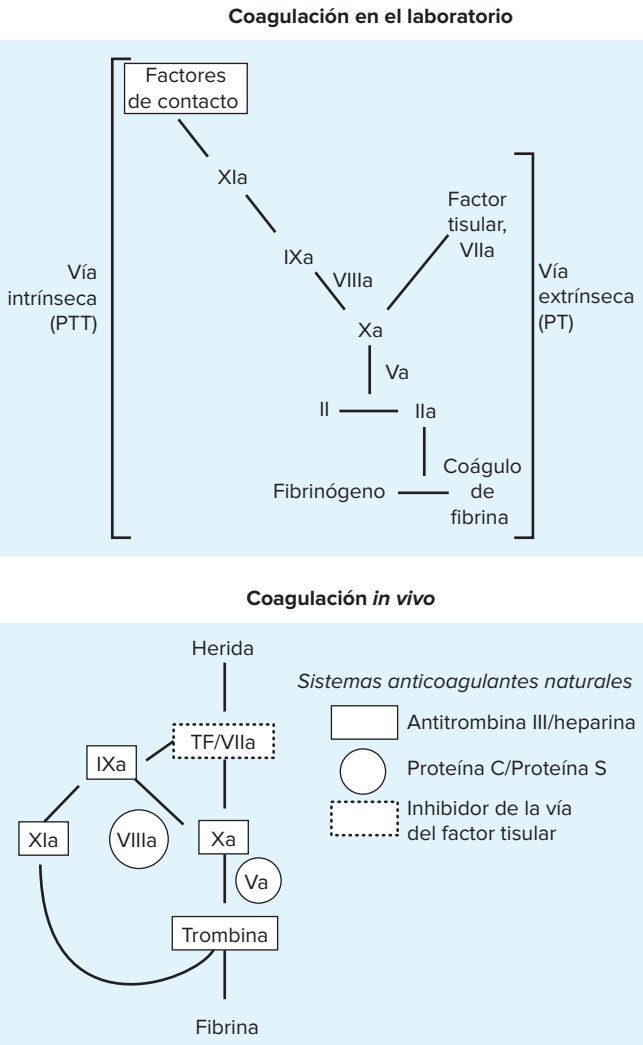


FIGURA 34-2 Un modelo de coagulación sanguínea. Con el TF (*tissue factor*): factor tisular, el factor VII forma un complejo activado (VIIa-TF) que cataliza la activación del factor IX al factor IXa. El factor XIa activado también cataliza esta reacción. El inhibidor de la vía del factor tisular inhibe la acción catalítica del complejo VIIa-TF. La cascada continúa como se muestra, lo que resulta finalmente en la conversión del fibrinógeno en fibrina, un componente esencial de un coágulo funcional. Las dos principales drogas anticoagulantes, heparina y warfarina, tienen acciones muy diferentes. La heparina, actuando en la sangre, activa directamente los factores anticoagulantes, específicamente la antitrombina, que inactiva los factores encerrados en rectángulos. La warfarina, que actúa en el hígado, inhibe la síntesis de los factores encerrados en círculos. Las proteínas C y S ejercen efectos anticoagulantes al desactivar los factores activados Va y VIIIa.

CUADRO 34-1 Factores de coagulación de la sangre y drogas que los afectan[1]

Componente o factor	Sinónimo común	Objetivo para la acción de:
I	Fibrinógeno	
II	Protrombina	Heparina, dabigatrán (IIa); warfarina (síntesis)
III	Tromboplastina tisular	
IV	Calcio	
V	Proacelerina	
VII	Proconvertina	Warfarina (síntesis)
VIII	Factor antihemofílico (AHF, *antihemophilic factor*)	
IX	Factor de Navidad, componente de tromboplastina plasmática (PTC, *plasma thromboplastin component*)	Warfarina (síntesis)
X	Factor Stuart-Prower	Heparina, rivaroxabán, apixabán, edoxabán (Xa); warfarina (síntesis)
XI	Antecedente de tromboplastina en plasma (PTA, *plasma thromboplastin antecedent*)	
XII	Factor Hageman	
XIII	Factor de estabilización de fibrina	
Proteínas C y S		Warfarina (síntesis)
Plasminógeno		Enzimas trombolíticas, ácido aminocaproico

[1] Véase figura 34-2 y texto para detalles adicionales.

transaminasa que reticula el polímero de fibrina y estabiliza el coágulo. La trombina es un potente activador de plaquetas y mitógeno. La trombina también ejerce efectos *anti*coagulantes mediante la activación de la ruta de la proteína C, que atenúa la respuesta de la coagulación (figura 34-2). Por tanto, debe ser evidente que la respuesta a la lesión vascular es un proceso complejo y precisamente modulado que garantiza que, en circunstancias normales, la reparación de la lesión vascular se produzca sin trombosis e isquemia corriente abajo; es decir, la respuesta es proporcional y reversible. Finalmente, la remodelación y la reparación vascular se producen con reversión al fenotipo de células endoteliales anticoagulantes inactivas en reposo.

Inicio de la coagulación: el complejo del factor tisular-VIIa

El principal iniciador de la coagulación sanguínea *in vivo* es la vía del factor tisular (TF)-factor VIIa (figura 34-2). El factor tisular es una proteína transmembrana expresada de forma ubicua fuera de la vasculatura, pero que normalmente no se expresa en una forma activa dentro de los vasos. La exposición de TF al endotelio dañado o a la sangre que se ha extravasado en el tejido une el TF al fac-

tor VIIa. Este complejo, a su vez, activa los factores X y IX. El factor Xa junto con el factor Va forma el complejo de protrombinasa en las superficies celulares activadas, que cataliza la conversión de protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). La trombina, a su vez, activa los factores de coagulación corriente arriba, principalmente los factores V, VIII y XI, lo que resulta en la amplificación de la generación de trombina. La activación del factor Xa catalizada por factor VIIa TF está regulada por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*). De este modo, después de la activación inicial del factor X a Xa por TF-VIIa, se produce una mayor propagación del coágulo mediante la amplificación de la retroalimentación de la trombina a través de los factores VIII y IX de la ruta intrínseca. (Esto proporciona una explicación de por qué los pacientes con deficiencia de factor VIII o IX —hemofilia A y hemofilia B, respectivamente— tienen un trastorno hemorrágico grave).

También es importante señalar que el mecanismo de coagulación *in vivo* no se presenta en solución, sino que se localiza en las *superficies celulares* activadas que expresan fosfolípidos aniónicos, como la fosfatidilserina, y está mediado por el puente de Ca^{2+} entre los fosfolípidos aniónicos y los residuos de ácido γ-carboxiglutámico de los factores de la coagulación. Ésta es la base para usar quelantes de calcio como el ácido etilendiamino tetraacético (EDTA, *ethylenediamine tetraacetic acid*) o el citrato para evitar la coagulación de la sangre en un tubo de ensayo.

La **antitrombina** (**AT,** ***antithrombin***) es un anticoagulante endógeno y un miembro de la familia del inhibidor de serina proteasa (serpina); inactiva las serinas proteasas IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa. Los anticoagulantes endógenos **proteína C** y **proteína S** atenúan la cascada de coagulación de la sangre mediante la proteólisis de los dos cofactores Va y VIIIa. Desde una perspectiva evolutiva, es de interés que los factores V y VIII tengan una estructura de dominio global idéntica y una homología considerable, consistente con un gen ancestro común; del mismo modo, las serinas proteasas son descendientes de un ancestro común similar a la tripsina. Por tanto, el complejo que inicia TF-VIIa, las serinas proteasas y los cofactores tienen cada uno su propio mecanismo de atenuación específico del linaje (figura 34-2). Los defectos en los anticoagulantes naturales resultan en un mayor riesgo de trombosis venosa. El defecto más común en el sistema anticoagulante natural es una mutación en el factor V (factor V Leiden), que resulta en resistencia a la inactivación por el mecanismo de la proteína C/proteína S.

Fibrinólisis

La *fibrinólisis* se refiere al proceso de digestión de la fibrina por la proteasa específica de ésta, la plasmina. El sistema fibrinolítico es similar al sistema de coagulación en que la forma precursora de la serina proteasa plasmina circula en una forma inactiva como plasminógeno. En respuesta a una lesión, las células endoteliales sintetizan y liberan el activador del plasminógeno tisular (t-PA), que convierte el plasminógeno en plasmina (figura 34-3). La plasmina remueve el trombo y limita su extensión mediante la digestión proteolítica de la fibrina.

Tanto el plasminógeno como la plasmina tienen dominios proteicos especializados (kringles) que se unen a lisinas expuestas en el coágulo de fibrina e imparten especificidad de coágulo para el proceso fibrinolítico. Cabe señalar que esta especificidad de coágulo sólo se observa a niveles *fisiológicos* de t-PA. En los niveles *farmacológicos* de t-PA utilizados en la terapia trombolítica, la especificidad del coágulo se pierde y se crea un estado lítico sistémico, con el consiguiente aumento en el riesgo de hemorragia. Al igual que

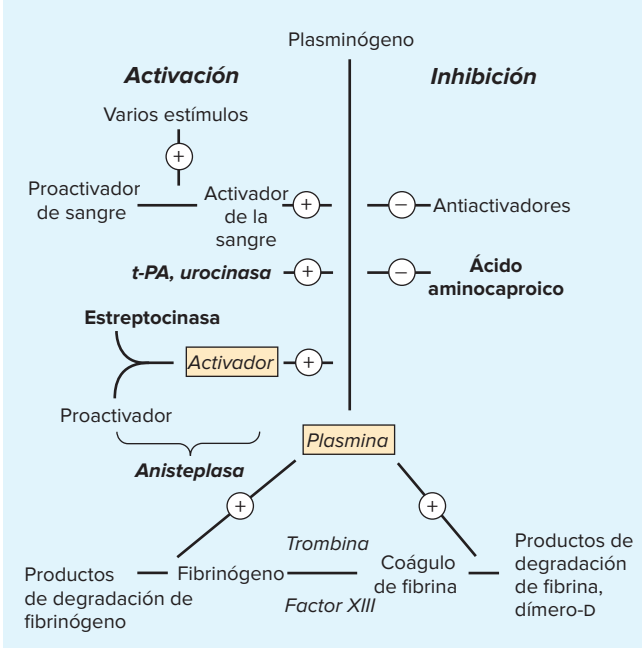


FIGURA 34-3 Representación esquemática del sistema fibrinolítico. La plasmina es la enzima fibrinolítica activa. Varios activadores clínicamente útiles se muestran a la izquierda en negrita. La anistreplasa es una combinación de estreptocinasa y el plasminógeno proactivador. El ácido aminocaproico (derecha) inhibe la activación del plasminógeno a la plasmina y es útil en algunos trastornos hemorrágicos. t-PA, activador del plasminógeno tisular.

en la cascada de la coagulación, existen reguladores negativos de la fibrinólisis: las células endoteliales sintetizan y liberan el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI, *plasminogen activator inhibitor*), que inhibe la t-PA; además, la antiplasmina α_2 circula en la sangre a altas concentraciones y en condiciones fisiológicas inactivará rápidamente cualquier plasmina que no esté unida a un coágulo. Sin embargo, este sistema regulador se ve abrumado por dosis terapéuticas de activadores de plasminógeno.

Si la coagulación y los sistemas fibrinolíticos se activan patológicamente, el sistema hemostático puede quedar fuera de control, lo que lleva a una coagulación intravascular generalizada y hemorragia. Este proceso se llama **coagulación intravascular diseminada (DIC**, *disseminated intravascular coagulation*) y puede seguir a una lesión tisular masiva, cánceres avanzados, emergencias obstétricas como *abruptio placentae* o productos retenidos de la concepción, o sepsis bacteriana. El tratamiento de DIC es controlar el proceso de enfermedad subyacente; si esto no es posible, el DIC a menudo es fatal.

La regulación del sistema fibrinolítico es útil en terapéutica. El aumento de la fibrinólisis es una terapia eficaz para la enfermedad trombótica. El **activador del plasminógeno tisular**, la **urocinasa** y la **estreptocinasa** activan el sistema fibrinolítico (figura 34-3). Por el contrario, la disminución de la fibrinólisis protege los coágulos de la lisis y reduce la hemorragia de la insuficiencia hemostática. El **ácido aminocaproico** es un inhibidor clínicamente útil de la fibrinólisis. La heparina y los medicamentos anticoagulantes orales no afectan el mecanismo fibrinolítico.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

El fármaco anticoagulante ideal evitaría la trombosis patológica y limitaría la lesión por reperfusión, pero permitiría una respuesta normal a la lesión vascular y limitaría la hemorragia. Teóricamente, esto podría lograrse mediante la preservación de la fase de iniciación de TF-VIIa del mecanismo de coagulación con la atenuación de la fase de propagación de la vía intrínseca secundaria del desarrollo del coágulo. En este momento tal droga no existe; todos los anticoagulantes y fármacos fibrinolíticos tienen un mayor riesgo de sangrado como su principal toxicidad.

INHIBIDORES DE TROMBINA INDIRECTOS

Los inhibidores indirectos de la trombina se denominan así porque su efecto antitrombótico se ejerce por su interacción con una proteína separada, la antitrombina. La **heparina no fraccionada** (**UFH**, *unfractionated heparin*), también conocida como **heparina de alto peso molecular** (**HMW**, *high-molecular-weight*), **heparina de bajo peso molecular** (**LMW**, *high-molecular-weight*) y el pentasacárido sintético **fondaparinux** se unen a la antitrombina y aumentan la inactivación del factor Xa (figura 34-4). La heparina no fraccionada y, en menor medida, la heparina LMW también mejora la inactivación de trombina por la antitrombina.

HEPARINA

Química y mecanismo de acción

La heparina es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos sulfatados. Se une a las superficies de las células endoteliales y a una variedad de proteínas plasmáticas. Su actividad biológica depende de la **antitrombina** endógena anticoagulante. La antitrombina inhibe las proteasas del factor de coagulación, especialmente la trombina (IIa), IXa y Xa, formando complejos equimolares estables con ellas. En ausencia de heparina, estas reacciones son lentas; en presencia de heparina, se aceleran 1 000 veces. Sólo alrededor de un tercio de las moléculas en las preparaciones comerciales de heparina tienen un efecto acelerador porque el resto carece de la secuencia de pentasacáridos única necesaria para la unión de alta afinidad a la antitrombina. Las moléculas de heparina activa se unen estrechamente a la antitrombina y provocan un cambio conformacional en este inhibidor. El cambio conformacional de la antitrombina expone su sitio activo para una interacción más rápida con las proteasas (los factores de coagulación activados). La heparina funciona como un cofactor para la reacción antitrombina-proteasa sin ser consumida. Una vez que se forma el complejo antitrombina-proteasa, la heparina se libera intacta para renovar la unión a más antitrombina.

La región de unión a la antitrombina de la heparina no fraccionada comercial consiste en repetir unidades de disacáridos sulfatados compuestas de ácido D-glucosamina-L-idurónico y ácido D-glucosamina-D-glucurónico. Las fracciones de alto peso molecular de heparina con alta afinidad por la antitrombina inhiben marcadamente la coagulación sanguínea al inhibir los tres factores, especialmente la trombina y el factor Xa. La heparina no fraccionada tiene un rango de peso molecular de 5 000 a 30 000 Da. Por el contrario, las fracciones de heparina de cadena corta y bajo peso molecular inhiben el factor X activado, pero tienen menos efecto sobre la trombina que las especies de HMW. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que las heparinas de bajo peso molecular como **enoxaparina**, **dalteparina** y **tinzaparina** son efectivas en varias condiciones tromboembólicas. De hecho, estas heparinas LMW, en comparación con UFH, tienen la misma eficacia, mayor biodisponibilidad del sitio de inyección subcutáneo y requisitos de dosificación menos frecuentes (una o dos veces al día es suficiente).

La heparina USP está armonizada con la norma internacional de la Organización Mundial de la Salud (IS, *International Standard*). La enoxaparina se obtiene de las mismas fuentes que la UFH normal, pero las dosis se especifican en miligramos. El fondaparinux también se especifica en miligramos. La dalteparina, tinzaparina y el danaparoid (un heparinoide LMW que contiene sulfato de heparano, sulfato de dermatano y sulfato de condroitina), por otro lado, se especifican en unidades antifactor Xa.

Monitoreo del efecto de la heparina

En pacientes que reciben UFH se necesita una estrecha monitorización del **tiempo de tromboplastina parcial activada** (**aPTT**, *acti-*

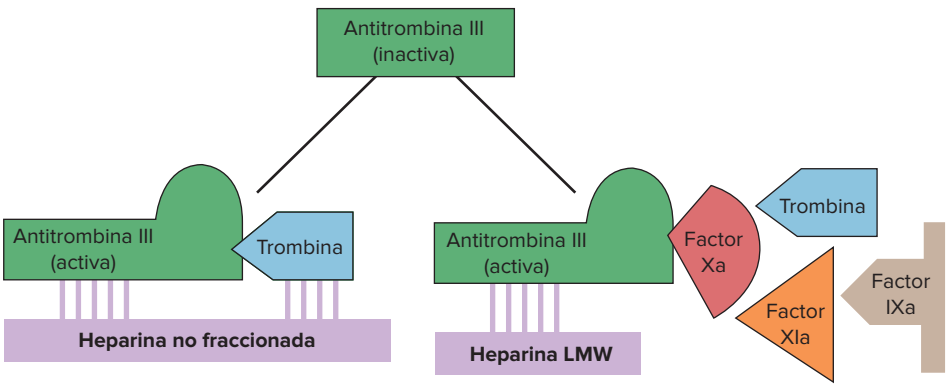


FIGURA 34-4 Diferencias entre heparinas de bajo peso molecular (LMW) y heparina de alto peso molecular (heparina no fraccionada). El fondaparinux es un pequeño fragmento de pentasacárido de heparina. La antitrombina III activada (AT III) degrada la trombina, el factor X y varios otros factores. La unión de estos fármacos a AT III puede aumentar la acción catalítica de AT III 1 000 veces. La combinación de AT III con heparina no fraccionada aumenta la degradación tanto del factor Xa como de la trombina. La combinación con fondaparinux o heparina LMW aumenta de forma más selectiva la degradación de Xa.

vated partial thromboplastin time o **PTT**, *partial thromboplastin time*). Los niveles de UFH también se pueden determinar mediante titulación de protamina (niveles terapéuticos 0.2-0.4 unidades/mL) o unidades anti-Xa (niveles terapéuticos 0.3-0.7 unidades/mL). La dosificación basada en el peso de las heparinas LMW da como resultado una farmacocinética y niveles plasmáticos predecibles en pacientes con función renal normal. Por tanto, los niveles de heparina LMW generalmente no se miden excepto en el contexto de insuficiencia renal, obesidad y embarazo. Los niveles de heparina LMW pueden determinarse mediante unidades anti-Xa. Para la enoxaparina, los niveles terapéuticos máximos deben ser de 0.5-1 unidad/mL para la dosificación dos veces al día, determinada 4 horas después de la administración, y aproximadamente 1.5 unidades/mL para la administración una vez al día.

Toxicidad

A. Hemorragia y efectos diversos

El principal efecto adverso de la heparina es la hemorragia. Este riesgo se puede reducir mediante una selección escrupulosa de los pacientes, un control cuidadoso de la dosis y una estrecha vigilancia. Las mujeres mayores y los pacientes con insuficiencia renal son más propensos a la hemorragia. La heparina es de origen animal y debe usarse con precaución en pacientes con alergia. Se ha informado una mayor pérdida de cabello y alopecia reversible. El tratamiento con heparina a largo plazo se asocia con osteoporosis y fracturas espontáneas. La heparina acelera el aclaramiento de la lipemia posprandial al causar la liberación de lipoproteína lipasa de los tejidos, y el uso a largo plazo está asociado con la deficiencia de mineralocorticoides.

B. Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) es un estado de hipercoagulabilidad sistémica que ocurre en 1-4% de los individuos tratados con UFH. Los pacientes quirúrgicos están en mayor riesgo. La incidencia informada de HIT es menor en poblaciones pediátricas fuera del entorno de cuidados críticos; es relativamente raro en mujeres embarazadas. El riesgo de HIT puede ser mayor en individuos tratados con UFH de origen bovino en comparación con la heparina porcina y menor en aquellos tratados exclusivamente con heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low molecular weigth heparin*).

La morbilidad y la mortalidad en HIT están relacionadas con eventos trombóticos. La trombosis venosa ocurre con mayor frecuencia, pero la oclusión de las arterias periféricas o centrales no es infrecuente. Si hay un catéter permanente, el riesgo de trombosis aumenta en esa extremidad. Se ha descrito necrosis cutánea, particularmente en individuos tratados con warfarina en ausencia de un inhibidor directo de la trombina, presumiblemente debido al agotamiento agudo de la proteína C anticoagulante dependiente de la vitamina K que se produce en presencia de altos niveles de proteínas procoagulantes y un estado de hipercoagulabilidad activo.

Los siguientes puntos deben considerarse en todos los pacientes que reciben heparina: los conteos de plaquetas deben realizarse con frecuencia; la trombocitopenia que aparece en un marco de tiempo consistente con una respuesta inmune a la heparina debe considerarse sospechosa para HIT; y cualquier trombo nuevo que ocurra en un paciente que recibe tratamiento con heparina debe levantar sospechas de HIT. Los pacientes que desarrollan HIT se tratan mediante la interrupción de la administración de heparina y el inhibidor directo de la trombina argatroban.

Contraindicaciones

La heparina está contraindicada en pacientes con HIT, hipersensibilidad a la droga, hemorragia activa, hemofilia, trombocitopenia significativa, púrpura, hipertensión grave, hemorragia intracraneal, endocarditis infecciosa, tuberculosis activa, lesiones ulcerosas del tracto gastrointestinal, peligro de aborto, carcinoma visceral o enfermedad hepática o renal avanzada. La heparina debe evitarse en pacientes que recientemente se han sometido a cirugía del cerebro, la médula espinal o el ojo; y en pacientes sometidos a punción lumbar o bloqueo anestésico regional. A pesar de la aparente falta de transferencia placentaria, la heparina debe usarse en mujeres embarazadas sólo cuando esté claramente indicada.

Administración y dosificación

Las indicaciones para el uso de heparina se describen en la sección sobre "farmacología clínica". Se considera que una concentración plasmática de heparina de 0.2-0.4 unidades/mL (por titulación de protamina) o 0.3-0.7 unidades/mL (unidades anti-Xa) es el intervalo terapéutico para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Esta concentración generalmente corresponde a un PTT de 1.5-2.5 veces la línea base. Sin embargo, el uso del PTT para la monitorización de la heparina es problemático. No existe un esquema de estandarización para el PTT como lo es para el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) y su índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) en el control de la warfarina. El PTT en segundos para una concentración de heparina dada varía entre diferentes sistemas de reactivo/instrumento. Por tanto, si el PTT se usa para la monitorización, el laboratorio debe determinar el tiempo de coagulación que corresponde al rango terapéutico mediante titulación de protamina o actividad anti-Xa, como se indicó anteriormente.

Además, algunos pacientes tienen PTT basal prolongada debido a deficiencia de factor o inhibidores (que podrían aumentar el riesgo de sangrado) o anticoagulante lúpico (que no está asociado con el riesgo de hemorragia, pero puede estar asociado con el riesgo de trombosis). Usar el PTT para evaluar el efecto de la heparina en tales pacientes es problemático. Una alternativa es usar la actividad anti-Xa para evaluar la concentración de heparina, una prueba ahora ampliamente disponible en instrumentos de coagulación automatizados. Este enfoque mide la concentración de heparina; sin embargo, no proporciona la evaluación global de la integridad de la ruta intrínseca del PTT.

Se recomienda la siguiente estrategia: antes de iniciar el tratamiento anticoagulante de cualquier tipo, la integridad del sistema hemostático del paciente debe evaluarse mediante una historia cuidadosa de los episodios hemorrágicos previos, así como la PT basal y el PTT. Si hay un tiempo de coagulación prolongado, la causa de esto (deficiencia o inhibidor) debe determinarse antes de iniciar la terapia, y los objetivos del tratamiento se estratifican a una evaluación de riesgo-beneficio. En pacientes de alto riesgo, medir tanto la PTT como la actividad anti-Xa puede ser útil. Cuando se usa administración *intermitente* de heparina, la actividad de aPTT o anti-Xa debe medirse 6 horas después de la dosis administrada para mantener la prolongación del aPTT a 2-2.5 veces la del valor de control. Sin embargo, la terapia con heparina LMW es la opción preferida en este caso, ya que no se requiere monitoreo en la mayoría de los pacientes.

La administración intravenosa continua de heparina se realiza a través de una bomba de infusión. Después de un bolo de inyección inicial 80-100 unidades/kg, se requiere una infusión continua de

aproximadamente 15-22 unidades/kg por hora para mantener la actividad anti-Xa en el rango de 0.3-0.7 unidades/mL. La profilaxis en dosis bajas se logra con la administración subcutánea de heparina, 5 000 unidades cada 8-12 horas. Debido al peligro de la formación de hematomas en el sitio de la inyección, nunca se debe administrar heparina por vía intramuscular.

La enoxaparina profiláctica se administra por vía subcutánea en una dosis de 30 mg dos veces al día o 40 mg una vez al día. La dosis completa de enoxaparina es de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas. Esto corresponde a un nivel terapéutico de antifactor Xa de 0.5-1 unidad/mL. Los pacientes seleccionados pueden tratarse con enoxaparina 1.5 mg/kg una vez al día, con un nivel objetivo de antiXa de 1.5 unidades/mL.

La dosificación profiláctica de dalteparina es 5 000 unidades por vía subcutánea una vez al día; la dosificación terapéutica es de 200 unidades/kg una vez al día para la enfermedad venosa o 120 unidades/kg cada 12 horas para el síndrome coronario agudo. La heparina LMW debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o peso corporal superior a 150 kg. La medición del nivel de antiXa es útil para guiar la dosificación en estos individuos.

La molécula de pentasacárido sintético **fondaparinux** se une con avidez a la antitrombina con alta actividad específica, lo que resulta en la inactivación eficiente del factor Xa. El fondaparinux tiene una semivida larga de 15 horas, lo que permite la administración una vez al día por administración subcutánea. El fondaparinux es eficaz en la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso y no parece tener una reacción cruzada con los anticuerpos HIT patológicos en la mayoría de los individuos.

Reversión de la acción de la heparina

La acción anticoagulante excesiva de la heparina se trata mediante la descontinuación del fármaco. Si se produce sangrado, está indicada la administración de un antagonista específico como **sulfato de protamina**. La protamina es un péptido altamente básico cargado positivamente que se combina con heparina cargada negativamente como un par de iones para formar un complejo estable desprovisto de actividad anticoagulante. Por cada 100 unidades de heparina que permanecen en el paciente, se administra 1 mg de sulfato de protamina por vía intravenosa; la tasa de infusión no debe superar los 50 mg en ningún periodo de 10 minutos. Se debe evitar el exceso de protamina; también tiene un efecto anticoagulante. La neutralización de la heparina LMW por protamina es incompleta. La experiencia limitada sugiere que se puede usar 1 mg de sulfato de protamina para neutralizar parcialmente 1 mg de enoxaparina. La protamina no revertirá la actividad del fondaparinux. El exceso de danaparoid se puede eliminar mediante plasmaféresis.

WARFARINA Y OTROS ANTICOAGULANTES CUMARINICOS

Química y farmacocinética

El uso clínico de los anticoagulantes de cumarina comenzó con el descubrimiento de una sustancia anticoagulante formada en ensilaje de trébol dulce en mal estado, que causó enfermedad hemorrágica en el ganado. A instancias de los agricultores locales, un químico de la Universidad de Wisconsin identificó el agente tóxico como bisidroxicumarina. El dicumarol, un derivado sintetizado, y sus congéneres, más notablemente warfarina (Wisconsin Alumni Research Foundation, con "-arin" de cumarina añadida; figura 34-5), se usaron inicialmente como rodenticidas. En la década de 1950, la warfarina (bajo el nombre de marca coumadin) se introdujo como un agente antitrombótico en humanos. La warfarina es uno de los medicamentos recetados con más frecuencia.

La warfarina generalmente se administra como la sal de sodio y tiene una biodisponibilidad oral de 100%. Más de 99% de warfarina racémica se une a la albúmina plasmática, lo que puede contribuir a su pequeño volumen de distribución (el espacio de albúmina), su larga semivida en plasma (36 horas) y la falta de excreción urinaria de fármaco inalterado. La warfarina utilizada clínicamente es una mezcla racémica compuesta por cantidades iguales de dos

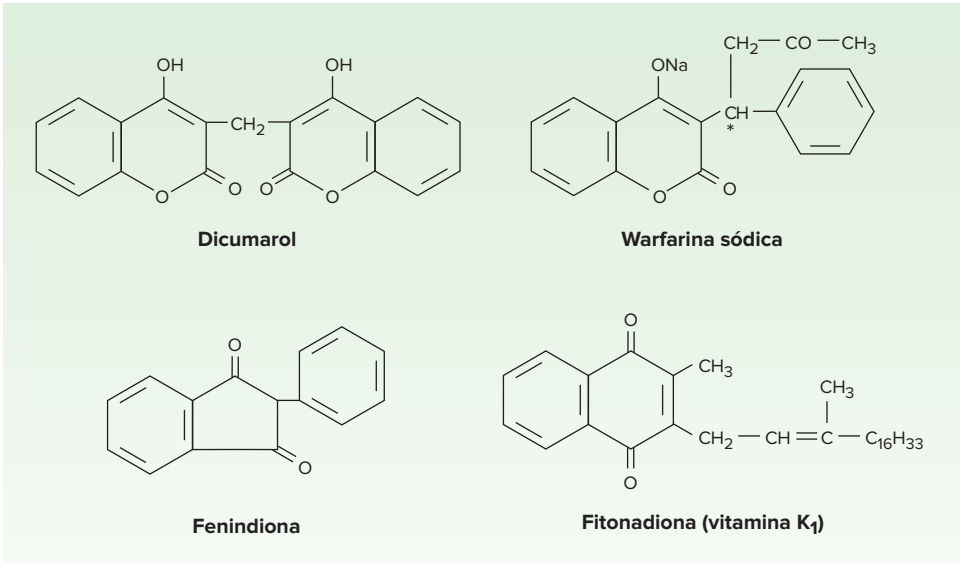


FIGURA 34-5 Fórmulas estructurales de varios fármacos anticoagulantes orales y de vitamina K. El átomo de carbono de la warfarina que se muestra en el asterisco es un centro asimétrico.

enantiomorfos. La *S*-warfarina levogiratoria es cuatro veces más potente que la *R*-warfarina dextrogiratoria. Esta observación es útil para comprender la naturaleza estereoselectiva de varias interacciones medicamentosas que implican warfarina.

Mecanismo de acción

Los anticoagulantes de la cumarina bloquean la γ-carboxilación de varios residuos de glutamato en la protrombina y los factores VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes endógenas C y S (figura 34-2, cuadro 34-1). El bloqueo da como resultado moléculas de coagulación incompletas que son biológicamente inactivas. La reacción de carboxilación de la proteína se acopla a la oxidación de la vitamina K. La vitamina debe reducirse para reactivarla. La warfarina evita que el metabolismo reductor del epóxido de vitamina K inactivo vuelva a su forma activa de hidroquinona (figura 34-6). El cambio mutacional del gen de la enzima responsable, la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1, *vitamin K epoxide reductase*), puede dar lugar a la resistencia genética a la warfarina en humanos y roedores.

Hay un retraso de 8 a 12 horas en la acción de la warfarina. Su efecto anticoagulante es el resultado de un equilibrio entre la síntesis parcialmente inhibida y la degradación inalterada de los cuatro factores de coagulación dependientes de la vitamina K. La inhibición resultante de la coagulación depende de su semivida de degradación en la circulación. Estas semividas son de 6, 24, 40 y 60 horas para los factores VII, IX, X y II, respectivamente. Es importante destacar que la proteína C tiene una semivida corta similar al factor VIIa. Por tanto, el efecto inmediato de la warfarina es agotar el factor VII procoagulante y la proteína C anticoagulante, que paradójicamente pueden crear un estado de hipercoagulabilidad transitoria debido a la actividad residual de los procoagulantes de semivida más larga frente al agotamiento de la proteína C (véase a continuación). Por esta razón, en pacientes con estados de hipercoagulabilidad activa, como DVT o EP agudas, la heparina UFH o LMW siempre se usa para lograr la anticoagulación inmediata hasta que se logre una reducción adecuada inducida por warfarina de los factores de coagulación procoagulante. La duración de esta terapia solapada es generalmente de 5-7 días.

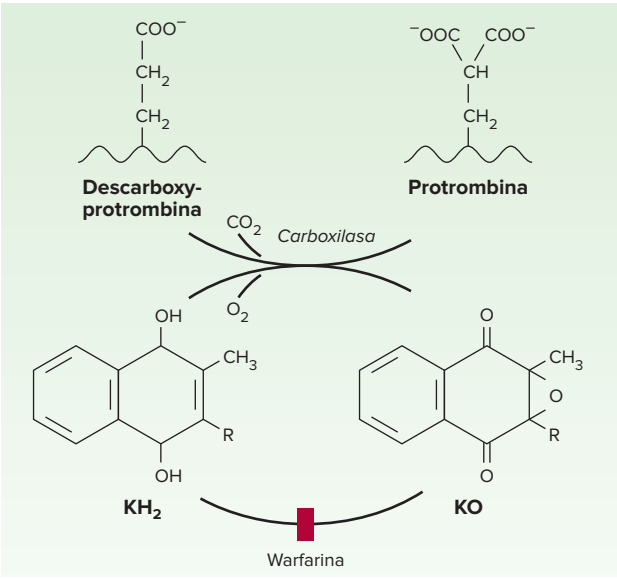


FIGURA 34-6 Ciclo de la vitamina K: interconversiones metabólicas vinculadas con la síntesis de los factores de coagulación dependientes de esta vitamina. La vitamina K_1 o K_2 se activa por reducción a la forma de hidroquinona (KH_2, *hydroquinone form*). La oxidación paso a paso al epóxido de vitamina K (KO, *K epoxide*) está acoplada a la carboxilación de protrombina por la enzima carboxilasa. La reactivación del epóxido de vitamina K es el paso sensible a warfarina (*warfarin*). La R en la molécula de vitamina K representa una cadena lateral fitil de 20 carbonos en vitamina K_1 y una cadena lateral de poliprenilo de 30 a 65 carbonos en vitamina K_2.

Toxicidad

La warfarina atraviesa la placenta con facilidad y puede causar un trastorno hemorrágico en el feto. Además, las proteínas fetales con residuos de γ-carboxiglutamato encontrados en hueso y sangre pueden verse afectadas por la warfarina; el medicamento puede causar un grave defecto congénito caracterizado por la formación anormal de hueso. Por tanto, la warfarina nunca se debe administrar durante el embarazo. La necrosis cutánea con actividad reducida de la proteína C a veces ocurre durante las primeras semanas de tratamiento en pacientes que han heredado la deficiencia de proteína C. En raras ocasiones, el mismo proceso provoca un franco infarto de la mama, los tejidos grasos, el intestino y las extremidades. La lesión patológica asociada con el infarto hemorrágico es la trombosis venosa, consistente con un estado de hipercoagulabilidad debido al agotamiento de la proteína C inducida por la warfarina.

Administración y dosificación

El tratamiento con warfarina debe iniciarse con dosis estándar de 5-10 mg. El ajuste inicial del tiempo de protrombina toma alrededor de 1 semana, lo que generalmente resulta en una dosis de mantenimiento de 5-7 mg/d. El **tiempo de protrombina** (**PT**, *prothrombin time*) se debe aumentar a un nivel que represente una reducción de la actividad de protrombina al 25% de lo normal y se mantenga allí para la terapia a largo plazo. Cuando la actividad es inferior al 20%, la dosis de warfarina debe reducirse u omitirse hasta que la actividad se eleve por encima de 20%. Los polimorfismos heredados en *2CYP2C9* y *VKORC1* tienen efectos significativos sobre la dosificación de warfarina; sin embargo, los algoritmos que incorporan información genómica para predecir la dosis inicial de warfarina no fueron mejores que los algoritmos clínicos estándar en dos de tres grandes ensayos aleatorios que examinaron este tema (véase capítulo 5).

El rango terapéutico para la terapia anticoagulante oral se define en términos de una relación internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*). El INR es la relación de tiempo de protrombina (tiempo de protrombina del paciente/media del tiempo de protrombina normal para el laboratorio)^{ISI}, donde el exponente ISI se refiere al índice de sensibilidad internacional y depende de los reactivos e instrumentos específicos utilizados para la determinación. El ISI sirve para relacionar los tiempos de protrombina medidos con una tromboplastina estándar de referencia de la Organización Mundial de la Salud; por tanto, los tiempos de protrombina realizados en diferentes instrumentos adecuadamente calibrados con una variedad de reactivos de tromboplastina deberían dar los mismos resultados de INR para una muestra dada. Para la mayoría de las combinaciones de reactivos e instrumentos en uso actual, el ISI es cercano a 1, lo que hace que el INR sea aproximadamente la relación entre el tiempo de protrombina del paciente y el tiempo

medio normal de protrombina. El INR recomendado para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad trombótica es 2-3. Los pacientes con algunos tipos de válvulas cardiacas artificiales (p. ej., disco inclinado) u otras afecciones médicas que aumentan el riesgo trombótico tienen un rango recomendado de 2.5-3.5. Mientras que un INR prolongado se usa ampliamente como una indicación de la integridad del sistema de coagulación en la enfermedad hepática y otros trastornos, se ha validado sólo en pacientes en estado estacionario con terapia de warfarina crónica.

Ocasionalmente, los pacientes muestran resistencia a la warfarina, definida como la progresión o la recurrencia de un evento trombótico en el rango terapéutico. Estas personas pueden tener su objetivo de INR elevado (que se acompaña de un aumento en el riesgo de hemorragia) o cambiarse a una forma alternativa de anticoagulación (p. ej., inyecciones diarias de heparina LMW o uno de los anticoagulantes orales más nuevos). La resistencia a la warfarina se observa con mayor frecuencia en pacientes con cánceres avanzados, generalmente de origen gastrointestinal (síndrome de Trousseau). La heparina LMW es superior a la warfarina en la prevención del tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con cáncer.

Interacciones medicamentosas

Los anticoagulantes cumarínicos a menudo interactúan con otras drogas y con estados de enfermedad. Estas interacciones se pueden dividir ampliamente en efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos (cuadro 34-2). Los mecanismos farmacocinéticos para la interacción de medicamentos con warfarina implican principalmente la inducción de la enzima CYP2C9 del citocromo P450, la inhibición enzimática y la reducción de la unión a proteínas plasmáticas. Los mecanismos farmacodinámicos para las interacciones con warfarina son sinergismo (alteración de la hemostasia, síntesis reducida del factor de coagulación, como en la enfermedad hepática), antagonismo competitivo (vitamina K) y un circuito de control fisiológico alterado para la vitamina K (resistencia hereditaria a los anticoagulantes orales).

CUADRO 34-2 Farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos y las interacciones corporales con anticoagulantes orales

Aumento del tiempo de protrombina	Disminución del tiempo de protrombina
Farmacocinética	***Farmacocinética***
Amiodarona	Barbitúricos
Cimetidina	Colestiramina
Disulfiram	Rifampina
Fluconazol[1]	
Metronidazol[1]	
Fenilbutazona[1]	
Sulfinpirazona[1]	
Trimetoprim-sulfametoxazol	
Farmacodinámica	***Farmacodinámica***
Drogas	**Drogas**
Aspirina (dosis altas)	Diuréticos
Cefalosporinas, tercera generación	Vitamina K
Heparina, argatrobán, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán	
Factores corporales	**Factores corporales**
Enfermedad hepática	Resistencia hereditaria
Hipertiroidismo	Hipotiroidismo

[1]Inhibe de forma estereoselectiva el metabolismo oxidativo del enantiomorfo de *S*-warfarina de la warfarina racémica.

Las interacciones más graves con warfarina son aquellas que aumentan el efecto anticoagulante y el riesgo de hemorragia. La más peligrosa de estas interacciones son las interacciones farmacocinéticas con las pirazolonas en su mayoría obsoletas, fenilbutazona y sulfinpirazona. Estos medicamentos no sólo aumentan la hipoprotrombinemia, sino que también inhiben la función plaquetaria y pueden inducir la enfermedad de úlcera péptica (véase capítulo 36). Los mecanismos para su interacción hipoprotrombinémica son una inhibición estereoselectiva de la transformación metabólica oxidativa de *S*-warfarina (el isómero más potente) y el desplazamiento de warfarina unida a albúmina, aumentando la fracción. Por esta y otras razones, ni la fenilbutazona ni la sulfinpirazona son de uso común en Estados Unidos. El metronidazol, el fluconazol y el trimetoprim-sulfametoxazol también inhiben estereoselectivamente la transformación metabólica de la *S*-warfarina, mientras que la amiodarona, el disulfiram y la cimetidina inhiben el metabolismo de ambos enantiomorfos de la warfarina (véase capítulo 4). La aspirina, la enfermedad hepática y el hipertiroidismo aumentan los efectos de la warfarina: la aspirina por su efecto sobre la función plaquetaria y los dos últimos al aumentar la tasa de renovación de los factores de coagulación. Las cefalosporinas de tercera generación eliminan las bacterias en el tracto intestinal que producen vitamina K y, como la warfarina, también inhiben directamente la epóxido reductasa de la vitamina K.

Los barbitúricos y la rifampicina causan una marcada *disminución* del efecto anticoagulante por inducción de las enzimas hepáticas que transforman la warfarina racémica. La colestiramina se une a la warfarina en el intestino y reduce su absorción y biodisponibilidad.

Las reducciones farmacodinámicas del efecto anticoagulante ocurren con una mayor ingesta de vitamina K (aumento de la síntesis de factores de coagulación), los diuréticos clortalidona y espironolactona (concentración de factor de coagulación), resistencia hereditaria (mutación de moléculas del ciclo de reactivación de vitamina K) e hipotiroidismo (disminución del índice de rotación de los factores de la coagulación).

Los medicamentos que *no* tienen un efecto significativo en la terapia anticoagulante incluyen etanol, fenotiazinas, benzodiacepinas, acetaminofeno, opioides, indometacina y la mayoría de los antibióticos.

Reversión de la acción de la warfarina

El efecto anticoagulante excesivo y la hemorragia por warfarina pueden revertirse al suspender el medicamento y administrar vitamina K_1 oral o parenteral (fitonadiona), plasma fresco congelado, concentrados de complejo de protrombina y factor VIIa recombinante (rFVIIa, *recombinant factor VIIa*). Se encuentra disponible un concentrado de cuatro factores que contiene los factores II, VII, IX y X (concentrado de complejo de protrombina [humano]; Kcentra) (4F PCC). La desaparición del efecto excesivo no se correlaciona con las concentraciones plasmáticas de warfarina,

sino más bien con el restablecimiento de la actividad normal de los factores de coagulación. Un exceso modesto de efecto anticoagulante sin hemorragia puede requerir nada más que el cese del fármaco. El efecto de la warfarina se puede revertir rápidamente en el contexto de una hemorragia grave con la administración de complejo de protrombina o rFVIIa junto con vitamina K intravenosa. Es importante tener en cuenta que, debido a la prolongada semivida de la warfarina, una sola dosis de vitamina K rFVIIa puede no ser suficiente.

INHIBIDORES DEL FACTOR ORAL DIRECTO Xa

Los inhibidores orales de Xa, que incluyen **rivaroxabán**, **apixabán** y **edoxabán**, representan una nueva clase de fármacos anticoagulantes orales que no requieren monitorización. Junto con los inhibidores de trombina directos orales (discutidos a continuación), esta nueva clase de fármacos anticoagulantes orales directos (DOAC, *direct oral anticoagulant*) está teniendo un gran impacto en la farmacoterapia antitrombótica.

Farmacología

El rivaroxabán, apixabán y edoxabán inhiben el factor Xa, en la ruta común final de la coagulación (véase la figura 34-2). Estos medicamentos se administran en dosis fijas y no requieren monitoreo. Tienen un inicio de acción rápido y semividas más cortas que la warfarina.

El rivaroxabán tiene una alta biodisponibilidad oral cuando se toma con los alimentos. Después de una dosis oral, el nivel plasmático máximo se alcanza en 2-4 horas; el medicamento está extensamente unido a proteínas. Es un sustrato para el sistema del citocromo P450 y el transportador de la P-glucoproteína. Los fármacos que inhiben tanto al CYP3A4 como a la glucoproteína P (p. ej., ketoconazol) dan como resultado un efecto de rivaroxabán aumentado. Un tercio del fármaco se excreta inalterado en la orina y el resto se metaboliza y excreta en la orina y las heces. La semivida del medicamento es de 5-9 horas en pacientes de 20-45 años y aumenta en los ancianos y en aquellos con insuficiencia renal o función hepática.

El apixabán tiene una biodisponibilidad oral de 50% y una absorción prolongada, lo que da como resultado una semivida de 12 horas con una dosificación repetida. El medicamento es un sustrato del sistema del citocromo P450 y la glucoproteína P, y se excreta en la orina y las heces. Al igual que con rivaroxabán, los medicamentos inhiben tanto la CYP3A4 como la glucoproteína P, así como la alteración de la función renal o hepática, dan como resultado un aumento del efecto del fármaco.

El edoxabán es un inhibidor de Xa, una vez al día, con una biodisponibilidad oral de 62%. Las concentraciones pico del medicamento ocurren 1-2 horas después de la dosis y no son afectadas por los alimentos. La semivida del medicamento es de 10 a 14 horas. El edoxabán no induce las enzimas CYP450. No se requiere reducción de la dosis con el uso concurrente de inhibidores de la P-glucoproteína. El edoxabán se excreta principalmente sin cambios en la orina.

Administración y dosificación

El **rivaroxabán** está aprobado para la prevención del accidente cerebrovascular embólico en pacientes con fibrilación auricular sin cardiopatía valvular, prevención de tromboembolismo venoso luego de una cirugía de cadera o rodilla y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (VTE, *venous thromboembolic disease*). La dosis profiláctica es de 10 mg por vía oral por día durante 35 días para el reemplazo de cadera o 12 días para el reemplazo de rodilla. Para el tratamiento de DVT/PE la dosificación es de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg/d. Dependiendo de la presentación clínica y los factores de riesgo, los pacientes con VTE son tratados por 3-6 meses; el rivaroxabán también está aprobado para la terapia prolongada en pacientes seleccionados para reducir el riesgo de recurrencia a la dosis de tratamiento. El **apixabán** está aprobado para la prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular, para la prevención de VTE después de una cirugía de cadera o rodilla, y para el tratamiento y la prevención a largo plazo de VTE. La dosificación para la fibrilación auricular es de 5 mg dos veces al día; la dosis de VTE es de 10 mg dos veces al día durante la primera semana, seguida de 5 mg dos veces al día. La dosis profiláctica para la prevención de VTE luego de una cirugía de cadera o rodilla o la prevención a largo plazo de VTE después del tratamiento inicial es de 2.5 mg dos veces al día. La duración recomendada de la terapia en reemplazo de cadera y rodilla es la misma que para el rivaroxabán. El **edoxabán** está aprobado para la prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular y para tratar la VTE después del tratamiento con heparina o LMWH durante 5-10 días. La dosis para la fibrilación auricular y el tratamiento de VTE es de 60 mg una vez al día. Para pacientes con depuración de creatinina de 15-50 mL/min o aquellos que toman inhibidores de glucoproteína P concomitantes, la dosis es de 30 mg una vez al día. El edoxabán está contraindicado en pacientes con fibrilación auricular y depuración de creatinina >95 mL/min, debido a la mayor tasa de accidente cerebrovascular isquémico en este grupo en comparación con los pacientes que toman warfarina.

Evaluación y reversión del efecto del fármaco antiXa

La medición del efecto del fármaco antiXa no es necesaria en la mayoría de las situaciones, pero puede realizarse mediante ensayos antiXa calibrados para el fármaco en cuestión. El **andexanet alfa** es una molécula del factor Xa "señuelo" sin actividad procoagulante que compite por la unión a fármacos antiXa. En ensayos clínicos con apixabán y rivaroxabán, el andexanet administrado por infusión intravenosa dio como resultado una disminución rápida del efecto antiXa. Los anticuerpos no neutralizantes ocurrieron en 17% de los tratados; el efecto de estos anticuerpos con la reexposición de drogas no se conoce. Según los datos disponibles, es probable que el andexanet sea el primer antídoto aprobado para su uso en pacientes tratados con agentes antiXa que requieren una reversión rápida para cirugía o hemorragia no controlada.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Los inhibidores directos de la trombina (DTIs, *direct thrombin inhibitors*) ejercen su efecto anticoagulante uniéndose directamente al sitio activo de la trombina, inhibiendo así los efectos posteriores de ésta. Esto contrasta con los inhibidores indirectos de la trombina, como la heparina y la heparina LMW (véase más arriba), que actúan a través de la antitrombina. La **hirudina** y la **bivalirudina** son DTI bivalentes grandes que se unen en el sitio catalítico o activo de la trombina, así como en un sitio de reconocimiento del sustrato. El

argatrobán y **melagatrán** son moléculas pequeñas que se unen sólo en el sitio activo de la trombina.

INHIBIDORES PARENTERALES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Las sanguijuelas se han usado para sangrías desde la época de Hipócrates. En fecha reciente, los cirujanos han utilizado sanguijuelas medicinales (*Hirudo medicinalis*) para prevenir la trombosis en los vasos finos de los dedos reajustados. La **hirudina** es un inhibidor específico e irreversible de la trombina de la saliva de la sanguijuela que durante un tiempo estuvo disponible en forma recombinante como la **lepirudina**. Su acción es independiente de la antitrombina, lo que significa que puede alcanzar e inactivar la trombina unida a la fibrina en los trombos. La lepirudina tiene poco efecto sobre las plaquetas o el tiempo de sangrado. Al igual que la heparina, debe administrarse por vía parenteral y se controla mediante aPTT. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) aprobó la lepirudina para su uso en pacientes con trombosis relacionada con la trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*). La lepirudina se excreta por el riñón y debe usarse con gran precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que no existe antídoto. Hasta e 40% de los pacientes que reciben infusiones a largo plazo desarrollan un anticuerpo dirigido contra el complejo trombina-lepirudina. Estos complejos antígeno-anticuerpo no son eliminados por el riñón y pueden dar como resultado un efecto anticoagulante mejorado. Algunos pacientes reexpuestos al medicamento desarrollaron reacciones anafilácticas potencialmente mortales. La producción de lepirudina fue descontinuada por el fabricante en 2012.

La **bivalirudina**, otro inhibidor bivalente de la trombina, se administra por vía intravenosa, con un comienzo y una compensación de la acción rápidos. El medicamento tiene una semivida corta con una depuración renal que es 20% y el resto metabólico. La bivalirudina también inhibe la activación plaquetaria y ha sido aprobada por la FDA para uso en angioplastia coronaria percutánea.

El **argatrobán** es un inhibidor de trombina de molécula pequeña que está aprobado por la FDA para uso en pacientes con HIT con o sin trombosis y angioplastia coronaria en pacientes con HIT. También tiene una semivida corta, se administra por infusión intravenosa continua y se controla mediante aPTT. Su depuración no se ve afectada por la enfermedad renal, pero depende de la función hepática; se requiere reducción de dosis en pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes con argatrobán demostrarán INR elevados, lo que dificulta la transición a warfarina (es decir, el INR reflejará las contribuciones tanto de warfarina como de argatrobán). (El INR se trata en detalle en la sección sobre "administración de warfarina"). El fabricante proporciona un nomograma para ayudar en esta transición.

INHIBIDOR ORAL DIRECTO DE LA TROMBINA

Las ventajas de la inhibición oral directa de la trombina incluyen la farmacocinética y la biodisponibilidad predecibles, que permiten la dosificación fija y la respuesta anticoagulante previsible y hacen que la monitorización rutinaria de la coagulación sea innecesaria. De forma similar a los fármacos antiXa orales directos descritos anteriormente, el rápido inicio y el desplazamiento de la acción de estos agentes permiten una anticoagulación inmediata.

El **mesilato de etexilato de dabigatrán** es el único inhibidor directo de la trombina aprobado por la FDA. El dabigatrán está aprobado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica con fibrilación auricular no valvular, tratamiento de VTE después de 5-7 días de tratamiento con heparina inicial o LMWH, reducción del riesgo de VTE recurrente y profilaxis de VTE después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

Farmacología

El dabigatrán y sus metabolitos son inhibidores directos de la trombina. Después de la administración oral, el mesilato de etexilato de dabigatrán se convierte en dabigatrán. La biodisponibilidad oral es de 3-7% en voluntarios normales. El fármaco es un sustrato para la bomba de salida de glucoproteína P; los inhibidores de la P-glucoproteína como el ketoconazol deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal. La semivida del medicamento en voluntarios normales es de 12-17 horas. El deterioro renal resulta en la eliminación prolongada del medicamento.

Administración y dosificación

Para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular, la dosis es de 150 mg dos veces al día en pacientes con depuración de creatinina superior a 30 mL/min. Para una depuración de creatinina disminuida de 15-30 mL/min, la dosis es de 75 mg dos veces al día. No se requiere monitoreo.

Evaluación y reversión del efecto antitrómbico del fármaco

Como con cualquier fármaco anticoagulante, la toxicidad primaria de dabigatrán es la hemorragia. El dabigatrán prolongará el PTT, el tiempo de trombina y el tiempo de coagulación de la ecarina, que puede usarse para estimar el efecto del fármaco si es necesario. El tiempo de coagulación de la ecarina (ECT, *ecarin clotting time*) es otra prueba de coagulación basada en el uso de una proteína aislada del veneno de la víbora. El **idarucizumab** es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán y revierte el efecto anticoagulante. El medicamento está aprobado para su uso en situaciones que requieren cirugía de emergencia o hemorragia que pone en peligro la vida. La dosis recomendada es de 5 g por vía intravenosa. Si el sangrado vuelve a ocurrir, se puede administrar una segunda dosis. La droga es excretada principalmente por los riñones. La semivida en pacientes con función renal normal es de aproximadamente 1 hora.

Resumen de los medicamentos anticoagulantes orales directos

Los fármacos anticoagulantes orales directos han demostrado consistentemente una eficacia antitrombótica equivalente y menores tasas de hemorragia en comparación con el tratamiento tradicional con warfarina. Además, estos medicamentos ofrecen las ventajas de un efecto terapéutico rápido, sin necesidad de monitorización y menos interacciones medicamentosas en comparación con la warfarina, que tiene una ventana terapéutica estrecha, se ve afectada por la dieta y muchos fármacos, y requiere monitorización para la optimización de la dosificación. Sin embargo, la corta semivida de los anticoagulantes más nuevos tiene la consecuencia importante de que el incumplimiento del paciente rápidamente conducirá a la pérdida del efecto anticoagulante y al riesgo de tromboembolismo. Dada la conveniencia de la dosificación oral una o dos veces al día,

Fármacos trombolíticos para el infarto agudo de miocardio

El cambio de paradigma en 1980 sobre la causalidad del infarto agudo de miocardio a la oclusión coronaria aguda por un trombo creó el fundamento para la terapia trombolítica de esta enfermedad letal común. En ese momento, y por primera vez, se descubrió que la terapia trombolítica intravenosa para el infarto agudo de miocardio, en el Ensayo del Grupo de Estudio Cooperativo Europeo reducía la mortalidad. Los estudios posteriores, con miles de pacientes en cada ensayo, proporcionaron suficiente poder estadístico para que la reducción de 20% en la mortalidad se considerara estadísticamente significativa. Aunque el estándar de atención en áreas con instalaciones adecuadas y experiencia en la intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) ahora favorece el cateterismo y la colocación de un estent, la terapia trombolítica sigue siendo muy importante cuando la PCI no está disponible.

La selección adecuada de pacientes para la terapia trombolítica es fundamental. El diagnóstico de infarto agudo de miocardio se realiza clínicamente y se confirma por electrocardiografía. Los pacientes con elevación del segmento ST y bloqueo de rama del paquete en la electrocardiografía tienen los mejores resultados. Todos los ensayos hasta la fecha muestran el mayor beneficio para la terapia trombolítica *cuando se administra temprano, dentro de las 6 horas* posteriores al inicio sintomático del infarto agudo de miocardio.

Los fármacos trombolíticos reducen la mortalidad del infarto agudo de miocardio. El uso temprano y apropiado de cualquier fármaco trombolítico probablemente trasciende las posibles ventajas de un medicamento en particular.

la falta de un requisito de monitorización, y menos interacciones medicamentosas y dietéticas documentadas hasta el momento, los nuevos anticoagulantes orales directos representan un avance significativo en la prevención y el tratamiento de la enfermedad trombótica.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LAS DROGAS FIBRINOLÍTICAS

Los fármacos fibrinolíticos lisan rápidamente los trombos catalizando la formación de la serina proteasa **plasmina** a partir de su precursor zimógeno, plasminógeno (figura 34-3). Estos medicamentos crean un estado lítico generalizado cuando se administran por vía intravenosa. Por tanto, los trombos hemostáticos protectores como los tromboembolismos blancos se degradan. El recuadro: "Fármacos trombolíticos para el infarto agudo de miocardio", describe el uso de estos medicamentos en una aplicación principal.

Farmacología

La **estreptocinasa** es una proteína (pero no una enzima en sí misma) sintetizada por estreptococos que se combina con el proactivador de plasminógeno. Este complejo enzimático cataliza la conversión de plasminógeno inactivo en plasmina activa. La **urocinasa** es una enzima humana sintetizada por el riñón que convierte directamente el plasminógeno en plasmina activa. La plasmina en sí misma no se puede usar porque los inhibidores naturales (antiplasmina) en el plasma previenen sus efectos. Sin embargo, la ausencia de inhibidores para la urocinasa y el complejo estreptocinasa-proactivador permite su uso clínico. La plasmina formada dentro de un trombo por estos activadores está protegida de las antiplasminas plasmáticas; esto le permite lisar el trombo desde dentro.

El plasminógeno también se puede activar endógenamente por **activadores del plasminógeno tisular** (**t-Pas**, *tissue plasminogen activators*). Estos activadores preferentemente activan el plasminógeno unido a la fibrina, lo que (en teoría) limita la fibrinólisis al trombo formado y evita la activación sistémica. El t-PA humano recombinante se fabrica como **alteplasa**. La **reteplasa** es otro t-PA humano recombinante del que se han eliminado varias secuencias de aminoácidos. La **tenecteplasa** es una forma mutante de t-PA que tiene una semivida más larga, y se puede administrar como un bolo intravenoso. La reteplasa y la tenecteplasa son tan efectivas como la alteplasa y tienen esquemas de dosificación más simples debido a sus semividas más largas.

Indicaciones y dosis

La administración de fármacos fibrinolíticos por vía intravenosa está indicada en casos de **embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica**, **trombosis venosa profunda** grave como el síndrome de la vena cava superior y **tromboflebitis ascendente** de la vena iliofemoral con edema severo de las extremidades inferiores. Estos medicamentos también se administran intraarterialmente, en especial para la enfermedad vascular periférica.

La terapia trombolítica en el tratamiento del **infarto agudo de miocardio** requiere una cuidadosa selección del paciente, el uso de un agente trombolítico específico y el beneficio de la terapia adyuvante. La estreptocinasa se administra por infusión intravenosa de una dosis de carga de 250 000 unidades, seguida de 100 000 unidades/h durante 24-72 horas. Los pacientes con anticuerpos antiestreptococos pueden desarrollar fiebre, reacciones alérgicas y resistencia terapéutica. La urocinasa requiere una dosis de carga de 300 000 unidades administradas durante 10 minutos y una dosis de mantenimiento de 300 000 unidades/h durante 12 horas. La alteplasa (t-PA) se administra como un bolo de 15 mg seguido de 0.75 mg/kg (hasta 50 mg) durante 30 minutos y luego 0.5 mg/kg (hasta 35 mg) durante 60 minutos. La reteplasa se administra en dos inyecciones en bolo de 10 unidades y la segunda se administra 30 minutos después de la primera inyección.

La tenecteplasa se administra en forma de un único bolo intravenoso que varía de 30 a 50 mg dependiendo del peso corporal. El t-PA recombinante también ha sido aprobado para su uso en el accidente cerebrovascular isquémico agudo dentro de las 3 horas del inicio de los síntomas. En pacientes sin infarto hemorrágico u otras contraindicaciones, se ha demostrado que este tratamiento proporciona mejores resultados en varios ensayos clínicos aleatorizados. La dosis recomendada es de 0.9 mg/kg, que no debe superar los 90 mg, con un 10% administrado en bolo y el resto durante una infusión de 1 hora. La estreptocinasa se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia en el accidente cerebrovascular isquémico agudo cuando se administra a una dosis de 1.5 millones de unidades, y su uso no se recomienda en este contexto.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS AGENTES ANTIPLÁCTICOS

La función plaquetaria está regulada por tres categorías de sustancias. El primer grupo consiste en agentes generados fuera de la plaqueta que interactúan con los receptores de la membrana plaquetaria, por ejemplo, catecolaminas, colágeno, trombina y prostaciclina. La segunda categoría contiene agentes generados dentro de las plaquetas que interactúan con receptores de membrana, por ejemplo, ADP, prostaglandina D_2, prostaglandina E_2 y serotonina. Un tercer grupo comprende agentes generados dentro de la plaqueta que actúan dentro de la plaqueta, por ejemplo, endoperóxidos de prostaglandina y tromboxano A_2, los nucleótidos cíclicos monofosfato de adenosina (cAMP, *cyclic adenoside monophosphate*) y monofosfato de guanosina (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), y ion calcio. De esta lista de agentes, se han identificado varios objetivos para los fármacos inhibidores de plaquetas (figura 34-1): inhibición de la síntesis de prostaglandinas (aspirina), inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP (clopidogrel, prasugrel, ticlopidina) y bloqueo de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) receptores en plaquetas (abciximab, tirofibán y eptifibatida). El dipiridamol y el cilostazol son fármacos antiplaquetarios adicionales.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La prostaglandina **tromboxano A_2** es un producto de araquidonato que causa que las plaquetas cambien de forma, liberen sus gránulos y se agreguen (véase capítulo 18). Los fármacos que antagonizan esta vía interfieren con la agregación plaquetaria *in vitro* y prolongan el tiempo de hemorragia *in vivo*. La aspirina es el prototipo de esta clase de drogas.

Como se describe en el capítulo 18, la aspirina inhibe la síntesis de tromboxano A_2 por acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa. Otros salicilatos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos también inhiben la ciclooxigenasa, pero tienen una duración más corta de la acción inhibidora porque no pueden acetilar a la ciclooxigenasa; es decir, su acción es reversible.

En 2014, luego de una revisión de los datos disponibles, la FDA revirtió el rumbo y concluyó que la aspirina para la profilaxis primaria (pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) no estaba respaldada por los datos disponibles, pero conllevaba un riesgo hemorrágico significativo. En contraste, el metaanálisis de muchos ensayos publicados de la aspirina y otros agentes antiplaquetarios ha demostrado la utilidad del ácido acetilsalicílico en la prevención secundaria de eventos vasculares en pacientes con antecedentes de este tipo de eventos.

TIENOPIRIDINAS: TICLOPIDINA, CLOPIDOGREL Y PRASUGREL

La ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel reducen la agregación plaquetaria al inhibir la vía ADP de las plaquetas. Estos medicamentos bloquean irreversiblemente el receptor ADP $P2Y_{12}$ en las plaquetas. A diferencia de la aspirina, estos medicamentos no tienen efecto sobre el metabolismo de las prostaglandinas. El uso de ticlopidina, clopidogrel o prasugrel para prevenir la trombosis ahora se considera una práctica estándar en pacientes sometidos a la colocación de un estent coronario. Como las indicaciones y los efectos adversos de estos medicamentos son diferentes, se considerarán individualmente.

La ticlopidina está aprobada para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con antecedentes de ataque isquémico transitorio (TIA, *transient ischemic attack*) o accidente cerebrovascular trombótico, y en combinación con la aspirina para la prevención de la trombosis del estent coronario. Los efectos adversos de la ticlopidina incluyen náuseas, dispepsia y diarrea en hasta 20% de los pacientes, hemorragia en 5% y, lo que es más grave, leucopenia en 1%. La leucopenia se detecta mediante un control regular del conteo de glóbulos blancos durante los primeros 3 meses de tratamiento. El desarrollo de púrpura trombocitopénica trombótica también se ha asociado con la ingestión de ticlopidina. La dosis de ticlopidina es de 250 mg dos veces al día por vía oral. Debido al importante perfil de efectos secundarios, el uso de ticlopidina para la prevención del accidente cerebrovascular debe restringirse a aquellos que no toleran la terapia con aspirina o la han suspendido. Las dosis de ticlopidina inferiores a 500 mg/d pueden ser eficaces con menos efectos adversos.

El clopidogrel está aprobado para pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (NSTEMI, *non-ST-elevation acute myocardial infarction*) en combinación con la aspirina; para pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (STEMI, *ST-elevation acute myocardial infarction*); o infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica establecida. Para el NSTEMI, la dosis es una porción de carga de 300 mg por vía oral seguida de 75 mg diarios de clopidogrel, con una dosis diaria de aspirina de 75-325 mg. Para los pacientes con STEMI, la dosis es de 75 mg diarios de clopidogrel por vía oral, en asociación con la aspirina como se indicó anteriormente; y para infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica, la dosis es de 75 mg/d.

El clopidogrel tiene menos efectos adversos que la ticlopidina y rara vez se asocia con neutropenia. La púrpura trombocitopénica trombótica ha sido reportada. Debido a su superior perfil de efectos adversos y los requisitos de dosificación, el clopidogrel es frecuentemente preferido sobre la ticlopidina. Los efectos antitrombóticos del clopidogrel son dependientes de la dosis; dentro de 5 horas después de una dosis de carga oral de 300 mg, se inhibirá 80% de la actividad plaquetaria. La dosis de mantenimiento de clopidogrel es de 75 mg/d, que logra la máxima inhibición plaquetaria. La duración del efecto antiplaquetario es de 7 a 10 días. El clopidogrel es un profármaco que requiere activación a través de la isoforma CYP2C19 de la enzima del citocromo P450. Dependiendo del patrón de herencia del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en CYP2C19, los individuos pueden ser metabolizadores lentos del clopidogrel, y estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de eventos cardiovasculares debido a un efecto farmacológico inadecuado. La FDA ha recomendado la genotipificación de CYP2C19 para identificar a estos pacientes y aconseja a los prescriptores que consideren terapias alternativas en metabolizadores lentos (véase el capítulo 5). Sin embargo, estudios más recientes han cuestionado el impacto del estado del metabolizador CYP2C19 en los resultados. Los medicamentos que alteran la función del CYP2C19, como el omeprazol, deben usarse con precaución.

El prasugrel, similar al clopidogrel, está aprobado para pacientes con síndromes coronarios agudos. El medicamento se administra por vía oral como una dosis de carga de 60 mg y luego 10 mg/d en combinación con la aspirina como se describe para el clopidogrel. El ensayo para evaluar la mejoría en los resultados terapéuticos mediante la optimización de la inhibición plaquetaria con prasugrel (TRITON-TIMI38) comparó el prasugrel con el clopidogrel

en un ensayo aleatorizado, doble ciego con aspirina y otras terapias estándar manejadas con intervenciones coronarias percutáneas. Este ensayo mostró una reducción en el criterio principal de valoración cardiovascular compuesto (muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal o infarto de miocardio no mortal) para prasugrel en comparación con clopidogrel. Sin embargo, el riesgo de hemorragia mayor y menor se incrementó con prasugrel. El prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de TIA o accidente cerebrovascular debido al aumento del riesgo de sangrado. A diferencia del clopidogrel, el estado del genotipo del citocromo P450 no es un factor importante en la farmacología del prasugrel.

El ticagrelor es un tipo más nuevo de inhibidor de ADP (ciclopentil triazolopirimidina) y también está aprobado para uso oral en combinación con aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos. El cangrelor es un inhibidor *parenteral* de $P2Y_{12}$ aprobado para uso IV en intervenciones coronarias en pacientes sin terapia inhibidora previa de ADP $P2Y_{12}$.

Resistencia al ácido acetilsalicílico y clopidogrel

La incidencia informada de resistencia a estos medicamentos varía mucho, de menos de 5 a 75%. En parte, esta variación refleja la definición de resistencia (trombosis recurrente durante el tratamiento antiplaquetario *versus* pruebas *in vitro*), los métodos por los cuales se mide la respuesta al fármaco y el cumplimiento por parte del paciente. Varios métodos para probar la resistencia al ácido acetilsalicílico y al clopidogrel *in vitro* ahora están aprobados por la FDA. Sin embargo, las medidas de resistencia a los medicamentos varían considerablemente según el método de prueba. Estas pruebas pueden ser útiles en pacientes seleccionados para evaluar el cumplimiento o identificar pacientes con mayor riesgo de eventos trombóticos recurrentes. Sin embargo, su utilidad en la toma de decisiones clínicas de rutina fuera de los ensayos clínicos sigue siendo controvertida. Un ensayo aleatorizado prospectivo reciente no encontró ningún beneficio con respecto a la terapia estándar cuando se utilizó la información obtenida del monitoreo del efecto del fármaco antiplaquetario para alterar el tratamiento.

BLOQUEO DE RECEPTORES DE PLAQUETA GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA

El receptor de plaquetas GP IIb/IIIa (integrina αIIbβ3) funciona como receptor principalmente para fibrinógeno y vitronectina, pero también para fibronectina y factor de Von Willebrand. La activación de este complejo receptor es la vía común final para la agregación plaquetaria. Los ligandos para GP IIb/IIIa contienen un motivo de secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) importante para la unión del ligando, y por tanto RGD constituye un objetivo terapéutico. Hay aproximadamente 50 000 copias de este complejo en la superficie de cada plaqueta. Las personas que carecen de este receptor tienen un trastorno hemorrágico, la trombastenia de Glanzmann.

Los antagonistas GP IIb/IIIa se usan en pacientes con síndromes coronarios agudos. Estos medicamentos se dirigen al complejo receptor plaquetario GP IIb/IIIa que se muestra en la figura 34-1. El **abciximab**, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el complejo IIb/IIIa que incluye el receptor de vitronectina, fue el primer agente aprobado en esta clase de fármacos. Ha sido aprobado para su uso en la intervención coronaria percutánea y en los síndromes coronarios agudos. La **eptifibatida** es un péptido cíclico derivado del veneno de serpiente de cascabel que contiene una variación del motivo RGD (KGD). El **tirofibán** es un inhibidor peptidomimético con el motivo de la secuencia RGD. La eptifibatida y el tirofibán inhiben la unión del ligando al receptor IIb/IIIa por su ocupación del receptor, pero no bloquean el receptor de vitronectina. Debido a sus cortas semividas, deben administrarse por infusión continua. Las formulaciones orales de los antagonistas de GP IIb/IIIa se encuentran en diversas etapas de desarrollo.

FÁRMACOS ADICIONALES ANTIPLAQUETARIOS DIRECTOS

El **dipiridamol** es un vasodilatador que también inhibe la función plaquetaria al inhibir la captación de adenosina y la actividad de la fosfodiesterasa cGMP. El dipiridamol en sí mismo tiene poco o ningún efecto beneficioso. Por tanto, el uso terapéutico de este agente está principalmente en combinación con la aspirina para prevenir la isquemia cerebrovascular. También se puede usar en combinación con la warfarina para la profilaxis primaria de tromboembolismo en pacientes con válvulas cardiacas protésicas. Una combinación de dipiridamol complejado con 25 mg de aspirina ahora está disponible para la profilaxis secundaria de la enfermedad cerebrovascular.

El **cilostazol** es un inhibidor de la fosfodiesterasa que promueve la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria. El cilostazol se usa principalmente para tratar la claudicación intermitente.

DROGAS UTILIZADAS EN TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

VITAMINA K

La vitamina K confiere actividad biológica sobre la protrombina y los factores VII, IX y X al participar en su modificación postribosomal. La vitamina K es una sustancia soluble en grasas que se encuentra principalmente en las verduras de hoja verde. El requerimiento dietético es bajo porque la vitamina se sintetiza adicionalmente por bacterias que colonizan el intestino humano. Existen dos formas naturales: vitaminas K_1 y K_2. La vitamina K_1 (fitonadiona, figura 34-5) se encuentra en los alimentos. La vitamina K_2 (menaquinona) se encuentra en los tejidos humanos y es sintetizada por las bacterias intestinales.

Las vitaminas K_1 y K_2 requieren sales biliares para la absorción del tracto intestinal. La vitamina K_1 está disponible clínicamente en formas orales y parenterales. El inicio del efecto se retrasa durante 6 horas, pero el efecto se completa a las 24 horas cuando se trata la depresión de la actividad de protrombina causada por un exceso de warfarina o deficiencia de vitamina K. La administración intravenosa de vitamina K_1 debe ser lenta, ya que la infusión rápida puede producir disnea, dolor en el pecho y la espalda e incluso la muerte. La repleción de vitamina K se logra mejor con la administración intravenosa u oral porque su biodisponibilidad después de la administración subcutánea es errática. La vitamina K_1 se administra actualmente a todos los recién nacidos para prevenir la enfermedad hemorrágica de la deficiencia de vitamina K, que es especialmente común en los bebés prematuros.

La sal soluble en agua de vitamina K_3 (menadiona) nunca debe usarse en terapéutica. Es particularmente ineficaz en el tratamiento de la sobredosis de warfarina. La deficiencia de vitamina K ocurre con frecuencia en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos debido a una dieta deficiente, nutrición parenteral, cirugía

CUADRO 34-3 Productos terapéuticos para el tratamiento de trastornos de la coagulación[1]

Factor	Estado de deficiencia	Niveles hemostáticos	Semivida del factor infundido	Fuente de reemplazo
I	Hipofibrinogenemia	1 g/dL	4 días	Crioprecipitado, FFP
II	Deficiencia de protrombina	30-40%	3 días	Concentrados de complejo de protrombina (concentrados de factor IX de pureza intermedia)
V	Deficiencia de factor V	20%	1 día	FFP
VII	Deficiencia de factor VII	30%	4-6 horas	FFP Concentrados de complejo de protrombina (concentrados de factor IX de pureza intermedia) Factor recombinante VIIa
VIII	Hemofilia A	30-50% 100% para sangrado o trauma mayor	12 horas	Productos recombinantes de factor VIII Concentrados de alta pureza derivados del plasma Crioprecipitado[2] Algunos pacientes con deficiencia leve responderán a DDAVP
IX	Hemofilia B Enfermedad de Navidad	30-50% 100% para sangrado o trauma mayor	24 horas	Productos recombinantes de factor IX Concentrados de alta pureza derivados del plasma
X	Defecto de Stuart-Prower	25%	36 horas	FFP Concentrado de complejo de protrombina
XI	Hemofilia C	30-50%	3 días	FFP
XII	Defecto de Hageman	No requerido		Tratamiento no necesario
Von Willebrand	Enfermedad de Von Willebrand	30%	Aproximadamente 10 horas	Concentrados de factor VIII de pureza intermedia que contienen el factor de Von Willebrand Los pacientes de tipo I responden a DDAVP Crioprecipitado[2]
XIII	Deficiencia del factor XIII	5%	6 días	FFP Crioprecipitado

FFP (*fresh frozen plasma*): plasma fresco congelado; DDAVP, *1-deamino-8-D-arginine vasopressin*.

[1] Para la sobredosis de warfarina o la intoxicación por rodenticida con cumarina, hay disponible un concentrado de cuatro factores (II, VII, IX, X). Los concentrados de antitrombina están disponibles para pacientes con trombosis en el contexto de la deficiencia de antitrombina. Los concentrados de proteína C activada se aprobaron para el tratamiento de la sepsis pero se retiraron del mercado en el 2011 luego de la publicación de un estudio que demostró que no había beneficio en la sepsis y un mayor riesgo de sangrado.

[2] El crioprecipitado se debe usar para tratar el sangrado en el contexto de la deficiencia del factor VIII y la enfermedad de Von Willebrand sólo en una emergencia en la que los productos inactivados por patógenos no estén disponibles.

reciente, tratamiento con antibióticos múltiples y uremia. La insuficiencia hepática severa produce disminución de la síntesis de proteínas y una diátesis hemorrágica que no responde a la vitamina K.

FRACCIONES DE PLASMA

Fuentes y preparaciones

Las deficiencias en los factores de coagulación plasmática pueden causar hemorragias (cuadro 34-3). El sangrado espontáneo ocurre cuando la actividad del factor es menor al 5-10% de lo normal. La deficiencia del factor VIII **(hemofilia clásica** o **hemofilia A)** y la deficiencia del factor IX **(enfermedad de la Navidad** o **hemofilia B)** explican la mayoría de los defectos de la coagulación heredable. Las fracciones de plasma concentradas y las preparaciones de proteínas recombinantes están disponibles para el tratamiento de estas deficiencias. La administración de concentrados de factores tratados con calor o detergente, derivados de plasma y concentrados de factor recombinante son los tratamientos estándares para la prevención y el tratamiento del sangrado asociado con la hemofilia. Los concentrados de factor VIII liofilizado se preparan a partir de grandes grupos de plasma. La transmisión de enfermedades virales como la hepatitis B y C y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (HIV, *human inmunodeficiency virus*), se reduce o se elimina mediante la pasteurización y la extracción de plasma con solventes y detergentes. Sin embargo, este tratamiento no elimina otras posibles causas de enfermedades transmisibles como los priones. Por esta razón, siempre que sea posible, se recomienda la preparación de factor de coagulación recombinante para el reemplazo del factor. El mejor uso de estos materiales terapéuticos requiere la especificidad diagnóstica del factor deficiente y la cuantificación de su actividad en el plasma. Recientemente, se han desarrollado varias preparaciones de factor VIII y IX de acción más prolongada. El **eloctato** es un conjugado del dominio del factor VIII-Fc que prolonga la semivida del factor VIII y permite la dosificación dos veces por semana en muchos casos. El **idelvión** es un conjugado de factor IX-albúmina con una semivida de 100 horas (el factor IX nativo tiene una semivida de 16 horas) y está aprobado por la FDA para la profilaxis o el tratamiento del sangrado en pacientes con hemofilia B,

ofreciendo la posibilidad de dosificación semanal en el caso del idelvión. Los concentrados de factor VIII de pureza intermedia (a diferencia de los concentrados recombinantes o de alta pureza) contienen cantidades significativas del factor de Von Willebrand. El humate-P es un concentrado de factor VIII que está aprobado por la FDA para el tratamiento del sangrado asociado con la enfermedad de Von Willebrand. El **Vonicog alfa** es un producto recombinante del factor Von Willebrand aprobado para el tratamiento y control de la hemorragia en adultos con enfermedad de Von Willebrand. El plasma fresco congelado se usa para las deficiencias de los factores para los cuales no hay disponible una forma recombinante de la proteína. Una preparación de reemplazo de plasma de cuatro factores que contiene factores dependientes de vitamina K II VII, IX y X (**4F PCC**, Kcentra) está disponible para la reversión rápida de warfarina en pacientes sangrantes.

Usos clínicos

Los pacientes con hemofilia A y B reciben reemplazo de factor VIII y IX, respectivamente, como profilaxis para prevenir el sangrado y en dosis más altas para tratar eventos hemorrágicos o prepararse para la cirugía.

El **acetato de desmopresina** aumenta la actividad del factor VIII en pacientes con hemofilia A leve o enfermedad de Von Willebrand. Se puede utilizar como preparación para una cirugía menor, como la extracción de dientes, sin ningún requisito de infusión de factores de coagulación si el paciente tiene una respuesta adecuada documentada. Se dispone de desmopresina intranasal en dosis altas (véase capítulo 17) y ha demostrado ser eficaz y bien tolerada por los pacientes.

Los concentrados liofilizados de plasma que contienen protrombina, los factores IX y X, y las cantidades variadas de factor VII (proplex, etc.) están disponibles comercialmente para tratar las deficiencias de estos factores (cuadro 34-3). Cada unidad de factor IX por kilogramo de peso corporal aumenta su actividad en plasma 1.5%. La heparina a menudo se agrega para inhibir los factores de coagulación activados por el proceso de fabricación. Sin embargo, la adición de heparina no elimina todo el riesgo tromboembólico.

Algunas preparaciones de concentrado de factor IX contienen factores de coagulación *activados*, lo que ha llevado a su uso en el tratamiento de pacientes con inhibidores o anticuerpos contra el factor VIII o el factor IX. Dos productos están disponibles expresamente para este propósito: **Autoplex** (con actividad correctiva de factor VIII) y **FEIBA** (**A**ctividad de **B**ypass **I**nhibidor del **F**actor **O**cho). Estos productos no tienen un éxito uniforme en la detención de la hemorragia, y los títulos del inhibidor del factor IX a menudo aumentan después del tratamiento con ellos. Los inhibidores adquiridos de los factores de la coagulación también se pueden tratar con factor VIII porcino (para inhibidores del factor VIII) y factor VII activado recombinante. El factor VII activado recombinante (**NovoSeven)** se usa cada vez más para tratar la coagulopatía asociada con la enfermedad hepática y la pérdida importante de sangre en el trauma y la cirugía. Estos concentrados de factor recombinantes y derivados de plasma son muy costosos, y las indicaciones para ellos son muy precisas. Por tanto, es esencial consultar a un hematólogo con conocimiento en esta área.

El **crioprecipitado** es una fracción de proteína plasmática que puede obtenerse a partir de sangre entera. Se usa para tratar deficiencias o anormalidades cualitativas del fibrinógeno, como la que ocurre con la coagulación intravascular diseminada y la enfermedad hepática. Una sola unidad de crioprecipitado contiene 300 mg de fibrinógeno.

El crioprecipitado también puede usarse para pacientes con deficiencia de factor VIII y enfermedad de Von Willebrand si la desmopresina no está indicada y no se dispone de un producto inactivado, recombinante o derivado de plasma de un patógeno. La concentración de factor VIII y factor de Von Willebrand en el crioprecipitado no es tan grande como la encontrada en las fracciones de plasma concentradas. Además, el crioprecipitado no se trata de ninguna manera para disminuir el riesgo de exposición viral. Para la infusión, la unidad de crioprecipitado congelado se descongela y se disuelve en un pequeño volumen de solución salina de citrato estéril y se combina con otras unidades. Las mujeres Rh negativas con posibilidad de tener hijos deben recibir sólo crioprecipitado Rh negativo debido a la posible contaminación del producto con células sanguíneas Rh positivas.

FACTOR RECOMBINANTE VIIa

El factor VIIa recombinante está aprobado para el tratamiento de la hemofilia A o B heredada o adquirida con inhibidores, el tratamiento de la hemorragia asociada con procedimientos invasivos en la hemofilia congénita o adquirida o la deficiencia del factor VII. En la Unión Europea, el medicamento también está aprobado para el tratamiento de la trombastenia de Glanzmann.

El factor VIIa inicia la activación de la vía de coagulación activando el factor IX y el factor X en asociación con el factor tisular (véase la figura 34-2). El medicamento se administra por inyección en bolo. Para la hemofilia A o B con inhibidores y hemorragia, la dosis es de 90 mg/kg cada 2 horas hasta que se logre la hemostasia, y luego se continúa a intervalos de 3 a 6 horas hasta que se estabilice. Para la deficiencia congénita del factor VII, la dosis recomendada es de 15-30 mg/kg cada 4-6 horas hasta que se logre la hemostasia.

El factor VIIa se ha utilizado ampliamente para indicaciones no mostradas en la etiqueta, que incluyen hemorragia con traumatismo, cirugía, hemorragia intracerebral y toxicidad por warfarina. Una preocupación importante del uso no indicado en la etiqueta ha sido la posibilidad de que los eventos trombóticos se incrementen. Un estudio reciente examinó las tasas de eventos tromboembólicos en 35 ensayos controlados con placebo en los que se administró factor VIIa para indicaciones no aprobadas. Este estudio encontró un aumento en los eventos trombóticos arteriales, pero no venosos, particularmente entre los ancianos.

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN HEREDITARIOS RAROS

El estado de medicamento huérfano es una designación dada por la FDA para promover el desarrollo de terapias para trastornos raros (véase el capítulo 1).

El factor XIII es una transaminasa que reticula la fibrina dentro de un coágulo, estabilizándolo de ese modo. La deficiencia congénita del factor XIII es un trastorno hemorrágico poco frecuente. La **subunidad A recombinante del factor XIII** está aprobada por la FDA para la prevención de hemorragias en pacientes con deficiencia de factor XIII.

El **concentrado de factor X** es una preparación de factor X derivada de plasma que está aprobada por la FDA para el control de la hemorragia en pacientes con deficiencia de factor X y para el tratamiento perioperatorio de pacientes con deficiencia leve de factor X.

El **concentrado de proteína C** es una preparación de proteína C derivada de plasma aprobada para el tratamiento de trombosis po-

tencialmente mortal o púrpura fulminante, un trastorno potencialmente mortal que implica trombosis en la piel y la circulación sistémica.

La **antitrombina recombinante** está aprobada por la FDA para la prevención de eventos tromboembólicos perioperatorios y periparto en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina.

INHIBIDORES FIBRINOLÍTICOS: ÁCIDO AMINOCAPROICO

El ácido aminocaproico (EACA, *aminocaproic acid*), que es químicamente similar al aminoácido lisina, es un inhibidor sintético de la fibrinólisis. Inhibe competitivamente la activación del plasminógeno (figura 34-3). Se absorbe rápidamente por vía oral y se elimina del cuerpo por el riñón. La dosis oral habitual de EACA es de 6 g cuatro veces al día. Cuando el medicamento se administra por vía intravenosa, se debe infundir una dosis de carga de 5 g durante 30 minutos para evitar la hipotensión. El ácido tranexámico es un análogo del ácido aminocaproico y tiene las mismas propiedades. Se administra por vía oral con una dosis de carga de 15 mg/kg seguida de 30 mg/kg cada 6 horas.

Los usos clínicos de EACA son como terapia adyuvante en la hemofilia, como terapia para el sangrado de la terapia fibrinolítica y como profilaxis para las hemorragias recurrentes por aneurismas intracraneales. El éxito del tratamiento también se ha informado en pacientes con hemorragia gastrointestinal posquirúrgica y sangrado posprostatectomía y hemorragia vesical secundaria a cistitis inducida por radiación y medicamentos. Los efectos adversos del medicamento incluyen trombosis intravascular por inhibición del activador del plasminógeno, hipotensión, miopatía, malestar abdominal, diarrea y congestión nasal. El medicamento no debe usarse en pacientes con coagulación intravascular diseminada o hemorragia genitourinaria del tracto superior, por ejemplo, riñón y uréteres, debido a la posibilidad de una coagulación excesiva.

DROGAS REMOVIDAS DEL MERCADO POR FALTA DE EFICACIA O SEGURIDAD: APROTININA Y PROTEÍNA C ACTIVADA

La aprotinina es un inhibidor de serina proteasa (serpina) que inhibe la fibrinólisis por plasmina libre y puede tener también otros efectos antihemorrágicos. También inhibe el complejo de plasmina-estreptocinasa en pacientes que han recibido ese agente trombolítico. Se ha demostrado que la aprotinina reduce el sangrado hasta en un 50%, desde muchos tipos de cirugía, especialmente la que involucra la circulación extracorpórea para procedimientos de corazón abierto y el trasplante de hígado. Sin embargo, los ensayos clínicos y los datos internos del fabricante sugieren que el uso del medicamento se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia renal, ataque cardiaco y accidente cerebrovascular. Se inició un ensayo prospectivo en Canadá, pero se suspendió temprano debido a la preocupación de que el uso del medicamento se asoció con una mayor mortalidad. El medicamento fue retirado del mercado en 2007.

La **drotrecogina alfa** es una forma recombinante de proteína C activada que fue aprobada inicialmente por la FDA en 2001 para la reducción de la mortalidad en adultos con sepsis asociada con disfunción orgánica aguda y alta mortalidad. El medicamento fue retirado voluntariamente del mercado en 2011 después que un estudio de seguimiento no mostró ningún beneficio de supervivencia en la sepsis.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Abciximab	ReoPro
Ácido aminocaproico	Genérico, Amicar
Ácido tranexámico	Genérico, Cyklokapron, Lysteda
Alteplasa recombinante [t-PA]	Activasa
Anisindiona	Miradon (fuera de Estados Unidos)
Antitrombina III	Thrombate III, ATryn
Apixabán	Eliquis
Argatrobán	Genérico
Bivalirudina	Genérico, Angiomax
Cilostazol	Genérico, Pletal
Clopidogrel	Genérico, Plavix
Complejo coagulante antiinhibidor	Autoplex T, Feiba VH Immuno
Complejo factor IX, humano	AlphaNine SD, Bebulina VH, BeneFix, Konyne 80, Mononine, Profilnina SD, Proplex T, Proplex SX-T
4F PCC	Kcentra
Dabigatrán	Pradaxa
Dalteparina	Fragmina
Danaparoid	Orgaran
Desirudina	Iprivask
Dipiridamol	Genérico, Persantina
Enoxaparina (heparina de bajo peso molecular)	Genérico, Lovenox
Eptifibatida	Integrilina

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Estreptocinasa	Streptasa
Factor antihemofílico [factor VIII, AHF]	Alfanato, Bioclato, Helixato, Hemofil M, Koate-HP, Kogenato, Monoclato, Recombinate, otros
Factor de coagulación VIIa recombinante	NovoSeven
Factor VIIa: véase factor de coagulación VIIa recombinante	
Factor VIII: véase factor antihemofílico	
Fondaparinux	Genérico, Arixtra
Heparina sódica	Genérico, Liquaemina
Prasugrel	Effient
Protamina	Genérico
Reteplasa	Retavasa
Rivaroxabán	Xarelto
Tenecteplasa	TNKasa
Ticlopidina	Genérico, Ticlid
Tinzaparina	Innohep
Tirofibán	Aggrastat
Urocinasa	Abbokinasa, Kinlytic
Vitamina K	Genérico, varios
Warfarina	Genérico, Coumadina

REFERENCIAS

Anticoagulantes orales directos

January C *et al*. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1.

Li A, Lopes RD, Garcia DA. Use of direct oral anticoagulants in special populations. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:1053.

Samuelson BT, Cuker A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Rev* 2016;31:77.

Coagulación sanguínea y trastornos hemorrágicos

Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19.

Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301

Fármacos utilizados en los trastornos trombóticos

Furie B. Do pharmacogenetics have a role in the dosing of vitamin K antagonists? *N Engl J Med* 2013;369:2345.

Kearon C, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este paciente tiene una embolia pulmonar secundaria a una trombosis venosa profunda (DVT). Las opciones para tratar a este paciente incluyen heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular seguida de warfarina, con una meta de INR de 2-3; anticoagulación parenteral durante 5-7 días seguido de edoxabán, o rivaroxabán, apixabán o dabigatrán solo sin monitorización. Como esta situación puede considerarse un evento provocado dado el historial de uso de anticonceptivos orales, la duración recomendada de la terapia sería de 3 a 6 meses según los factores de riesgo y las preferencias individuales. El paciente debe ser aconsejado para usar una forma alternativa de anticoncepción.

CAPÍTULO

35 Fármacos utilizados en la dislipidemia

Mary J. Malloy, MD y John P. Kane, MD, PhD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 42 años de edad tiene hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH, *heterozygous familial hypercholesterolemia*) no presenta ninguna otra afección y no tiene síntomas de enfermedad coronaria o vascular periférica. Un ultrasonido de carótida fue normal. Su madre tuvo un infarto de miocardio a la edad de 51 años y no tenía factores de riesgo conocidos además de su presunta HeFH. El paciente también tiene una lipoproteína elevada (a) a 2.5 veces la normal y baja de HDL-C (43 mg/dL). Desarrolló síntomas musculares con cada una de las tres estatinas (la atorvastatina, la rosuvastatina y la simvastatina), por lo que fueron suspendidas, aunque no desarrolló niveles elevados de creatina cinasa. Su LDL-C no tratado es de 235 mg/dL y los triglicéridos de 125 mg/dL. Su objetivo de LDL-C para la prevención primaria de la enfermedad vascular aterosclerótica está en el rango de 70 mg/dL debido a sus múltiples factores de riesgo de lipoproteínas y los antecedentes de enfermedad coronaria prematura de su madre. Ella no tiene otros factores de riesgo y sus hábitos de dieta y ejercicio son excelentes. ¿Cómo atendería a esta paciente?

Los lípidos plasmáticos se transportan en complejos llamados **lipoproteínas**. Los trastornos metabólicos que implican elevaciones en cualquier especie de lipoproteína se denominan **hiperlipoproteinemias** o **hiperlipidemias**. La **hiperlipemia** denota niveles aumentados de triglicéridos.

Las principales secuelas clínicas de las hiperlipidemias son la pancreatitis aguda y la aterosclerosis. El primero ocurre en pacientes con hiperlipemia marcada. El control de los triglicéridos puede prevenir los ataques recurrentes de esta enfermedad potencialmente mortal.

La aterosclerosis es la principal causa de muerte en ambos sexos en Estados Unidos y otros países occidentales. Las lipoproteínas que contienen **apolipoproteína** (**apo**, *apolipoprotein*) **B-100** transportan lípidos a la pared de la arteria. Éstos son de **baja densidad** (**LDL**, *low-density*), **densidad intermedia** (**IDL**, *intermediate-density*), **muy baja densidad** (**VLDL**, *very-low-density*) y **lipoproteína**(**a**) (**Lp**[**a**], *lipoprotein[a]*). Las lipoproteínas restantes formadas durante el catabolismo de quilomicrones que contienen la proteína B-48 (apo B-48) también pueden entrar en la pared arterial, lo que contribuye a la aterosclerosis.

Los componentes celulares en placas ateroscleróticas (ateromas) incluyen células espumosas, que son macrófagos transformados, y células de músculo liso llenas de **ésteres de colesterilo**. Estas alteraciones celulares son el resultado de la endocitosis de lipoproteínas modificadas a través de, al menos, cuatro especies de **receptores internalizadores**. La modificación química de lipoproteínas por radicales libres crea ligandos para estos receptores. El ateroma crece con la acumulación de células espumosas, colágeno, fibrina y, con frecuencia, calcio. Mientras que tales lesiones pueden obstruir lentamente los vasos coronarios, los síntomas clínicos se precipitan con mayor frecuencia por la ruptura de placas ateromatosas inestables, lo que conduce a la activación de las plaquetas y la formación de trombos oclusivos.

Aunque el tratamiento de la hiperlipidemia logra causar regresión física lenta de las placas, la reducción bien documentada en eventos coronarios agudos, que sigue a una terapéutica hipolipemiante vigorosa, se atribuye fundamentalmente a la mitigación de la actividad inflamatoria de los macrófagos y es evidente dentro de los 2-3 meses después de iniciar la terapia.

Las **lipoproteínas de alta densidad** (**HDL**, *high-density lipoproteins*) ejercen varios efectos *anti*aterogénicos. Participan en la recuperación del colesterol de la pared arterial e inhiben la oxidación de las lipoproteínas aterogénicas. Los niveles bajos de HDL (hipoalfalipoproteinemia) son un factor de riesgo independiente para la enfermedad aterosclerótica y, por tanto, son un objetivo potencial para la intervención.

El tabaquismo es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria. Se asocia con niveles reducidos de HDL, deterioro del colesterol, efectos citotóxicos en el endotelio, aumento de la oxidación de las lipoproteínas y estimulación de la trombogénesis. La diabetes, también un importante factor de riesgo, es otra fuente de estrés oxidativo.

Las arterias coronarias normales se logran dilatar en respuesta a la isquemia, aumentando el suministro de oxígeno al miocardio. Este proceso está mediado por óxido nítrico, que actúa sobre las células musculares lisas de los medios arteriales. La liberación de óxido nítrico del endotelio vascular se ve afectada por las lipoproteínas aterogénicas, lo que agrava la isquemia. La reducción de los niveles de lipoproteínas aterogénicas y la inhibición de su oxidación restaura la función endotelial.

Debido a que la aterogénesis es multifactorial, la terapia debe dirigirse hacia todos los factores de riesgo modificables. La aterogénesis es un proceso dinámico. Pruebas angiográficas cuantitativas han demostrado una regresión neta de las placas durante la terapia agresiva de disminución de lípidos. Los ensayos de prevención primaria y secundaria han mostrado una reducción significativa en la mortalidad por nuevos eventos coronarios y en la mortalidad por todas las causas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERLIPOPROTEINEMIA

METABOLISMO LIPOPROTEÍNICO NORMAL

Estructura

Las lipoproteínas tienen regiones centrales hidrófobas que contienen ésteres de colesterilo y triglicéridos rodeados de colesterol no esterificado, fosfolípidos y apoproteínas. Ciertas lipoproteínas contienen proteínas B de alto peso molecular que existen en dos formas: **B-48**, formadas en el intestino y encontradas en quilomicrones y sus restos, y **B-100**, sintetizados en hígado y encontrados en **VLDL**, **restos de VLDL (IDL), LDL** (formado a partir de VLDL) y **Lp(a) lipoproteínas**. La HDL consiste en al menos 20 especies moleculares discretas que contienen apolipoproteína A-I (apo A-I). Se sabe que alrededor de otras 100 proteínas se distribuyen de diversas formas entre las especies de HDL.

ACRÓNIMOS

Apo	Apolipoproteína
CETP	Proteína de transferencia del éster de colesterilo
CK	Cinasa creatina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMG-CoA	3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
LCAT	Lecitina:aciltransferasa colesterol
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lp(a)	Lipoproteína(a)
LPL	Lipoproteína lipasa
PCSK9	Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
PPAR	Receptor activado por el inductor de la proliferación de peroxisomas
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Síntesis y catabolismo

A. Quilomicrones

Los quilomicrones se forman en el intestino y portan **triglicéridos** de origen dietético, **colesterol no esterificado** y **ésteres de colesterilo**. Ellos transitan del conducto torácico hacia el flujo sanguíneo.

Los triglicéridos se eliminan de los quilomicrones en los tejidos extrahepáticos a través de una vía compartida con VLDL que implica la hidrólisis mediante el sistema de **lipoproteína lipasa (LPL**, *lipoprotein lipase*). La disminución en el diámetro de partícula ocurre cuando se agotan los triglicéridos. Los lípidos de superficie y las apoproteínas pequeñas se transfieren a HDL. Los restos de quilomicrones resultantes son absorbidos por endocitosis mediada por receptor en hepatocitos.

B. Lipoproteínas de muy baja densidad

Las VLDL son secretadas por el hígado y exportan los triglicéridos a los tejidos periféricos (figura 35-1). Los triglicéridos de VLDL se hidrolizan mediante LPL, produciendo ácidos grasos libres para el almacenamiento en el tejido adiposo y para la oxidación en tejidos como el músculo cardiaco y esquelético. El agotamiento de los triglicéridos produce remanentes (IDL), algunos de los cuales sufren endocitosis directamente en los hepatocitos. El resto se convierte en LDL mediante la eliminación adicional de triglicéridos mediados por lipasa hepática. Este proceso explica el fenómeno del "desplazamiento beta", el aumento de las LDL (lipoproteínas beta) en el suero a medida que disminuye la hipertrigliceridemia. El aumento de los niveles de LDL también puede deberse a una mayor secreción de VLDL y a un descenso del catabolismo de LDL.

C. Lipoproteínas de baja densidad

Las LDL se catabolizan principalmente en hepatocitos y otras células después de la endocitosis mediada por receptor. Los ésteres de colesterol de LDL se hidrolizan, produciendo colesterol libre para la síntesis de las membranas celulares. Las células también obtienen colesterol por síntesis a través de una ruta que implica la formación de ácido mevalónico por la HMG-CoA reductasa. La producción de esta enzima y de los receptores de LDL está regulada de manera transcripcional por el contenido de colesterol en la célula. Por lo regular, cerca de 70% de LDL se elimina del plasma por los hepatocitos. Incluso se envía más colesterol al hígado a través de IDL y quilomicrones. A diferencia de otras células, los hepatocitos consiguen eliminar el colesterol por secreción en la bilis y por conversión a ácidos biliares.

D. Lp(a) lipoproteína

La Lp(a) lipoproteína se forma a partir de LDL y la proteína (a), unidas por un puente disulfuro. La proteína (a) es altamente homóloga con el plasminógeno, pero no es activada por el activador del plasminógeno tisular. Ocurre en varias isoformas de diferentes pesos moleculares. Los niveles de Lp(a) varían de cero a más de 2 000 nM/L y están determinados en principio por factores genéticos. La Lp(a) se encuentra en las placas ateroscleróticas y contribuye a la enfermedad coronaria al inhibir la trombólisis. También se asocia con estenosis aórtica. Los niveles son elevados en ciertos estados

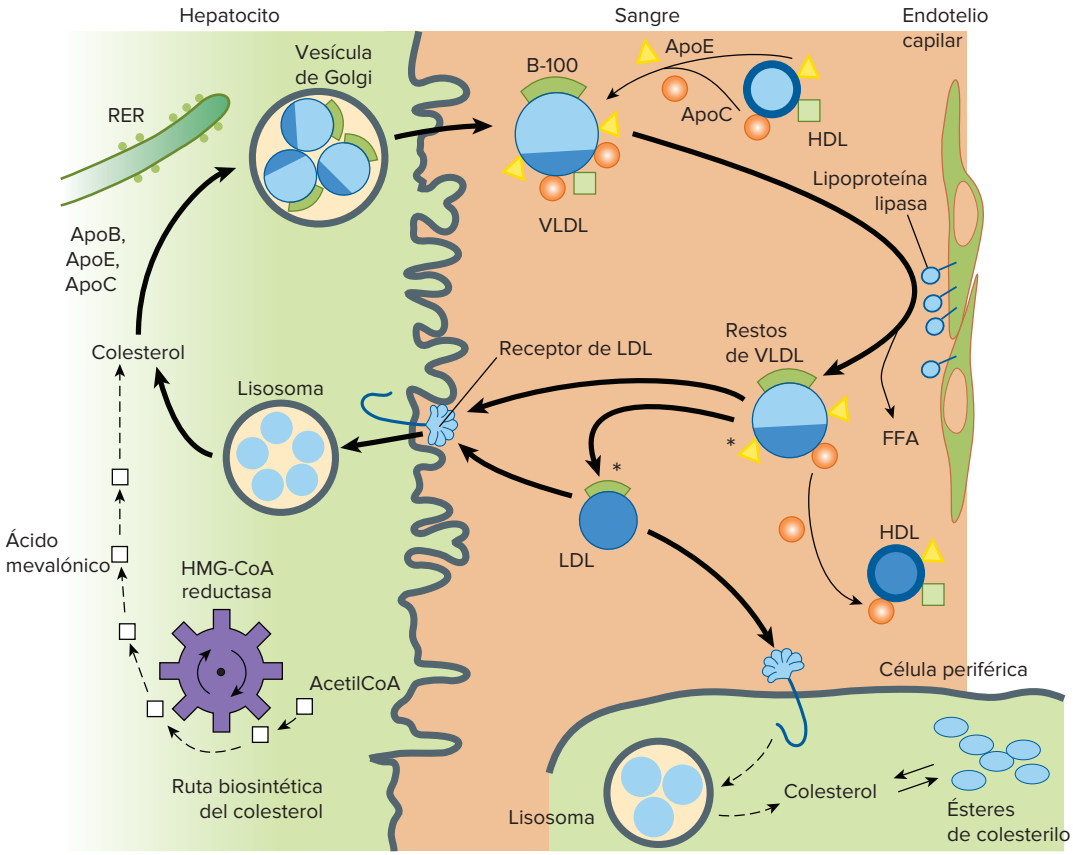


FIGURA 35-1 Metabolismo de las lipoproteínas de origen hepático. Las flechas gruesas muestran las rutas principales. Las VLDL nacientes se secretan a través del aparato de Golgi. Adquieren lipoproteínas apo C adicionales y apo E de HDL. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se convierten en restos de VLDL (IDL) por lipólisis a través de la lipoproteína lipasa en los vasos de los tejidos periféricos. En el proceso, las apolipoproteínas C y una parte de la apo E se devuelven a las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Algunos de los restos de VLDL se convierten a LDL por la pérdida adicional de triglicéridos y pérdida de apo E. Una ruta principal para la degradación de LDL implica la endocitosis de LDL por los receptores de LDL en el hígado y los tejidos periféricos, para los cuales apo B-100 es el ligando. El color oscuro denota ésteres de colesterilo; el color claro denota los triglicéridos; el asterisco denota un ligando funcional para los receptores de LDL; los triángulos indican apo E círculos y cuadrados representan apolipoproteínas C. FFA (*free fatty acid*): ácido graso libre; RER (*rough endoplasmic reticulum*): retículo endoplásmico rugoso. (Adaptada con permiso de Kane J, Malloy M. Trastornos de las lipoproteínas. En: Rosenberg RN, *et al.* (eds.). *La base molecular y genética de la enfermedad neurológica.* 2a. ed. Butterworth-Heinemann; 1997.)

inflamatorios. El riesgo de enfermedad coronaria está muy relacionado con el nivel de Lp(a). Una variante común (I4399M) en la región de codificación se asocia con niveles elevados.

E. Lipoproteínas de alta densidad

Las apoproteínas de HDL son secretadas en particular por el hígado y el intestino. Gran parte del lípido proviene de las monocapas de superficie de los quilomicrones y VLDL durante la lipólisis. La HDL también adquiere colesterol de los tejidos periféricos, protegiendo la homeostasis del colesterol de las células. El colesterol libre se exporta principalmente desde la membrana celular mediante un transportador, ABCA1, adquirido por una pequeña partícula llamada prebeta-1 HDL, y luego esterificado por la lecitina: colesterol aciltransferasa (LCAT, *lecithin: cholesterol acyltransferase*), lo que lleva a la formación de especies más grandes de HDL. El colesterol también es exportado por el transportador ABCG1 y el receptor internalizador, SR-BI, a grandes partículas de HDL. Los ésteres de colesterilo se transfieren a restos de VLDL, IDL, LDL y quilomicrones con la ayuda de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*). Gran parte del éster de colesterilo así transferido se libera posteriormente al hígado por endocitosis de las lipoproteínas aceptoras. HDL también puede suministrar ésteres de colesterilo de manera directa al hígado a través de SR-BI que no causa endocitosis de las lipoproteínas. A nivel poblacional, los niveles de colesterol HDL (HDL-C, *HDL cholesterol*) se relacionan inversamente con el riesgo de aterosclerosis. Entre los individuos, la capacidad de aceptar el colesterol exportado consigue variar de manera amplia a niveles idénticos de HDL-C. La capacidad de los tejidos periféricos para exportar colesterol a través del mecanismo transportador y la capacidad aceptora del HDL están emergiendo como los principales determinantes de la aterosclerosis coronaria.

TRASTORNOS DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Los trastornos de las lipoproteínas se detectan midiendo los lípidos en suero después de un ayuno de 10 horas. El riesgo de enfermedad cardiaca aumenta con las concentraciones de las lipoproteínas

CUADRO 35-1 Las hiperlipoproteinemias primarias y su tratamiento

Trastornos	Manifestaciones	Dieta + fármaco solo[1]	Combinación de fármacos
Quilomicronemia primaria (deficiencia familiar de lipoproteína lipasa o de cofactor; otros)	Quilomicrones, VLDL aumentada	Manejo de la dieta; ácidos grasos omega-3, fibrato o niacina (Apo C-III no codificante)	Fibrato más niacina
Hipertrigliceridemia familiar	VLDL aumentada; los quilomicrones pueden aumentarse	Manejo dietético; ácidos grasos omega-3, fibrato o niacina	Fibrato más niacina
Hiperlipoproteinemia familiar combinada	VLDL predominantemente aumentada	El inhibidor de la reductasa, ácidos grasos omega-3, fibrato, niacina	Dos o tres de los agentes individuales[2]
	LDL predominantemente aumentada	El inhibidor de reductasa, ezetimiba o niacina	Dos o tres de los agentes individuales
	VLDL, LDL aumentada	Inhibidor de reductasa, ácidos grasos omega-3 o niacina	Niacina o fibrato más inhibidor de reductasa[2]
Disbetalipoproteinemia familiar	Restos VLDL, restos de quilomicrones aumentados	Fibrato, inhibidor de la reductasa, niacina, ácidos grasos omega 3	Inhibidor de reductasa más fibrato o niacina
Hipercolesterolemia familiar			
Heterocigota	LDL aumentada	Inhibidor de reductasa, resina, niacina o ezetimiba	Dos o tres de los fármacos individuales
Homocigota	LDL aumentada	Atorvastatina, rosuvastatina, ezetimiba, mipomersen, lomitapida o PCSK9 MAB	Combinaciones de algunos de los agentes individuales
Apo B-100 defectuosa familiar	LDL aumentada	Inhibidor de reductasa, niacina o ezetimiba	Dos o tres de los fármacos individuales
Hiperlipoproteinemia Lp (a)	Lp(a) aumentada	Niacina	

[1] Se debe evaluar la terapia con un solo fármaco, con un suplemento dietético de omega 3 marino antes de usar combinaciones de fármacos.

[2] Seleccione inhibidor de la reductasa farmacológicamente compatible (véase texto).

aterogénicas, está inversamente relacionado con los niveles de HDL-C y modificado por otros factores de riesgo. La evidencia de las pruebas clínicas sugiere que un nivel de colesterol LDL (LDL-C) de 50-60 mg/dL es óptimo para los pacientes con enfermedad coronaria. Idealmente, los triglicéridos deberían estar por debajo de 120 mg/dL. Si bien el LDL-C sigue siendo el objetivo principal del tratamiento, también es importante reducir los niveles de VLDL e IDL. El cálculo del colesterol no HDL proporciona un medio para evaluar los niveles de todas las lipoproteínas en la cascada de VLDL a LDL. La diferenciación de los trastornos requiere la identificación de las lipoproteínas involucradas (cuadro 35-1). El diagnóstico de un trastorno primario por lo general requiere más datos clínicos y genéticos, así como descartar hiperlipidemias secundarias (cuadro 35-2).

CUADRO 35-2 Causas secundarias de hiperlipoproteinemia

Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia
Diabetes mellitus	Hipotiroidismo
Ingestión de alcohol	Nefrosis temprana
Nefrosis severa	Lipemia en fase de resolución
Estrógenos	Trastornos de complejos de inmunoglobulina/lipoproteína
Uremia	Anorexia nerviosa
Infección por VIH	Colestasis
Mixedema	Hipopituitarismo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno	Exceso de corticosteroides
Hipopituitarismo	Sobredosis de andrógenos
Acromegalia	
Trastornos de complejos de inmunoglobulina/lipoproteína	
Lipodistrofia	
Inhibidores de la proteasa, tacrolimús, sirolimús, otras drogas	

Los fenotipos de la distribución anormal de lipoproteínas se describen en esta sección. En la siguiente, sobre farmacología básica y clínica, se detallan los medicamentos mencionados para su uso en estas afecciones.

LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS

La hipertrigliceridemia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Los quilomicrones, VLDL e IDL, se encuentran en las placas ateroscleróticas. Estos pacientes tienden a tener VLDL rica en colesterol con un diámetro de partícula pequeño y una LDL pequeña y densa. Los pacientes hipertrigliceridémicos con enfermedad coronaria o equivalentes de riesgo deben ser tratados agresivamente. Los pacientes con triglicéridos superiores a 700 mg/dL deben tratarse para prevenir la pancreatitis aguda porque el mecanismo de eliminación de LPL está saturado sobre este nivel.

La hipertrigliceridemia es un componente importante del **síndrome metabólico**, que también incluye resistencia a la insulina, hipertensión y obesidad. Por lo regular se observan niveles reducidos de HDL-C debido a la transferencia de ésteres de colesterilo a las partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos. La hiperuricemia está presente con frecuencia. La resistencia a la insulina parece ser fundamental para este trastorno. El manejo de estos pacientes frecuentemente requiere, además de un fibrato, el uso de la metformina, otro agente antidiabético o ambos (véase capítulo 41). La gravedad de la hipertrigliceridemia de cualquier causa aumenta en presencia del síndrome metabólico o diabetes tipo 2.

Quilomicronemia primaria

Los quilomicrones no están presentes en el suero de individuos normales que han estado en ayuno durante 10 horas. Los rasgos recesivos de la deficiencia de LPL, su cofactor apo C-II, las proteínas LMF1 o GPIHBP1, o ANGPTL4 y Apo AV, por lo general se asocian con lipemia severa (2 000 mg/dL de triglicéridos o más cuando el paciente está consumiendo una típica dieta estadounidense). Es posible que estos trastornos no se diagnostiquen hasta que ocurra un ataque de pancreatitis aguda. Los pacientes logran tener xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo y células espumosas cargadas de lípidos en la médula ósea, el hígado y el bazo. La lipemia se ve agravada por los estrógenos porque estimulan la producción de VLDL, y el embarazo puede causar aumentos marcados en los triglicéridos a pesar del estricto control dietético. Aunque estos pacientes tienen una quilomicronemia predominante, también logran tener VLDL moderadamente elevada, que presenta un patrón llamado *lipemia mixta* (quilomicronemia en ayunas y elevación de VLDL). La deficiencia de actividad lipolítica se consigue diagnosticar después de la inyección intravenosa de heparina. El diagnóstico presuntivo se hace al demostrar una disminución pronunciada de los triglicéridos 72 horas después de la eliminación de la grasa dietética diaria. La restricción marcada de la grasa total de la dieta y la abstención del alcohol son la base del tratamiento eficaz a largo plazo. La niacina, un fibrato o los ácidos grasos omega-3 marinos alcanzan ser beneficiosos si aumentan los niveles de VLDL. El Apo C-III antisentido es un posible complemento de la terapia.

Hipertrigliceridemia familiar

Las hipertrigliceridemias primarias tal vez reflejen una variedad de determinantes genéticos. Muchos pacientes tienen obesidad centrípeta con resistencia a la insulina. Otros factores, como el alcohol y los estrógenos, que aumentan la secreción de VLDL, agravan la lipemia. La eliminación alterada de las lipoproteínas ricas en triglicéridos con la sobreproducción de VLDL puede producir una lipemia mixta. Los xantomas eruptivos, la lipemia retinal, el dolor epigástrico y la pancreatitis están presentes de forma variable dependiendo de la gravedad de la lipemia. El tratamiento es en esencia dietético, con restricción de grasa total, alcohol y estrógenos exógenos, reducción de peso, ejercicio y suplementación con ácidos grasos omega-3 marinos. La mayoría de los pacientes también requieren tratamiento con fibrato. Si la resistencia a la insulina no está presente, la niacina puede ser útil.

Hiperlipoproteinemia familiar combinada (FCH, *familial combined hyperlipoproteinemia*)

En este trastorno común, que se asocia con una mayor incidencia de enfermedad coronaria, las personas alcanzan tener niveles elevados de VLDL, LDL o ambos, y el patrón logra cambiar con el tiempo. La hiperlipoproteinemia combinada familiar implica una duplicación aproximada de la secreción de VLDL y parece transmitirse como un rasgo dominante. Los triglicéridos se pueden aumentar por los factores mencionados con anterioridad. Las elevaciones de colesterol y triglicéridos son por lo general moderadas, y los xantomas están ausentes. La dieta sola no normaliza los niveles de lípidos. Por lo general, se requiere un inhibidor de la reductasa solo o en combinación con la niacina o el fenofibrato para tratar a estos pacientes. Cuando el fenofibrato se combina con un inhibidor de la reductasa, se recomienda la pravastatina o la rosuvastatina porque ninguno de los dos se metaboliza a través del CYP3A4. Los ácidos grasos omega-3 marinos pueden ser útiles.

Disbetalipoproteinemia familiar

En este trastorno, los residuos de quilomicrones y VLDL se acumulan y los niveles de LDL disminuyen. Porque los remanentes son ricos en ésteres de colesterilo, el nivel de colesterol total alcanza ser tan alto como el de los triglicéridos. El diagnóstico se confirma por la ausencia de los alelos ε3 y ε4 de la apo E, el genotipo ε2/ε2. Otras isoformas de apo E que carecen de propiedades del ligando al receptor también pueden estar asociadas con este trastorno. Los pacientes a menudo desarrollan xantomas tuberosos o tuberoeruptivos, o xantomas con características planas de los pliegues palmares. Tienden a ser obesos, y algunos tienen problemas de intolerancia a la glucosa. Estos factores, así como el hipotiroidismo, consiguen agravar la lipemia. La aterosclerosis coronaria y periférica se produce con mayor frecuencia. La pérdida de peso, junto con la disminución del consumo de grasas, colesterol y alcohol, puede ser suficiente, pero por lo general se necesita un fibrato o la niacina para controlar la afección. Estos agentes se logran administrar juntos en casos más resistentes. Los inhibidores de la reductasa también son eficaces porque aumentan los receptores hepáticos de LDL que participan en la eliminación del remanente.

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

Hipercolesterolemia familiar con deficiencia del receptor LDL (FH, *familial hypercholesterolemia*)

Es un rasgo autosómico dominante. Aunque los niveles de LDL tienden a aumentar durante la niñez, el diagnóstico a menudo se puede hacer sobre la base del colesterol elevado en la sangre del cordón umbilical. En la mayoría de los heterocigotos, los niveles de colesterol oscilan entre 260 y 500 mg/dL. Los triglicéridos son usualmente normales. Los xantomas tendinosos a menudo están presentes. El *arcus corneae* y la xantelasma pueden aparecer en la tercera década. La enfermedad coronaria tiende a ocurrir de forma temprana. En la hipercolesterolemia familiar homocigota, que puede conducir a la enfermedad coronaria en la infancia, los niveles de colesterol a menudo superan los 1 000 mg/dL y se producen xantomas tuberosos y tendinosos tempranos. Estos pacientes también consiguen desarrollar xantomas en placas elevadas de la válvula aórtica, redes digitales, glúteos y extremidades.

Algunos individuos tienen heterocigosidad combinada para alelos que producen receptores no funcionales y cinéticamente alterados. En pacientes heterocigotos, las LDL se alcanzan normalizar con inhibidores de la reductasa o regímenes farmacológicos combinados (figura 35-2). Los homocigotos y aquellos con heterocigosidad combinada cuyos receptores conservan incluso una función mínima logran responder de manera parcial a la niacina, la

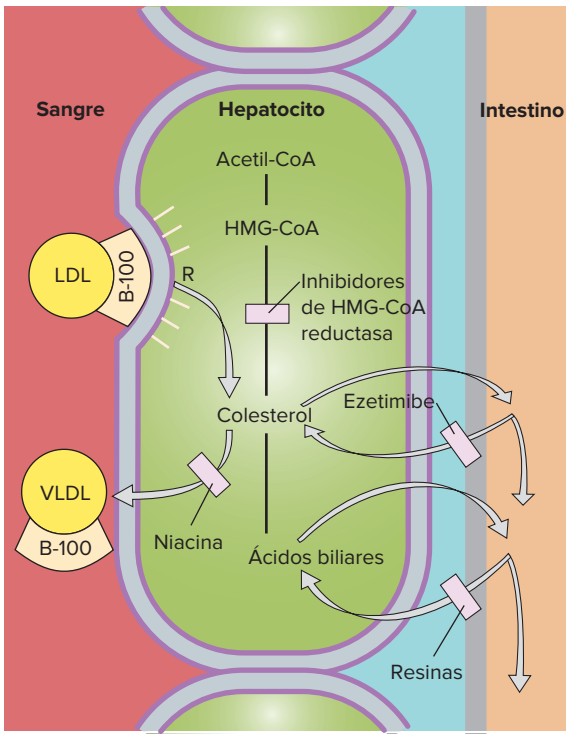


FIGURA 35-2 Sitios de acción de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, niacina, ezetimiba y resinas utilizadas en el tratamiento de hiperlipidemias. Los receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL) se incrementan mediante el tratamiento con resinas e inhibidores de HMG-CoA reductasa. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; R (*receptor*): receptor de LDL.

ezetimiba e inhibidores de la reductasa. Las terapias emergentes para estos pacientes incluyen el mipomersen, que emplea una estrategia antisentido dirigida a apo B-100, y la lomitapida, una molécula pequeña inhibidora de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP, *microsomal triglyceride transfer protein*) y anticuerpos monoclonales dirigidos a PCSK9. La aféresis LDL es efectiva en pacientes refractarios a la medicación.

Apolipoproteína B-100 defectuosa familiar

Los defectos en el dominio de apo B-100 que se une al receptor de LDL deterioran la endocitosis de LDL, lo que conduce a hipercolesterolemia de gravedad moderada. Los xantomas tendinosos pueden ocurrir. La respuesta a los inhibidores de la reductasa es variable. La sobreexpresión de los receptores de LDL en el hígado aumenta la endocitosis de los precursores de LDL, pero no aumenta la absorción de partículas de LDL con capacidad de unión defectiva. Los fibratos o la niacina alcanzan a tener efectos beneficiosos al reducir la producción de VLDL.

Hiperlipoproteinemia familiar combinada (FCH)

Algunas personas con hiperlipoproteinemia familiar combinada tienen sólo una elevación en LDL. El colesterol sérico a menudo es menos de 350 mg/dL. El tratamiento dietético y farmacológico, por lo general con un inhibidor de la reductasa, está indicado. Puede ser necesario agregar niacina o la ezetimiba para normalizar LDL.

Hiperlipoproteinemia Lp(a)

Este trastorno familiar, que se asocia con aumento de la aterogénesis y la formación de trombos arteriales, se determina en principio por alelos que dictan una mayor producción del fragmento de proteína (a). Lp(a) puede elevarse secundariamente en pacientes con nefrosis severa y ciertos otros estados inflamatorios. La niacina reduce los niveles de Lp(a) en muchos pacientes. La reducción de los niveles de LDL-C por debajo de 100 mg/dL disminuye el riesgo atribuible a Lp(a), al igual que la administración de dosis bajas de la aspirina. Los anticuerpos monoclonales PCSK9 también reducen los niveles de Lp(a) en aproximadamente 25%.

Enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo

Las personas que carecen de actividad de la lipasa ácida lisosomal (LAL, *lysosomal acid lipase*) acumulan ésteres de colesterilo en el hígado y otros tipos de células que conducen a hepatomegalia con fibrosis posterior, niveles elevados de LDL-C, niveles bajos de HDL-C y, a menudo, hipertrigliceridemia ligera. Rara vez en la infancia ocurre la enfermedad de Wolman, una forma de ablación total. Una terapia enzimática de reemplazo recombinante, la **sebelipasa alfa**, restaura de manera efectiva la hidrólisis de los ésteres de colesterilo en el hígado, normalizando los niveles de lipoproteína en plasma.

Otros trastornos

La deficiencia de colesterol 7α-hidroxilasa consigue aumentar el LDL en el estado heterocigótico. Los homocigotos también pueden tener triglicéridos elevados, resistencia a los inhibidores de la reductasa como agente único y mayor riesgo de cálculos biliares y enfermedad coronaria. Una combinación de la niacina con un inhibidor de la reductasa parece ser efectiva. La hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH, *autosomal recessive hypercholesterolemia*) se debe a mutaciones en una proteína que por lo normal ayuda a la endocitosis de LDL. La dosis alta de inhibidor de la reductasa más la ezetimiba es efectivo. El acompañante del receptor PCSK9 por lo regular conduce el receptor al lisosoma para la degradación. Las mutaciones de ganancia de función en PCSK9 se asocian con niveles elevados de LDL-C y podrían tratarse con un anticuerpo PCSK9. Los semitransportadores ABCG5 y ABCG8 actúan juntos en enterocitos y hepatocitos para exportar fitoesteroles a la luz intestinal y la bilis, respectivamente. Las mutaciones ablativas heterocigóticas combinadas o homocigíticas en cualquiera de los transportadores dan como resultado niveles elevados de LDL enriquecida en fitoesteroles, tendones y xantomas tuberosos, y aterosclerosis acelerada. La ezetimiba es una terapia específica para este trastorno.

Deficiencia de HDL

Los trastornos genéticos raros, que incluyen la enfermedad de Tangier y la deficiencia de LCAT, están asociados con niveles extremadamente bajos de HDL. La hipoalfalipoproteinemia familiar es un trastorno más común con niveles de colesterol HDL por lo general inferiores a 35 mg/dL en hombres y 45 mg/dL en mujeres. Estos pacientes tienden a tener aterosclerosis prematura, y el bajo HDL puede ser el único factor de riesgo identificado. El manejo debe incluir atención especial para evitar o tratar otros factores de riesgo. La niacina aumenta el HDL en muchos de estos pacientes, pero se desconoce el efecto sobre el resultado. Los inhibidores de la reduc-

tasa y los derivados del ácido fíbrico ejercen efectos menores. La reducción agresiva de LDL está indicada.

En presencia de hipertrigliceridemia, el colesterol HDL es bajo debido al intercambio de ésteres de colesterilo del HDL en lipoproteínas ricas en triglicéridos. El tratamiento de la hipertrigliceridemia aumenta el nivel de HDL-C.

HIPERLIPOPROTEINEMIA SECUNDARIA

Antes de que se puedan diagnosticar los trastornos primarios, se deben considerar las causas secundarias del fenotipo. Las condiciones más comunes se resumen en el cuadro 35-2. La anomalía de las lipoproteínas por lo general se resuelve si el trastorno subyacente es tratado con éxito. Estos trastornos secundarios también logran agravar un trastorno genético primario.

MANEJO DIETÉTICO DE HIPERLIPOPROTEINEMIA

Las medidas dietéticas se inician primero, a menos que el paciente tenga enfermedad vascular coronaria o periférica evidente, y pueden obviar la necesidad de medicamentos. Los pacientes con hipercolesterolemias familiares siempre requieren terapia con medicamentos además de la dieta. El colesterol y las grasas-*trans* saturadas son los principales factores que aumentan el LDL.

La grasa completa, la sacarosa y en especial la fructosa aumentan la VLDL. El alcohol logra causar hipertrigliceridemia significativa al aumentar la secreción hepática de VLDL. La síntesis y secreción de VLDL aumentan con el exceso de calorías. Durante la pérdida de peso, los niveles de LDL y VLDL alcanzan ser mucho más bajos de lo que se consigue mantener durante el equilibrio calórico neutral. La conclusión de que la dieta es suficiente para el tratamiento sólo puede realizarse después de que el peso se haya estabilizado durante al menos 1 mes.

Las recomendaciones generales incluyen limitar las calorías totales de grasa al 20-25% de la ingesta diaria, las grasas saturadas a menos de 7% y el colesterol a menos de 200 mg/d. Las reducciones en el colesterol sérico oscilan entre 10 y 20% en este régimen. Se recomienda el uso de fibra y carbohidratos complejos, y las grasas *cis*-monoinsaturadas deberían predominar. La reducción de peso, la restricción calórica y la evitación del alcohol son en especial importantes para los pacientes con niveles elevados de triglicéridos.

El efecto de las grasas de la dieta sobre la hipertrigliceridemia depende de la disposición de dobles enlaces en los ácidos grasos. Los ácidos grasos omega-3 que se encuentran en los aceites de pescado, pero no en los de origen vegetal, activan el receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR-α, *peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*) y consiguen inducir una reducción profunda de los triglicéridos en algunos pacientes. También tienen actividades antiinflamatorias y antiarrítmicas. Los ácidos grasos omega-3 están disponibles sin receta como triglicéridos de fuentes marinas o como un medicamento recetado que contiene ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3. Es necesario determinar el contenido de ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico en preparaciones de venta libre. Deben tomarse las cantidades apropiadas para proporcionar hasta 3-4 g de estos ácidos grasos (combinados) diariamente. Es importante seleccionar preparaciones libres de mercurio y otros contaminantes. Los ácidos grasos omega-6 presentes en los aceites vegetales pueden causar incremento de los triglicéridos.

Los pacientes con quilomicronemia primaria y algunos con lipemia mixta deben consumir una dieta severa restringida en grasa total (10-20 g/d, de los cuales 5 g deben ser aceites vegetales ricos en ácidos grasos esenciales) y deben administrarse vitaminas liposolubles.

La homocisteína, que inicia cambios proaterogénicos en el endotelio, se alcanza reducir en muchos pacientes mediante la restricción del consumo total de proteínas a la cantidad requerida para la sustitución de aminoácidos. La suplementación con ácido fólico y otras vitaminas B, y la administración de betaína, un donante de metilo, está indicada en la homocisteinemia grave. La reducción de altos niveles de homocisteína es en especial importante en individuos con niveles elevados de Lp(a). El consumo de carne roja debe reducirse al mínimo para disminuir la producción del bioma intestinal del óxido de tetrametil amina, un compuesto nocivo para las arterias.

FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA DE LAS DROGAS UTILIZADAS EN LA HIPERLIPIDEMIA

La decisión de usar terapia con medicamentos para la hiperlipidemia se basa en el defecto metabólico específico y su potencial para causar aterosclerosis o pancreatitis. Los regímenes sugeridos para los principales trastornos de las lipoproteínas se presentan en el cuadro 35-1. La dieta debe continuar para alcanzar todo el potencial del régimen de medicamentos. Estos fármacos se deben evitar en mujeres embarazadas y lactantes y en aquellas que puedan quedar embarazadas. Todos los medicamentos que alteran las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas posiblemente requieran un ajuste de las dosis de anticoagulantes. Los niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica pueden tratarse con una resina o inhibidor de la reductasa, por lo general después de los 7 u 8 años de edad, cuando la mielinización del sistema nervioso central es esencialmente completa. La decisión de tratar a un niño debe basarse en el nivel de LDL, otros factores de riesgo, los antecedentes familiares y la edad del niño. Los fármacos por lo general no están indicados antes de los 16 años de edad en ausencia de múltiples factores de riesgo o dislipidemias genéticas compuestas.

INHIBIDORES COMPETITIVOS DE REDUCTASA HMG-COA (INHIBIDORES DE LA REDUCTASA: "ESTATINAS")

Estos compuestos son análogos estructurales de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, figura 35-3). La **lovastatina**, la **atorvastatina**, la **fluvastatina**, la **pravastatina**, la **simvastatina**, la **rosuvastatina** y la **pitavastatina** pertenecen a esta clase. Son más efectivos para reducir el LDL. Otros efectos incluyen la disminución del estrés oxidativo y la inflamación vascular con una mayor estabilidad de las lesiones ateroscleróticas. Se ha convertido en una práctica estándar inicial el tratamiento con inhibidores de la reductasa inmediatamente después de los síndromes coronarios agudos, independiente de los niveles de lípidos.

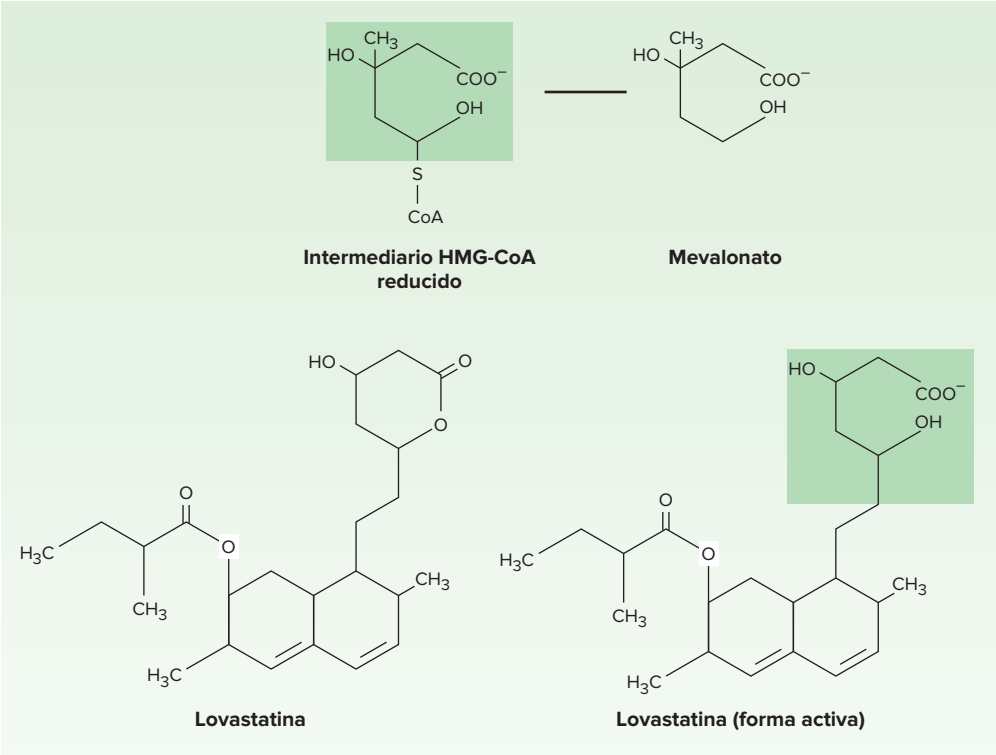


FIGURA 35-3 Inhibición de HMG-CoA reductasa. **Arriba:** el intermediario HMG-CoA que es el precursor inmediato del mevalonato, un compuesto crítico en la síntesis del colesterol. **Abajo:** la estructura de la lovastatina y su forma activa, que muestra la similitud con el intermedio HMG-CoA normal (áreas sombreadas).

Química y farmacocinética

La lovastatina y la simvastatina son profármacos de lactona inactivos que se hidrolizan en el tracto gastrointestinal hacia los derivados de β-hidroxilo activos, mientras que la pravastatina tiene un anillo de lactona activo y abierto. La atorvastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina son congéneres que contienen flúor que son activos desde que se ingieren. La absorción de las dosis ingeridas de los inhibidores de la reductasa varía de 40 a 75%, con la excepción de la fluvastatina, que se absorbe casi por completo. Todos tienen una alta extracción de primer paso por el hígado. La mayor parte de la dosis absorbida se excreta en la bilis; 5-20% se excreta en la orina. Las semividas en plasma de estos fármacos varían de 1 a 3 horas, excepto para la atorvastatina (14 horas), la pitavastatina (12 horas) y la rosuvastatina (19 horas).

Mecanismo de acción

La HMG-CoA reductasa media el primer paso comprometido en la biosíntesis de esteroles. Las formas activas de los inhibidores de la reductasa son análogos estructurales del intermediario de la HMG-CoA (figura 35-3) que está formado por HMG-CoA reductasa durante la síntesis de mevalonato. Estos análogos causan inhibición parcial de la enzima y, por tanto, pueden perjudicar la síntesis de isoprenoides como la ubiquinona y el dolicol y la prenilación de proteínas. No se conoce si esto tiene importancia biológica. Sin embargo, los inhibidores de la reductasa inducen claramente un aumento en los receptores de LDL de alta afinidad. Este efecto aumenta tanto la tasa de catabolismo fraccional de LDL como la extracción hepática de precursores de LDL (restos de VLDL) de la sangre, lo que reduce el LDL (figura 35-2). Debido a la marcada extracción hepática de primer paso, el efecto principal está en el hígado. La actividad preferencial en el hígado de algunos congéneres parece ser atribuible a las diferencias específicas de captación en tejidos. Se producen disminuciones moderadas en los triglicéridos en plasma y también se producen pequeños incrementos en HDL.

Los ensayos clínicos que involucran a muchas de las estatinas han demostrado una reducción significativa de nuevos eventos coronarios y accidente cerebrovascular aterotrombótico. Mecanismos distintos de la reducción de los niveles de lipoproteína parecen estar involucrados. La disponibilidad de grupos isoprenilo de la vía HMG-CoA para la prenilación de proteínas se reduce por las estatinas, lo que resulta en una prenilación reducida de las proteínas Rho y Rab. La Rho prenilada activa la cinasa Rho, que media una serie de mecanismos de la biología vascular. La observación de que la reducción en nuevos eventos coronarios ocurre más rápidamente que los cambios en la morfología de las placas arteriales indica que estos efectos pleiotrópicos pueden ser importantes. Del mismo modo, la disminución de prenilación de Rab reduce la acumulación de la proteína Aβ en neuronas, posiblemente mitigando las manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer.

Usos terapéuticos y dosis

Los inhibidores de la reductasa son útiles solos o con resinas, la niacina o la ezetimiba para reducir los niveles de LDL. Las mujeres con hiperlipidemia que están embarazadas, en periodo de lactancia o que tal vez estén embarazadas no deben recibir estos agentes. El uso en niños está restringido a pacientes seleccionados con hipercolesterolemias familiares.

Debido a que la síntesis de colesterol se produce predominantemente de noche, los inhibidores de la reductasa, excepto la atorvastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina, deben administrarse por la noche. La absorción en general (con la excepción de la pravastatina y la pitavastatina) se mejora con los alimentos. Las dosis diarias de la lovastatina varían de 10 a 80 mg. La pravastatina es casi tan potente en masa como la lovastatina con una dosis diaria máxima recomendada de 80 mg. La simvastatina es dos veces más potente y se administra en dosis de 5-80 mg al día. Debido al aumento del riesgo de miopatía con la dosis de 80 mg/d, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) emitió un etiquetado para la dosificación escalonada de la simvastatina y la ezetimiba/simvastatina combinadas en 2011. La pitavastatina se administra en dosis de 1-4 mg al día. La fluvastatina parece ser aproximadamente la mitad de potente que la lovastatina en masa y se administra en dosis de 10 a 80 mg al día. La atorvastatina se administra en dosis de 10 a 80 mg/d y la rosuvastatina a 5-40 mg/d. Las curvas de dosis-respuesta de la pravastatina y en especial de la fluvastatina tienden a nivelarse en la parte superior del rango de dosificación en pacientes con hipercolesterolemia de moderada a grave. Los de otras estatinas son algo más lineales.

Toxicidad

En algunos pacientes se producen elevaciones de la actividad aminotransferasa sérica (hasta tres veces la normal). Esto a menudo es intermitente y por lo habitual no está asociado con otras pruebas de toxicidad hepática. La terapia logra continuarse en tales pacientes en ausencia de síntomas si los niveles de aminotransferasas son monitoreados y estables. En algunos pacientes, que pueden tener una enfermedad hepática subyacente o un historial de abuso de alcohol, los niveles alcanzan exceder tres veces lo normal. Este hallazgo augura toxicidad hepática más severa. Estos pacientes pueden presentar malestar general, anorexia y descensos precipitados de LDL. La medicación debe interrumpirse de manera inmediata en estos pacientes y en los asintomáticos cuya actividad aminotransferasa se eleva de forma persistente a más de tres veces el límite superior de lo normal. Estos agentes deben usarse con precaución y en dosis reducidas en pacientes con enfermedad parenquimatosa hepática, asiáticos del norte y ancianos. La enfermedad hepática severa puede impedir su uso. En general, la actividad de la aminotransferasa debe medirse al inicio del estudio, a los 1-2 meses, y luego cada 6-12 meses (si es estable). El control de las enzimas hepáticas debe ser más frecuente si el paciente está tomando otros medicamentos que tienen interacciones potenciales con la estatina. El consumo excesivo de alcohol tiende a agravar los efectos hepatotóxicos de las estatinas. Los niveles de glucosa en plasma en ayunas tienden a aumentar 5-7 mg/dL con el tratamiento de las estatinas. Los estudios a largo plazo han mostrado un aumento pequeño pero significativo en la incidencia de diabetes tipo 2 en pacientes tratados con las estatinas, la mayoría de los cuales tenían datos de prediabetes antes del tratamiento.

Se observan aumentos menores en la actividad de la creatina cinasa (CK, *creatine kinase*) en el plasma en algunos pacientes que reciben inhibidores de la reductasa, de manera frecuente asociados con la actividad física intensa. En raras ocasiones, los pacientes alcanzan tener elevaciones marcadas en la actividad de la CK, a menudo acompañadas de malestar generalizado o debilidad en los músculos esqueléticos. Si el medicamento no se suspende, logra causar mioglobinuria, lo que lleva a una lesión renal. La miopatía puede ocurrir con la monoterapia, pero hay una mayor incidencia en pacientes que también reciben otros ciertos medicamentos. La variación genética en un transportador de aniones (OATP1B1) se asocia con miopatía grave y rabdomiólisis inducida por estatinas. Ahora se logran evaluar las variantes en el gen (*SLCO1B1*) que codifica esta proteína (véase capítulo 5).

El catabolismo de la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina se produce principalmente a través de CYP3A4, mientras que el de la fluvastatina y la rosuvastatina, y en menor medida la pitavastatina, está mediado por el CYP2C9. La pravastatina se cataboliza a través de otras vías, incluida la sulfatación. Los inhibidores de la reductasa dependientes de 3A4 tienden a acumularse en el plasma en presencia de fármacos que inhiben o compiten por el citocromo 3A4. Éstos incluyen los antibióticos macrólidos, la ciclosporina, el ketoconazol y sus congéneres, algunos inhibidores de la proteasa del VIH, el tacrolimús, la nefazodona, los fibratos, la paroxetina, la venlafaxina y otros (véanse capítulos 4 y 66). El uso concomitante de inhibidores de la reductasa con la amiodarona o el verapamilo también causa un mayor riesgo de miopatía.

Por el contrario, fármacos como la fenitoína, la griseofulvina, los barbitúricos, la rifampicina y las tiazolidindionas aumentan la expresión de CYP3A4 y logran reducir las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la reductasa dependientes de 3A4. Los inhibidores de CYP2C9 como el ketoconazol y sus congéneres, el metronidazol, la sulfinpirazona, la amiodarona y la cimetidina alcanzan aumentar los niveles plasmáticos de la fluvastatina y la rosuvastatina. La pravastatina y la rosuvastatina parecen ser las estatinas de elección para el uso con el verapamilo, el grupo ketoconazol de agentes antifúngicos, macrólidos y ciclosporina. Las dosis deben mantenerse bajas y el paciente debe ser monitoreado con frecuencia. Los niveles plasmáticos de la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina pueden estar elevados en pacientes que ingieren más de un litro de jugo de toronja por día. Todas las estatinas se someten a glicosilación, creando así una interacción con el gemfibrozil.

La actividad de la creatina cinasa debe medirse en pacientes que reciben combinaciones de fármacos potencialmente interactuantes. En todos los pacientes, la CK debe medirse al inicio del estudio. Si aparece dolor muscular, sensibilidad o debilidad, la misma debe medirse de inmediato y suspenderse si la actividad se eleva de manera significativa sobre el nivel inicial. La miopatía por lo general se revierte de inmediato después del cese de la terapia. Si la asociación no está clara, el paciente puede ser reexaminado bajo estrecha vigilancia. La miopatía en ausencia de CK elevada puede ocurrir. En raras ocasiones, se han notificado síndromes de hipersensibilidad que incluyen un trastorno similar al lupus, dermatomiositis, neuropatía periférica y miopatía autoinmune. Este último se presenta como un dolor y una debilidad severa en los músculos proximales que no remiten cuando se suspende la estatina. Es positiva para anticuerpos HMG-CoA reductasa y requiere tratamiento inmunosupresor.

Los inhibidores de la reductasa logran suspenderse de forma temporal en caso de enfermedad grave, trauma o cirugía mayor para minimizar el potencial de toxicidad hepática y muscular.

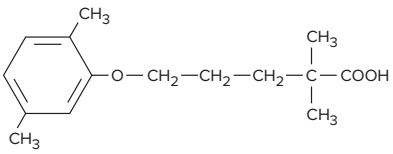
No se recomienda el uso de **arroz de levadura roja**, un producto de fermentación que contiene actividad de estatinas, porque el contenido de las mismas es muy variable y algunas preparaciones contienen una nefrotoxina, la citrinina. La seguridad a largo plazo de estas preparaciones, que a menudo contienen una gran cantidad de compuestos orgánicos poco estudiados, no se ha establecido.

DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO (FIBRATOS)

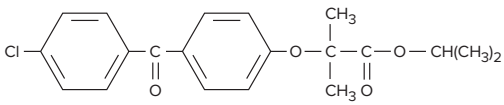
El **gemfibrozilo** y el **fenofibrato** disminuyen los niveles de VLDL y, en algunos pacientes, LDL también. Otro fibrato, el **bezafibrato**, aún no está disponible en Estados Unidos.

Química y farmacocinética

El gemfibrozil se absorbe cuantitativamente del intestino y se une de manera firme a las proteínas del plasma. Se somete a la circulación enterohepática y pasa con facilidad la placenta. La semivida en plasma es de 1.5 horas. Setenta por ciento se elimina a través de los riñones, la mayoría sin modificar. El hígado modifica parte del medicamento a derivados de hidroximetilo, el carboxilo o quinol. El fenofibrato es un éster de isopropilo que se hidroliza por completo en el intestino. Su semivida en plasma es de 20 horas. Sesenta por ciento se excreta en la orina como glucurónido y aproximadamente 25% en las heces.



Gemfibrozilo



Fenofibrato

Mecanismo de acción

Los fibratos funcionan principalmente como ligandos para el receptor de transcripción nuclear PPAR-α. Mediante mecanismos de transcripción incrementan las LPL, apo A-I y apo A-II y reducen las apo C-III, inhibidores de la lipólisis. Un efecto importante es un aumento en la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y el músculo estriado (figura 35-4). Aumentan la lipólisis del triglicérido lipoproteico a través de LPL. La lipólisis intracelular en el tejido adiposo está disminuida. Los niveles de VLDL disminuyen, en parte como resultado de la disminución de la secreción por el hígado. Sólo se producen reducciones ligeras de LDL en la mayoría de los pacientes. En otros, en especial aquellos con hiperlipidemia combinada, LDL a menudo aumenta a medida que se reducen los triglicéridos. El colesterol HDL acrecienta moderadamente. Parte de este aumento aparente es consecuencia de un menor nivel de triglicéridos en plasma, lo que resulta en la reducción del intercambio de triglicéridos en HDL en lugar de ésteres de colesterilo.

Usos terapéuticos y dosis

Los fibratos son fármacos útiles en hipertrigliceridemias en las que predominan las VLDL y en la disbetalipoproteinemia. También pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, que es el resultado del tratamiento con inhibidores de las proteasas antivirales. La dosis habitual de gemfibrozil es de 600 mg por vía oral una o dos veces al día. La dosificación de fenofibrato como Tricor es de una a tres tabletas de 48 mg (o una sola tableta de 145 mg) al día. Las dosis de otras preparaciones varían. La absorción de gemfibrozil mejora cuando el medicamento se toma con alimentos.

Toxicidad

Los efectos adversos poco comunes de los fibratos incluyen erupciones cutáneas, síntomas gastrointestinales, miopatía, arritmias, hipocalcemia y niveles elevados de aminotransferasas en la sangre o fosfatasa alcalina. Algunos pacientes muestran disminuciones en el recuento de leucocitos o el hematocrito. Ambos agentes pueden potenciar la acción de los anticoagulantes, y las dosis de estos agentes deben ajustarse. La rabdomiólisis rara vez ha ocurrido. El riesgo de miopatía aumenta cuando los fibratos se administran con inhibidores de la reductasa. El fenofibrato es el fibrato de elección

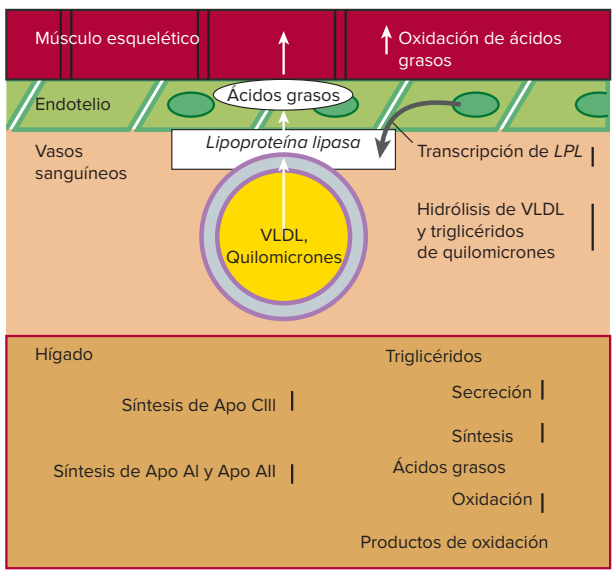


FIGURA 35-4 Efectos hepáticos y periféricos de los fibratos. Estos efectos están mediados por la activación del receptor α activado por el proliferador de peroxisoma, que disminuye la secreción de VLDL y aumenta su metabolismo periférico. LPL, lipoproteína lipasa; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

para usar en combinación con una estatina. Los fibratos deben evitarse en pacientes con disfunción hepática o renal. Parece haber un aumento modesto en el riesgo de cálculos biliares de colesterol, lo que refleja un incremento en el contenido de colesterol de la bilis. Por tanto, los fibratos deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar o en aquellos con mayor riesgo como las mujeres, los pacientes obesos y los nativos americanos.

NIACINA (ÁCIDO NICOTÍNICO)

La niacina (pero no la niacinamida) disminuye los niveles de triglicéridos y LDL, y la Lp(a) en la mayoría de los pacientes. A menudo aumenta significativamente los niveles de HDL. Históricamente, la terapia combinada que incluye la niacina se ha asociado con la regresión de las lesiones coronarias ateroscleróticas en tres pruebas angiográficas y con la extensión de la esperanza de vida en un ensayo grande en el que los pacientes recibieron niacina sola.

Química y farmacocinética

En su papel como una vitamina, la niacina (vitamina B_3) se convierte en el cuerpo a la amida, que se incorpora en dinucleótido niacinamida de adenina (NAD, *niacinamide adenine dinucleotide*), que a su vez tiene un papel fundamental en el metabolismo energético. En dosis farmacológicas, tiene efectos importantes sobre el metabolismo de los lípidos que son poco conocidos. Se excreta en la orina sin modificar y como varios metabolitos. Uno de ellos, la *N*-metil nicotinamida, crea un reclutamiento sobre los grupos metilo que en ocasiones logran dar como resultado macrocitosis de eritrocitos, similar a la deficiencia de folato o vitamina B_{12}.

Mecanismo de acción

La niacina inhibe la secreción de VLDL y, a su vez, disminuye la producción de LDL (figura 35-2). El aumento del aclaramiento de VLDL a través de la vía LPL contribuye a la reducción de triglicéridos. La excreción de esteroles neutros en las heces se incrementa de forma aguda a medida que se moviliza el colesterol de las reservas de tejidos y se alcanza un nuevo estado estable. La tasa catabólica para HDL disminuye. Los niveles de fibrinógeno se reducen y los niveles de activador del plasminógeno tisular parecen aumentar. La niacina inhibe la lipasa intracelular del tejido adiposo a través de la señalización mediada por receptor, posiblemente reduciendo la producción de VLDL al disminuir el flujo de ácidos grasos libres al hígado. Sin embargo, no se ha establecido una inhibición sostenida de la lipólisis.

Usos terapéuticos y dosificación

En combinación con una resina o inhibidor de la reductasa, la niacina normaliza las LDL en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y otras formas de hipercolesterolemia. Estas combinaciones también están indicadas en algunos casos de nefrosis. En la lipemia mixta grave que responde de forma incompleta a la dieta, la niacina a menudo produce una marcada reducción de los triglicéridos, un efecto potenciado por los ácidos grasos omega-3 marinos. Es útil en pacientes con hiperlipidemia combinada y en aquellos con disbetalipoproteinemia. La niacina es claramente el agente más efectivo para aumentar el HDL y reduce la Lp(a) en la mayoría de los pacientes.

Para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica, por lo general se requieren 2-6 g de niacina al día; más que esto no debería ser dado. Para otros tipos de hipercolesterolemia y para hipertrigliceridemia, a menudo es suficiente 1.5-3.5 g al día. La niacina cristalina se debe administrar en dosis divididas con las comidas, comenzando con 100 mg dos o tres veces al día y aumentando de manera gradual.

Toxicidad

La mayoría de las personas experimentan una vasodilatación cutánea inofensiva y sensación de calor después de cada dosis cuando se inicia la niacina o la dosis se aumenta. Tomar 81-325 mg de aspirina 30 minutos antes mitiga este efecto mediado por prostaglandinas. El naproxeno, 220 mg una vez al día, también mitiga el rubor. La taquifilaxis del enrojecimiento usualmente ocurre dentro de unos pocos días a dosis superiores a 1.5-3 g al día. Se debe advertir a los pacientes que esperen sonrojarse y deben entender que es un efecto secundario inofensivo. Se han notificado prurito, erupciones cutáneas, piel seca o membranas mucosas y acantosis nigricans. Este último requiere la interrupción de la niacina debido a su asociación con la resistencia a la insulina. Algunos pacientes experimentan náuseas y malestar abdominal. Muchos pueden continuar el medicamento a una dosis reducida, con inhibidores de la secreción de ácido gástrico o con antiácidos que no contienen aluminio. La niacina debe evitarse en pacientes con enfermedad péptica significativa.

Pueden producirse elevaciones reversibles de aminotransferasas hasta el doble de lo normal, por lo general no asociadas con la toxicidad hepática. Sin embargo, la función hepática debe controlarse al inicio y a intervalos apropiados. En raras ocasiones, logra ocurrir verdadera hepatotoxicidad y el medicamento debe suspenderse. Se ha informado sobre la asociación de la disfunción hepática severa, incluida la necrosis aguda, con el uso de preparados de niacina de liberación sostenida de venta libre. Este efecto no se ha observado hasta la fecha con una preparación de liberación prolongada, el niaspan, administrada a la hora de acostarse en dosis de 2 g o menos. La tolerancia a los carbohidratos alcanza a verse moderadamente alterada, en especial en pacientes obesos. La niacina se puede administrar a los diabéticos que están recibiendo insulina y a algunos que reciben agentes orales, pero consigue aumentar la resistencia a la insulina. Esto logra abordarse aumentando la dosis de insulina o los agentes orales. La hiperuricemia ocurre en algunos pacientes y en ocasiones precipita la gota. El alopurinol se puede administrar con la niacina si es necesario. La macrocitosis de los glóbulos rojos logra ocurrir y no es una indicación para interrumpir el tratamiento. La deficiencia significativa de plaquetas logra ocurrir raramente y es reversible al cesar el tratamiento. En raras ocasiones, la niacina se asocia con arritmias, principalmente auriculares, y con edema macular, ambos requieren el cese del tratamiento. Los pacientes deben recibir instrucciones para informar borrosidad de la visión a distancia. La niacina alcanza potenciar la acción de los agentes antihipertensivos, requiriendo un ajuste de sus dosis. Se han informado defectos de nacimiento en descendientes de animales a los que se les administran dosis muy altas.

RESINAS DE UNIÓN A ÁCIDO BILIAR

El **colestipol**, la **colestiramina** y el **colesevelam** son útiles sólo para aumentos aislados de LDL. En pacientes que también tienen hipertrigliceridemia, los niveles de VLDL consiguen aumentar aún más durante el tratamiento con resinas.

Química y farmacocinética

Los agentes que se unen a los ácidos biliares son resinas de intercambio catiónico poliméricas grandes, que son insolubles en agua.

Se unen a los ácidos biliares en la luz intestinal y evitan su reabsorción. La resina en sí no es absorbida.

Mecanismo de acción

Los ácidos biliares, metabolitos del colesterol, por lo regular se reabsorben con eficiencia en el yeyuno y el íleon (figura 35-2). La excreción se incrementa hasta 10 veces cuando se administran las resinas, lo que resulta en una mayor conversión del colesterol en ácidos biliares en el hígado a través de la 7α-hidroxilación, que por lo normal se controla mediante la retroalimentación negativa de los ácidos biliares. La disminución de la activación del receptor FXR por los ácidos biliares puede dar lugar a un aumento modesto de los triglicéridos en plasma, pero también consigue mejorar el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes. El último efecto se debe a una mayor secreción de la incretina péptido-1 similar a glucagón en el intestino, acrecentando así la secreción de insulina. El aumento de la captación de LDL e IDL del plasma resulta de la regulación positiva de los receptores de LDL, en particular en el hígado. Por tanto, las resinas no tienen efecto en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica que no tienen receptores en funcionamiento, pero consiguen ser útiles en aquellos con alguna función residual del receptor y en pacientes con estados heterocigóticos combinados con receptores defectuosos.

Usos terapéuticos y dosificación

Las resinas se usan en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia primaria, produciendo aproximadamente una reducción de 20% en el colesterol LDL en la dosis máxima. Si las resinas se usan para tratar elevaciones de LDL en personas con hiperlipidemia combinada, logran causar un aumento en VLDL, lo que requiere la adición de un segundo agente como un fibrato o la niacina. Las resinas también se usan en combinación con otros medicamentos para lograr un mayor efecto hipocolesterolémico (véase a continuación). Pueden ser útiles para aliviar el prurito en pacientes que tienen colestasis y acumulación de sales biliares. Debido a que las resinas se unen a glucósidos digitálicos, alcanzan a ser útiles en la toxicidad digital.

El colestipol y la colestiramina están disponibles como preparaciones granulares. Se recomienda un aumento gradual de la dosificación de gránulos desde 4 o 5 g/d hasta 20 g/d. Las dosis totales de 30-32 g/d consiguen ser necesarias para un efecto máximo. La dosis habitual para un niño es de 10-20 g/d. Las resinas granulares se mezclan con jugo o agua y se dejan hidratar durante 1 minuto. El colestipol también está disponible en tabletas de 1 g que deben tragarse enteras, con una dosis máxima de 16 g al día. El colesevelam está disponible en tabletas de 625 mg y como una suspensión (paquetes de 1 875 mg o 3 750 mg). La dosis máxima es de seis tabletas o 3 750 mg como suspensión, diariamente. Las resinas se deben tomar en dos o tres dosis con las comidas.

Toxicidad

Las quejas comunes son estreñimiento y distensión abdominal, por lo general aliviados al aumentar la fibra dietética. Las resinas deben evitarse en pacientes con diverticulitis. La acidez y la diarrea se reportan en ocasiones. En pacientes que tienen enfermedad intestinal preexistente o colestasis, puede ocurrir esteatorrea. La malabsorción de vitamina K ocurre raramente, lo que conduce a hipoprotrombinemia. El tiempo de protrombina debe medirse con frecuencia en pacientes que toman resinas y anticoagulantes. La malabsorción de ácido fólico se ha informado con poca frecuencia. El aumento de la formación de cálculos biliares, en particular en personas obesas, fue un efecto adverso anticipado, pero rara vez ha ocurrido en la práctica.

La absorción de ciertos medicamentos, incluidos aquellos con carga neutra o catiónica, así como aniones, puede verse afectada por las resinas. Éstos incluyen los glucósidos digitálicos, las tiazidas, la warfarina, la tetraciclina, la tiroxina, sales de hierro, la pravastatina, la fluvastatina, la ezetimiba, ácido fólico, la fenilbutazona, la aspirina y el ácido ascórbico, entre otros.

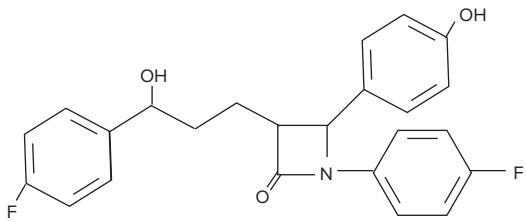
En general, se deben administrar medicamentos adicionales (excepto niacina) 1 hora antes o al menos 2 horas después de la resina para garantizar una absorción adecuada. El colesevelam no se une a la digoxina, la warfarina o inhibidores de la reductasa.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL ESTEROL INTESTINAL

La **ezetimiba** inhibe la absorción intestinal de fitoesteroles y colesterol. Agregado a la terapia con estatinas, proporciona un efecto adicional, disminuyendo los niveles de LDL y reduciendo aún más las dimensiones de las placas ateroscleróticas.

Química y farmacocinética

La ezetimiba se absorbe de manera muy fácil y se conjuga en el intestino a un glucurónido activo, alcanzando los niveles sanguíneos máximos en 12-14 horas. Sufre de circulación enterohepática y su semivida es de 22 horas. Aproximadamente 80% del fármaco se excreta en las heces. Las concentraciones plasmáticas se incrementan de manera sustancial cuando se administra con fibratos y se reduce cuando se administra con colestiramina. Otras resinas también pueden disminuir su absorción. No hay interacciones significativas con la warfarina o la digoxina.



Ezetimiba

Mecanismo de acción

La ezetimiba inhibe de manera selectiva la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles. Una proteína de transporte, NPC1L1, es el objetivo del fármaco. Es efectivo en ausencia de colesterol en la dieta porque también inhibe la reabsorción de colesterol excretado en la bilis.

Usos terapéuticos y dosis

El efecto de ezetimiba sobre la absorción del colesterol es constante en el rango de dosificación de 5-20 mg/d. Por tanto, se usa una dosis diaria de 10 mg. La reducción promedio del colesterol LDL con ezetimiba solo en pacientes con hipercolesterolemia primaria es de alrededor de 18%, con incrementos mínimos en el colesterol HDL. También es efectivo en pacientes con fitoesterolemia. La ezetimiba es sinérgico con los inhibidores de la reductasa, produciendo decrementos de hasta 25% en el colesterol LDL más allá de lo logrado con el inhibidor de la reductasa solo.

Toxicidad

La ezetimiba no parece ser un sustrato para las enzimas del citocromo P450. La experiencia hasta la fecha revela una baja incidencia de alteración de la función hepática con un pequeño aumento en la incidencia cuando se administra con un inhibidor de la reductasa. La miositis se ha informado en raras ocasiones.

INHIBICIÓN DE LA PROTEÍNA MICROSÓMICA DE TRANSFERENCIA DE TRIGLICÉRIDOS

La proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP) desempeña un papel esencial en la adición de triglicéridos a las VLDL nacientes en el hígado y a los quilomicrones en el intestino. Su inhibición disminuye la secreción de VLDL y, en consecuencia, la acumulación de LDL en el plasma. Se encuentra disponible un inhibidor de MTP, **lomitapida**, pero en la actualidad está restringido a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Causa la acumulación de triglicéridos en el hígado en algunas personas. Se pueden producir elevaciones en las transaminasas. Los pacientes deben mantener una dieta baja en grasas para evitar la esteatorrea y deben tomar medidas para minimizar la deficiencia de nutrientes esenciales solubles en grasas. La lomitapida se administra por vía oral en dosis gradualmente crecientes de cápsulas de 5 a 60 mg una vez al día 2 horas después de la cena. Está disponible sólo a través de un programa restringido (REMS) para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

INHIBICIÓN DE LA CODIFICACIÓN DE LA SÍNTESIS DE APO B-100

El **mipomersen** es un oligonucleótido no codificante que se dirige a la apo B-100, principalmente en el hígado. Es importante señalar que el gen apo B-100 también se transcribe en la retina y en los cardiomiocitos. Las inyecciones subcutáneas de mipomersen reducen los niveles de LDL y Lp(a). Pueden ocurrir reacciones leves a moderadas en el sitio de inyección y síntomas similares a la gripe. El medicamento está disponible sólo para uso en hipercolesterolemia familiar homocigótica a través de un programa restringido (REMS).

INHIBICIÓN DE PCSK9

El desarrollo de inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) siguió a la observación de que las mutaciones que resultan en pérdida de la función como resultado niveles muy bajos de LDL y ninguna morbilidad aparente. Los agentes terapéuticos en la actualidad disponibles en esta clase son anticuerpos humanizados para PCSK9 (el **evolocumab**, el **alirocumab**). Se han logrado reducciones de LDL de hasta 70% en las dosis más altas con estos agentes cuando se administran por vía subcutánea cada dos semanas. (El evolocumab también se puede administrar una vez al mes a una dosis más alta.) Los triglicéridos y apo B-100 se reducen, y los niveles de Lp(a) disminuyen en aproximadamente 25%. En raras ocasiones se han producido reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones locales en el lugar de la inyección, las vías respiratorias superiores y los síntomas de tipo gripal se han observado con mayor frecuencia. El uso de estos agentes está restringido a pacientes que tienen hipercolesterolemia familiar o enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica que requieren una reducción adicional de LDL. Se administran con dieta y estatinas y/o la ezetimiba tolerados al máximo. El desarrollo de moléculas pequeñas y oligonucleótidos no codificantes para inhibir PCSK9 está en marcha. Los estudios de inhibición de PCSK9 se deben abordar con precaución debido a su papel establecido en la biología celular normal. Estos agentes son muy caros.

AGENTES BAJO EL DESARROLLO

INHIBICIÓN DE CETP

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) transfiere ésteres de colesterol de partículas de HDL maduras de gran diámetro a lipoproteínas de triglicéridos que finalmente liberan los ésteres al hígado, por lo que tanto el colesterol como los ácidos biliares pueden eliminarse en el intestino. La inhibición de CETP conduce a la acumulación de partículas de HDL maduras y a la disminución del transporte de ésteres de colesterilo al hígado. La acumulación de grandes partículas de HDL no tiene el efecto cardioprotector anticipado sobre la base de estudios epidemiológicos. Se puede alcanzar una cierta reducción de LDL-C y mejorar la capacidad de flujo de salida de colesterol. Hasta el momento, no se ha aprobado ningún fármaco (p. ej., el **torcetrapib**, el **anacetrapib**) en esta clase.

ACTIVACIÓN DE CINASA AMP

La proteína cinasa activada por AMP actúa como un sensor del estado de energía en las células. Cuando se requiere una mayor disponibilidad de ATP, la cinasa AMP aumenta la oxidación de los ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina, e inhibe la biosíntesis de colesterol y triglicéridos. Aunque los ensayos hasta la fecha se han dirigido a la disminución de los niveles de LDL-C, la activación de la cinasa AMP puede ser útil para el tratamiento del síndrome metabólico y la diabetes. Un agente que combina la activación de cinasa AMP y la inhibición de citrato liasa de ATP está en ensayos clínicos.

CICLODEXTRINAS

Éstos son polímeros circulares de dextrosa que consiguen solubilizar fármacos hidrofóbicos para el suministro y están aprobados para este fin. También pueden solubilizar el colesterol de sitios tisulares como la placa aterosclerótica. Los primeros estudios en animales en etapa sobre esta potencial actividad terapéutica están en progreso.

TRATAMIENTO CON COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS

La terapia farmacológica combinada es útil 1) cuando los niveles de VLDL aumentan de manera significativa durante el tratamiento de la hipercolesterolemia con una resina; 2) cuando en inicio los niveles de LDL y VLDL son ambos elevados; 3) cuando los niveles de LDL o VLDL no se normalizan con un solo agente, o 4) cuando un nivel elevado de Lp(a) o una deficiencia de HDL coexiste con otras hiperlipidemias. Las dosis efectivas más bajas se deben usar en terapia de combinación y el paciente se debe monitorear más de cerca para detectar evidencia de toxicidad. En combinaciones que incluyen resinas, el otro agente (a excepción de la niacina) debe separarse temporalmente para asegurar la absorción.

DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO Y RESINAS DE UNIÓN A ÁCIDO BILIAR

Esta combinación a veces es útil en el tratamiento de pacientes con hiperlipidemia familiar combinada que no toleran la niacina o las estatinas. Sin embargo, puede aumentar el riesgo de colelitiasis.

INHIBIDORES DE REDUCTASA HMG-CoA Y RESINAS DE UNIÓN A ÁCIDO BILIAR

Esta combinación sinérgica es útil en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, pero puede no controlar los niveles de VLDL en algunos pacientes con hiperlipoproteinemia familiar combinada.

NIACINA Y RESINAS DE UNIÓN AL ÁCIDO BILIAR

Esta combinación controla eficazmente los niveles de VLDL durante la terapia de resina de la hiperlipoproteinemia familiar combinada u otros trastornos que implican tanto el aumento de los niveles de VLDL como de LDL. Cuando los niveles de VLDL y LDL se incrementan inicialmente, dosis tan bajas de la niacina como 1-3 g/d pueden ser suficientes en combinación con una resina. La combinación de la niacina y la resina es eficaz para tratar la hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

NIACINA E INHIBIDORES DE LA REDUCTASA

Si la dosis máxima tolerada de las estatinas no logra el objetivo de colesterol LDL en un paciente con hipercolesterolemia, la niacina logra ser útil. Esta combinación en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia familiar combinada puede ser de utilidad.

INHIBIDORES DE REDUCTASA Y EZETIMIBA

Esta combinación es sinérgica en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y puede ser útil en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica que tienen alguna función del receptor.

INHIBIDORES DE REDUCTASA Y FENOFIBRATO

El fenofibrato parece ser complementario con la mayoría de las estatinas en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia familiar combinada y otras afecciones que implican elevaciones tanto de LDL como de VLDL. La combinación del fenofibrato con la rosuvastatina parece ser especialmente bien tolerada. Algunas otras estatinas consiguen interactuar de manera desfavorable debido a los efectos sobre el metabolismo del citocromo P450. En cualquier caso, está indicada una vigilancia particular de la toxicidad hepática y muscular.

COMBINACIÓN DE RESINAS, EZETIMIBA, NIACINA E INHIBIDORES DE LA REDUCTASA

Estos agentes actúan de forma complementaria para normalizar el colesterol en pacientes con trastornos graves que implican niveles elevados de LDL. Los efectos son sostenidos y se ha observado poca toxicidad del compuesto. Las dosis efectivas de los medicamentos individuales logran ser más bajas que cuando cada una se usa sola; por ejemplo, tan poco como 1-2 g de la niacina pueden aumentar sustancialmente los efectos de los otros agentes.

COMBINACIONES DEL ANTICUERPO PCSK9 CON ESTATINAS Y EZETIMIBA

Estos agentes se pueden usar juntos para lograr una reducción máxima de LDL. Debido a la necesidad de administración parenteral de anticuerpo PCSK9 y su costo, esta terapia está reservada para pacientes con hipercolesterolemia familiar o enfermedad vascular aterosclerótica que no responden de forma adecuada a otros regímenes.

RESUMEN Fármacos utilizados en dislipidemia

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ESTATINAS				
• Atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina	Inhiben la reductasa HMG-CoA	Reducen la síntesis de colesterol y regulan positivamente los receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL) en los hepatocitos • reducción ligera en triglicéridos	Enfermedad vascular aterosclerótica (prevención primaria y secundaria) • síndromes coronarios agudos	Orales • duración 12-24 h • *Toxicidad:* miopatía, disfunción hepática • *Interacciones:* el metabolismo CYP-dependiente (3A4, 2C9) interactúa con inhibidores/competidores de CYP
• *Fluvastatina, pravastatina, lovastatina: similar pero algo menos eficaz*				
FIBRATOS				
• Fenofibrato, gemfibrozilo	Agonista del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR-α) agonistas	Disminuye la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) • incrementa actividad lipoproteína lipasa • incrementa lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Hipertrigliceridemia, menor nivel de HDL	Oral • duración 3-24 h • *Toxicidad:* miopatía, disfunción hepática

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos utilizados en dislipidemia (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
AISLANTES DE ÁCIDO BILIAR				
• Colestipol	Se une a los ácidos biliares en el intestino • incrementa el catabolismo de colesterol • aumenta el número de receptores de LDL	Disminuye la concentración de LDL	LDL elevado, toxicidad digital, prurito	Oral tomado con comidas no absorbidas • *Toxicidad:* estreñimiento, distensión abdominal • interfiere con absorción de algunos fármacos y vitaminas
• *Colestiramina, colesevelam: similar a colestipol*				
INHIBIDOR DE ABSORCIÓN DEL ESTEROL				
• Ezetimiba	Bloquea el transportador NPCIL1 de esteroles en el borde en cepillo del intestino	Inhibe la reabsorción del colesterol excretado en la bilis • disminuye el LDL y fitoesteroles	Incremento de LDL, fitosterolemia	Oral • duración 24 h • *Toxicidad:* baja incidencia de disfunción hepática, miositis
NIACINA				
	Disminuye el catabolismo de apo AI • reduce la secreción de VLDL del hígado	Aumenta HDL • disminuye la lipoproteína(a) [Lp(a)], LDL	Bajo HDL • elevado VLDL, Lp(a); elevación de LDL en pacientes sin estatinas o intolerantes a estatina	Oral • grandes dosis • *Toxicidad:* irritación gástrica, hiperemia cutánea, baja incidencia de toxicidad hepática • puede reducir tolerancia a la glucosa
• *Niacina de liberación prolongada: similar a la niacina normal*				
• *Niacina de liberación sostenida (no es lo mismo que el producto de liberación prolongada): debe evitarse*				
ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANIZADOS PCSK9				
• Evolocumab	Complejos PCSK9	Inhibe el catabolismo del receptor de LDL	Hipercolesterolemia familiar que no responde a la terapia oral	Parenteral • costo ~$14 000 USD/año • *Toxicidad:* reacciones en el sitio de inyección, nasofaringitis, síntomas parecidos a la gripe, raramente mialgias, eventos neurocognitivos y oftalmológicos
• *Alirocumab similar al evolucumab*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Alirocumab	Praluent
Atorvastatina	Genérico, Lipitor
Colesevelam	Welchol
Colestipol	Genérico, Colestid
Colestiramina	Genérico, Questran, Prevalite
Evolucumab	Repata
Ezetimiba	Genérico, Zetia
Fenofibrato	Genérico, Tricor, Antara, Lofibra
Fluvastatina	Genérico, Lescol, Lescol XL
Gemfibrozil	Genérico, Lopid
Lomitapida	Juxtapida
Lovastatina	Genérico, Mevacor, Altoprev

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Mipomersen	Kinamro
Niacina, ácido nicotínico, vitamina B_3	Genérico solo
Omega-3 marino ácidos grasos	Lovaza
Pitavastatina	Livalo
Pravastatina	Genérico, Pravachol
Rosuvastatina	Genérico, Crestor
Simvastatina	Genérico, Zocor
COMBINACIÓN DE TABLETAS	
Ezetimiba/simvastatina	Vitorin
Niacina/lovastatina de liberación prolongada	Advicor
Niacina/simvastatina de liberación prolongada	Simcor

REFERENCIAS

Afshar M, Thanassoulis G. Lipoprotein(a): new insights from modern genomics. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:170.

Ballantyne CM, *et al*. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1154.

Boekholdt SM, *et al*. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: A meta-analysis. *Circulation* 2013;128:1504.

Bonow RO, Yancy CW. High-intensity statins for secondary prevention. *JAMA Cardiol* 2017;2:55.

Cannon CP, *et al*. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:2387.

Chou R, *et al*. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;316:2008.

Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:161.

Elam M, Lovato E, Ginsberg H, *et al*. The role of fibrates in cardiovascular disease prevention, The ACCORD–lipid perspective. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:55.

Gaudet D, *et al*. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015;373:438.

Gouni-Berthold I, *et al*. Systematic review of published phase 3 data on antiPCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1412.

International Atherosclerosis Society. IAS Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. Disponible en: www.athero.org/ IASPositionPaper.asp.

Jacobson TA, *et al*. On behalf of the NLA Expert Panel. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9:S1.

LaRosa JC, *et al*. Safety and effect of very low levels of low density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2013;111:1221.

Mampuya WM, *et al*. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597.

Nduka C, *et al*. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;199:307.

Perry CM. Lomitapide: A review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:265.

Raal FJ, Stein EA. The effects of mipomersen on inhibiting hepatic VLDL apolipoprotein B 100 and propensity for hepatic steatosis. *Clin Chem* 2016;62:1052.

Reith C, Armitage J. Management of residual risk after statin therapy. *Atherosclerosis* 2016;245;161.

Rodriguez F. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2016;2:47.

Silverman MG, *et al*. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;316:1289.

Stone NJ, *et al*. 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2):S1. Erratum: *Circulation* 2015;132:e396.

Swiger JK, *et al*. Statins and cognition: A systematic review and meta-analysis of short and long term cognitive effects. *Mayo Clin Proceed* 2013;88:1213.

Tsujita K, *et al*. Impact of dual-lipid lowering with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. The randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495.

Yahya R, *et al*. Lomitapide effects HDL composition and function. *Atherosclerosis* 2016;251:15.

Zimmer S, *et al*. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci Transl Med* 2016; 8:333ra50.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El historial de síntomas musculares del paciente debe evaluarse cuidadosamente. El genotipo en el *locus SLCO1B1* podría obtenerse para determinar si la miositis se debe a un metabolismo alterado de las estatinas. Si acepta que sus síntomas musculares se asociaron claramente con el uso de estatinas pero no fueron en particular graves y no estuvieron asociados con elevaciones de creatina cinasa significativamente mayores de lo normal, puede recetarle a cualquiera los agentes que intentó en el pasado o seleccionar una estatina diferente. La dosis inicial debe ser baja y el medicamento administrado en días alternos, aumentando la dosis y la frecuencia para lograr el objetivo de LDL-C. Si esto no se tolera o no se alcanza el objetivo, se logran usar medicamentos alternativos, que incluyen una resina de unión a ácidos biliares, inhibidores de la absorción de esteroles intestinales o la niacina (monitoreo del ácido úrico, glucosa y enzimas hepáticas). Éstos pueden usarse en combinaciones entre sí o con una dosis baja de estatinas. Si todo lo demás falla, se debe considerar el uso de un anticuerpo monoclonal PCSK9. Su nivel de homocisteína debe medirse debido a la sinergia entre ese aminoácido y Lp(a) con respecto al riesgo trombótico. Además, debido a su elevación de Lp(a), debe ser evaluada por estenosis aórtica.

CAPÍTULO

36 Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y medicamentos utilizados en la gota

Ahmed A. Negm, MD y Daniel E. Furst, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 48 años se presenta con quejas de rigidez matinal bilateral en sus muñecas y rodillas, y dolor en estas articulaciones cuando realiza ejercicios. En el examen físico, las articulaciones están ligeramente hinchadas. El resto del examen es irrelevante. Los resultados de laboratorio también son negativos, excepto por la anemia leve, la velocidad de sedimentación globular elevada y el factor reumatoide positivo. Con el diagnóstico de artritis reumatoide, se inicia un régimen de naproxeno, 220 mg dos veces al día. Después de 1 semana, la dosis aumenta a 440 mg dos veces al día. Sus síntomas se reducen con esta dosis, pero se queja de una acidez significativa que no está controlada por antiácidos. Luego se cambia al celecoxib, 200 mg dos veces al día, y en este régimen se resuelven los síntomas de la articulación y la acidez. Dos años después, regresa con un aumento de los síntomas en las articulaciones. Sus manos, muñecas, codos, pies y rodillas ahora están involucrados y aparecen hinchados, calientes y sensibles. ¿Qué opciones terapéuticas se deben considerar en este momento? ¿Cuáles son las posibles complicaciones?

ACRÓNIMOS

AS	espondilitis anquilosante	**PsA**	artritis psoriásica
COX	ciclooxigenasa	**PJIA**	artritis idiopática juvenil poliarticular
DMARD	medicamento antirreumático modificador de la enfermedad	**RA**	artritis reumatoide
IL	interleucina	**SJIA**	artritis idiopática juvenil sistémica
JIA	artritis idiopática juvenil	**SLE**	lupus eritematoso sistémico
NSAID	medicamento antiinflamatorio no esteroideo	**TNF**	factor de necrosis tumoral
OA	osteoartritis		

LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La respuesta inmune se produce cuando las células inmunológicamente competentes se activan en respuesta a organismos extraños o sustancias antigénicas liberadas durante la respuesta inflamatoria aguda o crónica. El resultado de la respuesta inmune para el huésped puede ser nocivo si conduce a una inflamación crónica sin resolución del proceso perjudicial subyacente (véase capítulo 55). La inflamación crónica implica la liberación de múltiples citocinas y quimiocinas más una interacción muy compleja de células inmunoactivas. Toda la gama de enfermedades autoinmunes (p. ej., RA, vasculitis, SLE) y afecciones inflamatorias (p. ej., la gota) se derivan de anomalías en esta cascada.

El daño celular asociado con la inflamación actúa sobre las membranas celulares para liberar enzimas lisosomales de leucocitos; el ácido araquidónico se libera de los compuestos precursores y se sintetizan varios eicosanoides (véase capítulo 18). La vía de la lipooxigenasa del metabolismo del araquidonato produce leucotrienos, que tienen un poderoso efecto quimiotáctico sobre los eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, y promueven la broncoconstricción y las alteraciones en la permeabilidad vascular. Durante la inflamación, la estimulación de las membranas de los neutrófilos produce radicales libres derivados del oxígeno y otras moléculas reactivas como el peróxido de hidrógeno y los radicales de hidroxilo. La interacción de estas sustancias con el ácido araquidónico da como resultado la generación de sustancias quimiotácticas, perpetuando así el proceso inflamatorio.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento de los pacientes con inflamación implica dos objetivos principales: primero, el alivio de los síntomas y el mantenimiento de la función, que por lo general son las principales quejas del paciente; y segundo, la ralentización o detención del proceso de implicación de tejidos. En RA, se utilizan varios índices combinados validados para definir la respuesta (p. ej., Índice de Actividad de la Enfermedad 28 [DAS28, *Disease Activity Score28*], el índice de respuesta de la Universidad Estadounidense de Reumatología [ACR Response, *American College of Rheumatology Response Index*], Estadística Clínica de Actividad de la Enfermedad [CDAI, *Clinical Disease Activity Score*], Índice simplificado de actividad de la enfermedad [SDAI, *Simplified Disease Activity Index*]). Estos índices a menudo combinan la sensibilidad y la hinchazón de las articulaciones, la respuesta del paciente y los datos de laboratorio. La reducción de la inflamación con **NSAID** suele dar como resultado un alivio del dolor durante periodos significativos. Además, la mayoría de los analgésicos no opiáceos (el ácido acetilsalicílico, etc.) tienen efectos antiinflamatorios, por lo que son apropiados para el tratamiento de afecciones inflamatorias tanto agudas como crónicas.

Los **glucocorticoides** también tienen poderosos efectos antiinflamatorios y, cuando se introdujeron por primera vez, se consideraron como la respuesta definitiva al tratamiento de la artritis inflamatoria. Aunque hay datos que indican que las dosis bajas de corticosteroides tienen propiedades modificadoras de la enfermedad, *particularmente en la fase temprana de la RA*, su toxicidad los hace menos favorecidos cuando es posible usar otros medicamentos. Sin embargo, los glucocorticoides continúan teniendo un papel significativo en el tratamiento a largo plazo de la artritis.

Otro grupo importante de agentes se caracteriza como **fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD)**, incluidos los **biológicos** (un subconjunto de los DMARD). Éstos disminuyen la inflamación, mejoran los síntomas y reducen el daño óseo asociado con la RA. Ellos afectan los mecanismos inflamatorios básicos más que los glucocorticoides o los NSAID. También pueden ser más tóxicos que esos medicamentos alternativos.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los salicilatos y otros agentes similares utilizados para tratar la enfermedad reumática comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación, incluido el dolor. Estos medicamentos también ejercen efectos antipiréticos.

Dado que el ácido acetilsalicílico, el NSAID original, tiene una serie de efectos adversos, se han desarrollado muchos otros NSAID en un intento por mejorar la eficacia del mismo y disminuir su toxicidad.

Química y farmacocinética

Los NSAID se agrupan en varias clases de productos químicos, como se muestra en la figura 36-1. Esta diversidad química produce una amplia gama de características farmacocinéticas (cuadro 36-1). Aunque hay muchas diferencias en la cinética de los NSAID, éstos tienen algunas propiedades generales en común. Todos menos uno de los NSAID son ácidos orgánicos débiles en su naturaleza; la excepción, la nabumetona, un profármaco cetónico que se metaboliza a fármaco ácido activo.

La mayoría de estos medicamentos son bien absorbidos y los alimentos no cambian en esencia su biodisponibilidad. La mayoría de los NSAID son altamente metabolizados, algunos por fase I seguidos por mecanismos de fase II y otros sólo por glucuronidación directa (fase II). El metabolismo de los NSAID procede, en gran parte, de las familias CYP3A o CYP2C de las enzimas P450 en el hígado (véase capítulo 4). Si bien la excreción renal es la vía más importante para la eliminación final, casi todos experimentan diversos grados de excreción biliar y reabsorción (circulación enterohepática). De hecho, el grado de irritación del tracto gastrointestinal inferior (GI, *gastrointestinal*) se correlaciona con la cantidad de circulación enterohepática. La mayoría de los NSAID están altamente ligados a proteínas (~98%), por lo general a la albúmina. La mayoría de los NSAID (p. ej., el ibuprofeno, el ketoprofeno) son mezclas racémicas, mientras que uno, el naproxeno, se proporciona como un único enantiómero y algunos no tienen centro quiral (p. ej., el diclofenaco).

Todos los NSAID se pueden encontrar en el líquido sinovial después de la dosificación repetida. Los medicamentos con semivida corta permanecen en las articulaciones más tiempo de lo que se predeciría a partir de sus semividas, mientras que los medicamentos de semividas más largas desaparecen del líquido sinovial a una velocidad proporcional a las mismas.

Farmacodinámica

La actividad antiinflamatoria de los NSAID está mediada principalmente por la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas (figura 36-2). Diversos NSAID tienen mecanismos de acción adicionales posibles, que incluyen la inhibición de la quimiotaxis, la baja regulación de la producción de IL-1, la disminución de la producción de radicales libres y el superóxido, y la interferencia con los eventos intracelulares mediados por el calcio. El ácido acetilsalicílico acetila

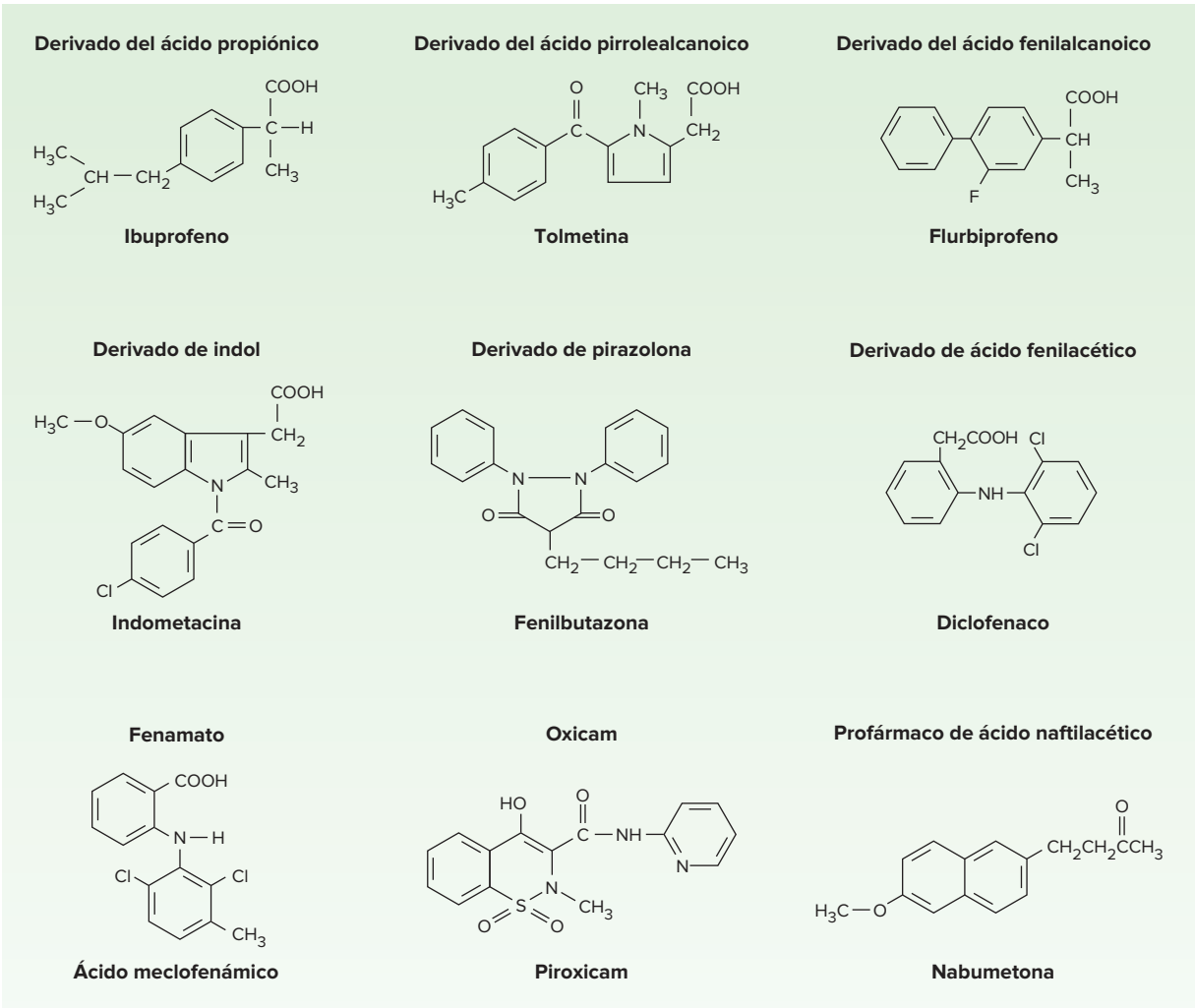


FIGURA 36-1 Estructuras químicas de algunos NSAID.

y bloquea irreversiblemente la COX plaquetaria, mientras que los NSAID no selectivos de COX son inhibidores reversibles.

La selectividad para COX-1 *versus* COX-2 es variable e incompleta para los NSAID más antiguos, pero se han sintetizado inhibidores selectivos de COX-2. Los inhibidores selectivos de COX-2 no afectan la función plaquetaria en sus dosis habituales. La eficacia de los medicamentos selectivos para COX-2 es igual a la de los NSAID más antiguos, mientras que la seguridad GI puede mejorarse. Por otro lado, los inhibidores selectivos de COX-2 aumentan la incidencia de edema, hipertensión y, posiblemente, infarto del miocardio. A partir de agosto de 2011, el celecoxib y el meloxicam, menos selectivo, fueron los únicos inhibidores de la COX-2 comercializados en Estados Unidos. El celecoxib tiene una advertencia de "recuadro negro" de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) sobre los riesgos cardiovasculares. Se ha recomendado revisar todas las etiquetas de los productos NSAID para informar sobre estos riesgos. En julio de 2015, la FDA reforzó la advertencia de que los NSAID pueden causar ataques cardiacos o accidente cerebrovascular. Un estudio encontró que el uso de NSAID se asoció con un mayor riesgo de hemorragia grave y eventos cardiovasculares después de un infarto del miocardio. El peligro es mayor entre los usuarios del celecoxib y el diclofenaco, y menor entre los usuarios del ibuprofeno y el naproxeno.

Los NSAID reducen la sensibilidad de los vasos a la bradiquinina y la histamina, afectan la producción de linfocina de los linfocitos T y revierte la vasodilatación de la inflamación. En diversos grados, todos los NSAID más recientes son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, y todos (excepto los agentes selectivos de COX-2 y los salicilatos no acetilados) inhiben la agregación plaquetaria. Los NSAID son todos irritantes gástricos y también se pueden relacionar con úlceras y hemorragias, aunque como grupo, los agentes más nuevos tienden a causar menos irritación gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico. La nefrotoxicidad, informada para todos los NSAID, se debe, en parte, a la interferencia con la autorregulación del flujo sanguíneo renal, que está modulado por las prostaglandinas. La hepatotoxicidad también puede ocurrir con cualquier NSAID.

Aunque estos medicamentos inhiben con eficacia la inflamación, no hay evidencia de que —a diferencia de fármacos como el metotrexato, los productos biológicos y otros DMARD— alteren el curso de cualquier trastorno artrítico.

Varios NSAID (incluido el ácido acetilsalicílico) reducen la incidencia de cáncer de colon cuando se toman crónicamente. Varios

CUADRO 36-1 Propiedades del ácido acetilsalicílico y algunos otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Fármaco	Semivida (horas)	Excreción urinaria del medicamento sin alterar	Dosis recomendada del antiinflamatorio
Ácido acetilsalicílico	0.25	<2%	1 200-1 500 mg tid
Salicilato[1]	2-19	2-30%	Véase nota al pie[2]
Celecoxib	11	27%[3]	100-200 mg bid
Diclofenaco	1.1	<1%	50-75 mg qid
Diflunisal	13	3-9%	500 mg bid
Etodolaco	6.5	<1%	200-300 mg qid
Fenoprofeno	2.5	30%	600 mg qid
Flurbiprofeno	3.8	<1%	300 mg tid
Ibuprofeno	2	<1%	600 mg qid
Indometacina	4-5	16%	50-70 mg tid
Ketoprofeno	1.8	<1%	70 mg tid
Meloxicam	20	<1%	7.5-15 mg qd
Nabumetona[4]	26	1%	1 000-2 000 mg qd[5]
Naproxeno	14	<1%	375 mg bid
Oxaprozin	58	1-4%	1 200-1 800 mg qd[5]
Piroxicam	57	4-10%	20 mg qd[5]
Sulindaco	8	7%	200 mg bid
Tolmetina	1	7%	400 mg qid

[1] Metabolito antiinflamatorio principal del ácido acetilsalicílico.

[2] El salicilato por lo general se administra en forma de ácido acetilsalicílico.

[3] Total de la excreción urinaria incluyendo metabolitos.

[4] La nabumetona es un profármaco; la semivida y la excreción urinaria son para su metabolito activo.

[5] Una sola dosis diaria es suficiente debido a la larga semivida.

estudios epidemiológicos han demostrado una reducción de 50% en el riesgo relativo de esta neoplasia cuando los medicamentos se toman durante 5 años o más. El mecanismo para este efecto protector no está claro.

Aunque no todos los NSAID están aprobados por la FDA para toda la gama de enfermedades reumáticas, la mayor parte son probablemente efectivos en la RA, las espondiloartropatías seronegativas (SpA, p. ej., PsA y artritis asociadas con enfermedad inflamatoria intestinal), OA, los síndromes musculoesqueléticos localizados (p. ej., esguinces y torceduras, dolor lumbar) y la gota (excepto la tolmetina, que parece ser ineficaz en la gota).

Los efectos adversos por lo regular son bastante similares para todos los NSAID:

1. **Sistema nervioso central:** dolores de cabeza, tinnitus, mareos y, raramente, meningitis aséptica.
2. **Cardiovascular:** retención de líquidos, hipertensión, edema y, en raras ocasiones, infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*).
3. **Gastrointestinal:** dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos y, raramente, úlceras o hemorragia.
4. **Hematológico:** trombocitopenia rara, neutropenia e incluso anemia aplásica.
5. **Hepático:** resultados anormales en la prueba de función hepática e insuficiencia hepática rara.
6. **Pulmonar:** asma.
7. **Piel:** erupciones, todos los tipos, prurito.
8. **Renal:** insuficiencia renal, fallo renal, hipercalcemia y proteinuria.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El uso prolongado y la disponibilidad del ácido acetilsalicílico sin receta disminuyen su atractivo en comparación con los nuevos NSAID. El ácido acetilsalicílico ahora se usa raramente como medicamento antiinflamatorio y se recomienda sólo en términos de sus efectos antiplaquetarios (es decir, dosis de 81-325 mg una vez al día).

1. **Farmacocinética:** el ácido salicílico es un ácido orgánico simple con un pK_a de 3.0. El ácido acetilsalicílico (*acetylsalicylic acid*; ASA) tiene un pK_a de 3.5 (véase cuadro 1-3). Este medicamento se absorbe como tal y se hidroliza rápidamente (semivida en suero de 15 minutos) a ácido acético y salicilato mediante esterasas en tejido y sangre (figura 36-3). El salicilato se une de forma no lineal a la albúmina. La alcalinización de la orina aumenta la tasa de excreción de salicilato libre y sus conjugados solubles en agua.
2. **Mecanismos de acción:** el ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la COX plaquetaria de manera que el efecto antiplaquetario del mismo dura de 8 a 10 días (la vida de las plaquetas). En otros tejidos, la síntesis del nuevo COX reemplaza la enzima inactivada de forma que las dosis ordinarias tienen una duración de acción de 6-12 horas.
3. **Usos clínicos:** el ácido acetilsalicílico disminuye la incidencia de ataques isquémicos transitorios, angina inestable, trombosis de la arteria coronaria con infarto del miocardio y trombosis después de un injerto de derivación de la arteria coronaria (capítulo 34).
4. Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso del ácido acetilsalicílico en dosis bajas a largo plazo se asocia con una menor incidencia de cáncer de colon, posiblemente relacionado con sus efectos inhibidores de la COX.
5. **Efectos adversos:** además de los efectos secundarios comunes enumerados con anterioridad, entre los adversos se encuentran, en dosis antitrombóticas, malestar gástrico (intolerancia) y úlceras gástricas y duodenales. También hepatotoxicidad, asma, erupciones cutáneas, hemorragia gastrointestinal y toxicidad renal en raras ocasiones, si es que alguna vez ocurren, en estas dosis.
6. La acción antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico contraindica su uso en pacientes con hemofilia. Aunque anteriormente no se recomendaba durante el embarazo, este medicamento puede ser valioso en el tratamiento de la preeclampsia-eclampsia.

SALICILATOS NO ASIGNADOS

Estos medicamentos incluyen salicilato de colina de magnesio, salicilato de sodio y salicilato de salicilo. Todos los salicilatos no acetilados son fármacos antiinflamatorios efectivos y no inhiben la agregación plaquetaria. Éstos pueden ser preferibles cuando la in-

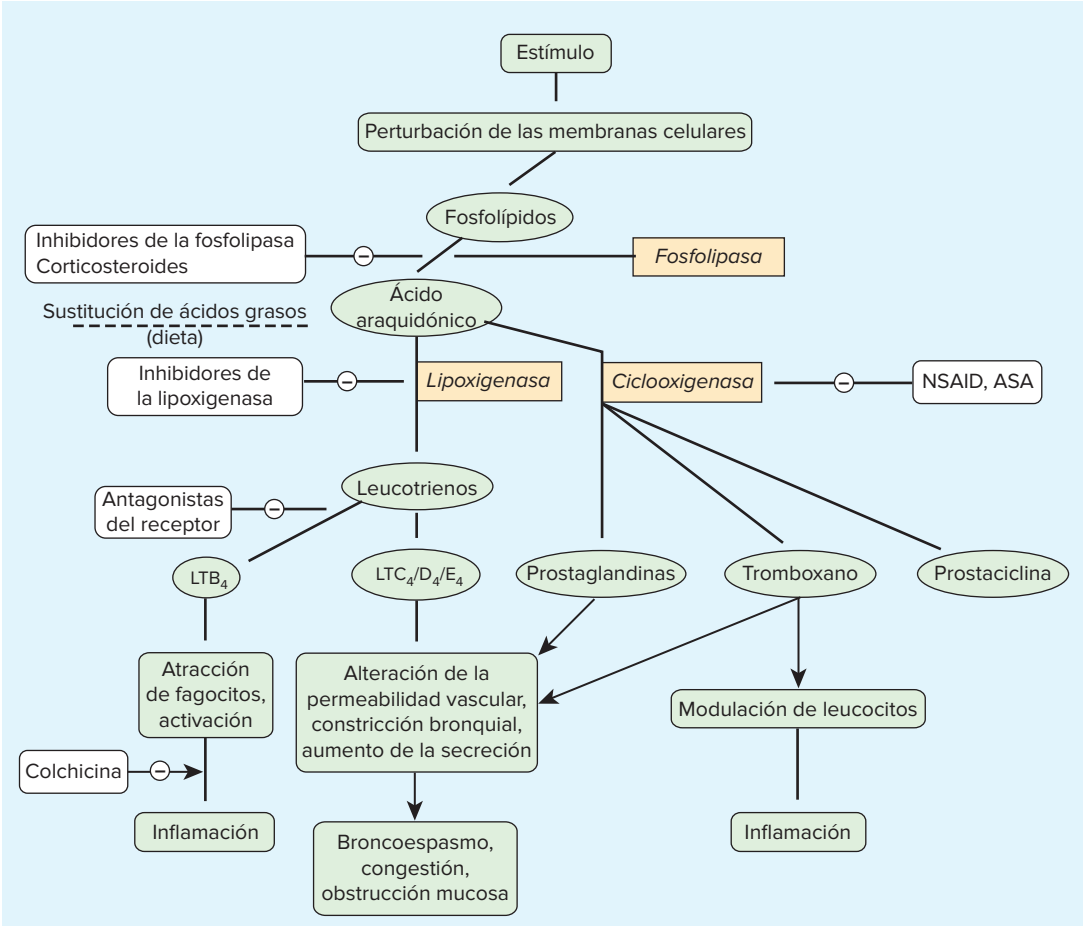


FIGURA 36-2 Mediadores prostanoides derivados del ácido araquidónico y sitios de acción del fármaco. ASA (*acetylsalicylic acid [aspirin]*): ácido acetilsalicílico; LT (*leukotriene*): leucotrieno; NSAID, fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

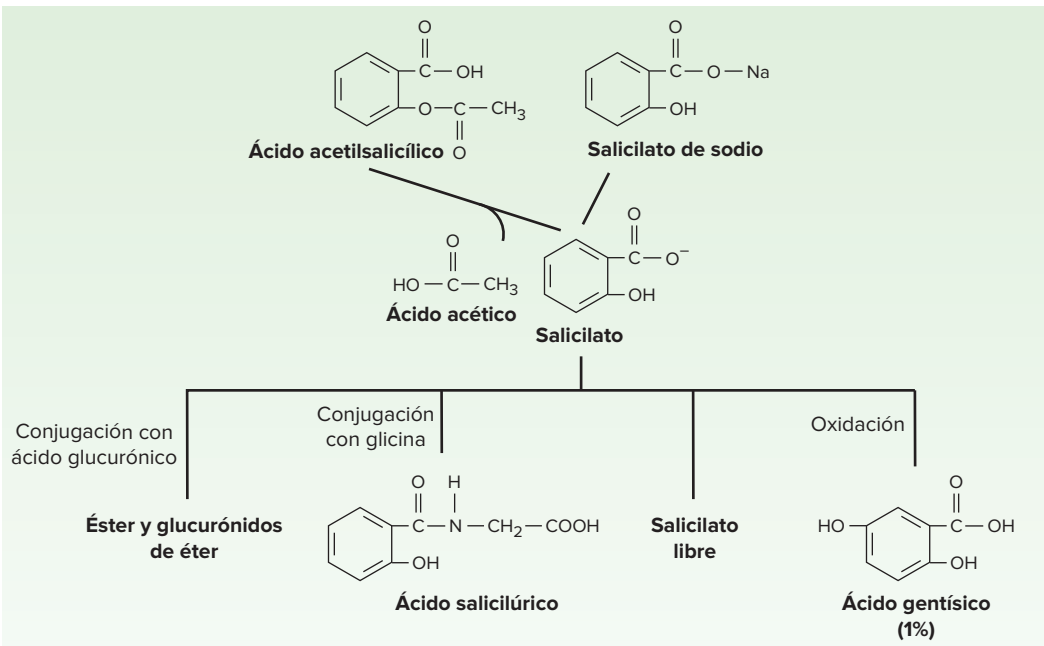


FIGURA 36-3 Estructura y metabolismo de los salicilatos (Reproducida con permiso de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A, *et al. Review of Medical Pharmacology.* 7a. ed., McGraw-Hill; 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

hibición de la COX es indeseable, como en pacientes con asma, aquellos con tendencias hemorrágicas e incluso (bajo estrecha supervisión) con disfunción renal.

Los salicilatos no acetilados se administran en dosis de hasta 3-4 g de salicilato al día y puede controlarse usando mediciones de salicilato sérico.

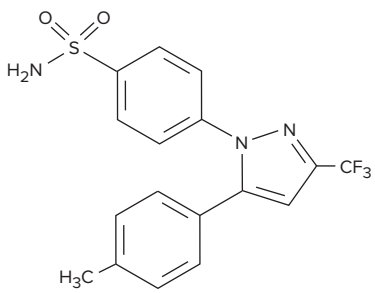
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2, o coxib, se desarrollaron en un intento de inhibir la síntesis de prostaglandinas por la isoenzima COX-2 inducida en sitios de inflamación sin afectar la acción de la "reorganización" constitutivamente activa de la COX-1 encontrada en el tracto GI, riñones y plaquetas. Los inhibidores de la COX-2 en las dosis habituales no tienen ningún impacto sobre la agregación plaquetaria, que está mediada por el tromboxano producido por la isoenzima COX-1. Por el contrario, sí inhiben la síntesis de prostaciclina mediada por la COX-2 en el endotelio vascular. Como resultado, los inhibidores de la COX-2 no ofrecen los efectos cardioprotectores de los NSAID no selectivos tradicionales. Las dosis recomendadas de inhibidores de la COX-2 causan toxicidades renales similares a las asociadas con los NSAID tradicionales. Los datos clínicos sugirieron una mayor incidencia de eventos trombóticos cardiovasculares asociados con los inhibidores de la COX-2 como el rofecoxib y el valdecoxib, lo que provocó su retirada del mercado.

Celecoxib

El celecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2- alrededor de 10-20 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1. Las consideraciones farmacocinéticas y de dosificación se dan en el cuadro 36-1.

El celecoxib se asocia con menos úlceras endoscópicas que la mayoría de los otros NSAID. Probablemente porque es una sulfonamida; el celecoxib puede causar erupciones. No afecta la agregación plaquetaria en las dosis habituales. Éste interactúa ocasionalmente con warfarina como se esperaría de un fármaco metabolizado a través de CYP2C9. Los efectos adversos son las toxicidades comunes enumeradas con anterioridad.



Celecoxib

Meloxicam

El meloxicam es una enolcarboxamida relacionada con el piroxicam que inhibe preferentemente la COX-2 sobre la COX-1, en particular en su dosis terapéutica más baja de 7.5 mg/d. No es tan selectivo como el celecoxib y puede considerarse "preferencialmente" en lugar de "altamente" selectivo. Éste se asocia con menos síntomas y complicaciones clínicas GI que el piroxicam, el diclofenaco y el naproxeno. De esta manera, aunque se sabe que meloxicam inhibe la síntesis de tromboxano A_2, incluso en dosis supraterapéuticas, su bloqueo del tromboxano A_2 no alcanza niveles que den como resultado una disminución de la función plaquetaria *in vivo* (véanse los efectos adversos comunes anteriores).

INHIBIDORES DE COX NO SELECTIVOS*

Diclofenaco

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético que es relativamente no selectivo como inhibidor de la COX. Las características farmacocinéticas y de dosificación se establecen en el cuadro 36-1.

La ulceración gastrointestinal puede ocurrir con menos frecuencia que con otros NSAID. Una preparación que combina diclofenaco y misoprostol disminuye la ulceración gastrointestinal superior, pero puede provocar diarrea. Otra combinación de diclofenaco y omeprazol también fue efectiva con respecto a la prevención del sangrado recurrente, pero los efectos adversos renales fueron comunes en pacientes de alto riesgo. El diclofenaco, 150 mg/d, parece afectar el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. Por lo regular, la elevación de aminotransferasas séricas ocurre más con este medicamento que con otros NSAID.

Se promueve una preparación oftálmica al 0.1% para la prevención de la inflamación oftálmica posoperatoria y se puede usar después de la implantación de lentes intraoculares y la cirugía de estrabismo. Un gel tópico que contiene diclofenaco al 3% es eficaz para queratosis solares. El diclofenaco en forma de supositorio rectal se puede considerar para la analgesia preventiva y las náuseas posoperatorias. En Europa, el diclofenaco también está disponible como enjuague bucal oral y para administración intramuscular.

Diflunisal

Aunque el diflunisal se deriva del ácido salicílico, no se metaboliza al ácido salicílico o al salicilato. Éste se somete a un ciclo enterohepático con reabsorción de su metabolito de glucurónido seguido de escisión del glucurónido para liberar de nuevo el resto activo. El diflunisal está sujeto a un metabolismo de capacidad limitada, con semividas séricas en diversas dosis que se aproximan a las de los salicilatos (cuadro 36-1). En la RA, la dosis recomendada es de 500-1 000 mg al día en dos dosis divididas. En la actualidad no se usa con frecuencia.

Etodolaco

El etodolaco es un derivado del ácido acético racémico con una semivida intermedia (cuadro 36-1). La dosis analgésica del etodolaco es de 200 a 400 mg de tres a cuatro veces al día. La dosis recomendada en OA y RA es de 300 mg dos o tres veces al día hasta 500 mg dos veces al día inicialmente seguido de un mantenimiento de 600 mg/d.

Flurbiprofeno

El flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico con un mecanismo de acción posiblemente más complejo que otros NSAID. Su enantiómero (*S*)(–) inhibe la COX de forma no selectiva, pero se ha demostrado en tejido de rata que también afecta al factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor* α) y la síntesis de óxido nítrico. El metabolismo hepático es extenso; sus enantiómeros (*R*)(+) y (*S*)(–) se metabolizan de forma diferente y no experimentan una conversión quiral. Éste demuestra circulación enterohepática.

* Listado alfabéticamente.

El flurbiprofeno también está disponible en una formulación oftálmica tópica para la inhibición de la miosis intraoperatoria. Este fármaco por vía intravenosa es eficaz para la analgesia perioperatoria en cirugía menor de oído, cuello y nariz, y en forma de pastilla para el dolor de garganta.

Aunque su perfil de efectos adversos es similar al de otros NSAID en la mayoría de los casos, el flurbiprofeno también se asocia con rigidez de rueda dentada, ataxia, temblor y mioclono.

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico (figura 36-1). En dosis de alrededor de 2 400 mg al día, este medicamento es equivalente a 4 g de ácido acetilsalicílico en efecto antiinflamatorio. Las características farmacocinéticas se dan en el cuadro 36-1.

El ibuprofeno oral a menudo se prescribe en dosis más bajas (<1 600 mg/d), en las que es analgésico, pero no antiinflamatorio. Está disponible sin receta en formas de dosis bajas.

El ibuprofeno por vía oral e IV es eficaz para cerrar el *ducto arterioso* en los recién nacidos prematuros, con la misma eficacia y seguridad que la indometacina. Una preparación de crema tópica parece ser absorbida por la fascia y el músculo; la crema de ibuprofeno fue más efectiva que la de placebo en el tratamiento de la OA de rodilla primaria. Una preparación líquida en gel de ibuprofeno, 400 mg, proporciona un alivio inmediato y una buena eficacia general en el dolor dental posquirúrgico.

En comparación con la indometacina, el ibuprofeno disminuye menos la producción de orina y también causa una menor retención de líquidos. El medicamento está relativamente contraindicado en individuos con pólipos nasales, angioedema y reactividad broncoespástica al ácido acetilsalicílico. Se ha informado meningitis aséptica (particularmente en pacientes con SLE) y retención de líquidos. La administración análoga de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico antagoniza la inhibición plaquetaria irreversible inducida por este último medicamento. Por tanto, el tratamiento con ibuprofeno en pacientes con mayor riesgo cardiovascular puede limitar los efectos cardioprotectores del ácido acetilsalicílico. Además, el uso del ibuprofeno concomitantemente con el ácido acetilsalicílico puede *disminuir* el efecto antiinflamatorio total. Los efectos adversos comunes se enumeran en la página 645; los efectos hematológicos raros incluyen agranulocitosis y anemia aplásica.

Indometacina

La indometacina, introducida en 1963, es un derivado del indol (figura 36-1). Éste es un potente inhibidor de COX no selectivo y también puede inhibir la fosfolipasa A y C, reducir la migración de neutrófilos y disminuir la proliferación de células T y B.

La indometacina difiere un poco de otros NSAID en sus indicaciones y toxicidades. Éste se ha utilizado para acelerar el cierre del *ductus* arterioso persistente. La indometacina se ha probado en numerosos ensayos pequeños o no controlados para muchas otras afecciones, que incluyen el síndrome de Sweet, RA juvenil, pleuresía, síndrome nefrótico, diabetes insípida, vasculitis urticarial, dolor posepisiotomía y profilaxis de la osificación heterotópica en artroplastia.

En una preparación oftálmica es eficaz para la inflamación conjuntival y para reducir el dolor después de una abrasión corneal traumática. La inflamación gingival se reduce después de la administración de enjuague oral con indometacina. Las inyecciones epidurales producen un grado de alivio del dolor similar al que se logra con la metilprednisolona en el síndrome de poslaminectomía.

En las dosis habituales, la indometacina tiene los efectos secundarios comunes enumerados con anterioridad. Los efectos gastrointestinales pueden incluir pancreatitis. Entre 15-25% de los pacientes experimentan dolor de cabeza y puede estar relacionado con mareos, confusión y depresión. La necrosis papilar renal también se ha observado. Varias interacciones con otras drogas también se han informado (véase capítulo 66).

Ketoprofeno

El ketoprofeno es un derivado del ácido propiónico que inhibe tanto la COX (no selectivamente) como la lipooxigenasa. Sus características farmacocinéticas se dan en el cuadro 36-1. La administración concurrente de probenecid eleva los niveles de ketoprofeno y prolonga su semivida plasmática.

La efectividad del ketoprofeno en dosis de 100-300 mg/d es equivalente a la de otros NSAID. Sus principales efectos adversos se encuentran en el tracto GI y el sistema nervioso central (consúltese los efectos adversos comunes más arriba).

Nabumetona

La nabumetona es el único NSAID no ácido en uso actual; se administra como un profármaco cetónico (figura 36-1) y se asemeja al naproxeno en la estructura. Su semivida de más de 24 horas (cuadro 36-1) permite una dosificación una vez al día, y el fármaco no parece experimentar circulación enterohepática. El deterioro renal resulta en una duplicación de su semivida y un aumento de 30% en el área debajo de la curva.

Sus propiedades son muy similares a las de otros NSAID, aunque puede ser menos dañino para el estómago. Desafortunadamente, a menudo se necesitan dosis más altas (p. ej., 1 500-2 000 mg/d), y éste es un NSAID muy costoso.

Naproxeno

El naproxeno es un derivado del ácido naftilpropiónico. Es el único NSAID en la actualidad comercializado como un simple enantiómero. La fracción libre de naproxeno es significativamente más alta en mujeres que en hombres, pero la semivida es similar en ambos sexos (cuadro 36-1). Este fármaco es efectivo para las indicaciones reumatológicas habituales y está disponible en una formulación de liberación lenta, como suspensión oral y sin receta. Una preparación tópica y una solución oftálmica también están disponibles.

La incidencia de hemorragia digestiva alta en el uso sin receta es baja, pero sigue siendo el doble que la del ibuprofeno también sin receta (tal vez debido a un efecto de la dosis). Se han observado casos raros de neumonitis alérgica, vasculitis leucocitoclástica y pseudoporfiria, así como los efectos adversos comunes asociados con los NSAID.

Oxaprozina

La oxaprozina es otro derivado del ácido propiónico NSAID. Como se observa en el cuadro 36-1, su diferencia principal con respecto a los otros miembros de este subgrupo es una semivida muy larga (50-60 horas), aunque no se somete a circulación enterohepática. Ésta es levemente uricosúrica. De lo contrario, el fármaco tiene los mismos beneficios y riesgos asociados con otros NSAID.

Piroxicam

El piroxicam, un oxicam (figura 36-1), es un inhibidor no selectivo de COX que a altas concentraciones también inhibe la migración

de leucocitos polimorfonucleares, disminuye la producción de radicales de oxígeno e inhibe la función de los linfocitos. Su semivida es larga (cuadro 36-1) lo que permite una dosificación una vez al día.

El piroxicam puede usarse para las indicaciones reumáticas habituales. Cuando se usa este fármaco en dosis superiores a 20 mg/d, se encuentra una mayor incidencia de úlcera péptica y hemorragia (riesgo relativo de hasta 9.5) (véase los efectos adversos comunes más arriba).

Sulindaco

El sulindaco es un profármaco sulfóxido. Se metaboliza de forma reversible al metabolito de sulfuro activo y tiene ciclos enterohepáticos; esto prolonga la duración de la acción a 12-16 horas.

Además de sus indicaciones para la enfermedad reumática, el sulindaco suprime la poliposis intestinal hereditaria y puede inhibir el desarrollo de cáncer de colon, mama y próstata en humanos. Entre las reacciones adversas más graves, el síndrome de necrólisis epidérmica Stevens-Johnson, la trombocitopenia, la agranulocitosis y el síndrome nefrótico; todos se han observado. A veces se asocia con daño hepático colestásico.

Tolmetina

La tolmetina es un inhibidor no selectivo de COX con una semivida corta (1-2 horas) y no se usa con frecuencia. Éste es ineficaz (por razones desconocidas) en el tratamiento de la gota.

Otros NSAID

La **azapropazona**, el **carprofeno**, el **meclofenamato** y el **tenoxicam** rara vez se usan y no se revisan aquí.

ELECCIÓN DE NSAID

Todos los NSAID, incluido el ácido acetilsalicílico, son igualmente eficaces con algunas excepciones —la tolmetina parece no ser efectiva para la gota, y el ácido acetilsalicílico es menos efectivo que otros NSAID (p. ej., la indometacina) para la AS—.

Por tanto, los NSAID tienden a diferenciarse sobre la base de la toxicidad y la rentabilidad. Por ejemplo, los efectos secundarios GI y renales del ketorolaco limitan su uso. Algunas encuestas sugieren que la indometacina y la tolmetina son los NSAID asociados con la mayor toxicidad, mientras que el salsalato, el ácido acetilsalicílico y el ibuprofeno son menos tóxicos. Los inhibidores selectivos de COX-2 no se incluyeron en estos análisis.

Para pacientes con insuficiencia renal, los salicilatos no acetilados pueden ser los mejores. El diclofenaco y el sulindaco se asocian con más anormalidades en la prueba de función hepática que otros NSAID. El celecoxib, relativamente caro e inhibidor selectivo de la COX-2, es quizás el más seguro para pacientes con alta probabilidad de hemorragia GI, pero puede tener un mayor riesgo de toxicidad cardiovascular. El celecoxib o un NSAID no selectivo más el omeprazol o el misoprostol pueden ser apropiados en pacientes con mayor peligro de hemorragia digestiva; en esta subpoblación de pacientes son rentables, a pesar de sus altos costos de adquisición.

La elección de un NSAID requiere, por tanto, un equilibrio de eficacia, costo-efectividad, seguridad y numerosos factores personales (p. ej., otros fármacos que también se usan, enfermedades concurrentes, cumplimiento, cobertura de seguro médico), por lo que no existe el mejor NSAID para todos los pacientes. Sin embargo, puede haber uno o dos NSAID más eficaces para una persona específica.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

La RA es una enfermedad inmunológica progresiva que causa efectos sistémicos significativos, acorta la vida y reduce la movilidad y la calidad de vida. El interés se ha centrado en encontrar tratamientos que podrían detener —o al menos ralentizar— esta progresión al modificar la enfermedad en sí misma. Los efectos de las terapias modificadoras de la enfermedad pueden demorar entre 2 semanas y 6 meses en volverse clínicamente evidentes.

Estas terapias incluyen fármacos antirreumáticos sintéticos convencionales (cs), modificadores de la enfermedad y biológicos (b) (hace poco designados ***csDMARD*** y ***bDMARD***, respectivamente). Los agentes sintéticos convencionales incluyen fármacos de molécula pequeña como el metotrexato, la azatioprina, la cloroquina y la hidroxicloroquina, la ciclofosfamida, la ciclosporina, la leflunomida, el micofenolato mofetilo y la sulfasalazina. El tofacitinib, aunque se comercializa como biológico es, en realidad, un DMARD blanco sintético. Las sales de oro, que una vez fueron ampliamente utilizadas, ya no se recomiendan debido a su significativa toxicidad y eficacia cuestionable. Sin embargo, le han encontrado un uso limitado para la RA en Canadá. Los productos biológicos son agentes terapéuticos de moléculas grandes, por lo general proteínas, que a menudo se producen mediante tecnología de DNA recombinante. Los bDMARD aprobados para la RA incluyen un biológico modulador de células T (el abatacept), un agente citotóxico de células B (el rituximab), un anticuerpo receptor anti-IL-6 (el tocilizumab), agentes inhibidores de IL-1 (la anakinra, el rilonacept, el canakinumab) y los agentes bloqueadores de TNF-α (cinco fármacos); los bDMARD se dividen en productos biológicos originales (o heredados) y los DMARD biosimilares (boDMARD y bsDMARD, respectivamente).

Los DMARD de moléculas pequeñas y los biológicos se abordan alfabéticamente, con independencia del origen.

ABATACEPT

1. **Mecanismo de acción:** el abatacept es un modulador de coestimulación biológico que inhibe la activación de las células T (véase también capítulo 55). Después de que una célula T ha activado una célula presentadora de antígeno (APC, *antigen-presenting cell*), una segunda señal es producida por CD28 en la célula T que interactúa con CD80 o CD86 en la APC, lo que conduce a la activación de las células T. El abatacept (que contiene el ligando endógeno CTLA-4) se une a CD80 y 86, de ese modo inhibe la unión a CD28 y evita la activación de las células T.
2. **Farmacocinética:** la dosis recomendada de abatacept para el tratamiento de pacientes adultos con RA es de tres dosis de "inducción" de infusión intravenosa (día 0, semana 2 y semana 4), seguidas de infusiones mensuales. La dosis se basa en el peso corporal; los pacientes que pesen menos de 60 kg se les administra 500 mg, aquellos con 60-100 kg perciben 750 mg, y los que superen los 100 kg reciben 1 000 mg. El abatacept también está disponible como formulación subcutánea y se administra en forma de 125 mg por vía subcutánea una vez a la semana.

La JIA también se puede tratar con abatacept con un programa de inducción en el día 0, semana 2 y semana 4, seguido de infusión intravenosa cada 4 semanas. La dosis recomendada para pacientes de 6-17 años de edad con un peso inferior a 75 kg es de 10 mg/kg, mientras que aquellos que pesan 75 kg o más siguen las dosis intravenosas para adultos hasta un máximo que no exceda los 1 000 mg. La semivida del suero terminal es de 13-16 días. La coadministración con metotrexato, los NSAID y los corticosteroides no influye en el aclaramiento del abatacept.

La mayoría de los pacientes responden al abatacept dentro de las 12-16 semanas posteriores al inicio del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden responder en tan sólo 2-4 semanas. Un estudio mostró la equivalencia entre el adalimumab (véase "Agentes bloqueadores de TNF-α") y el abatacept.

3. **Indicaciones:** el abatacept se puede usar como monoterapia o en combinación con el metotrexato u otros DMARD en pacientes con la RA moderada a grave o PJIA grave. Se ha probado en combinación con el metotrexato en pacientes con la RA de evolución rápida temprana y sin tratamiento previo con este medicamento. La combinación fue superior al metotrexato para lograr una actividad mínima de la enfermedad tan pronto como a los 2 meses, inhibiendo significativamente la progresión radiográfica al año y mejorando la función física y los síntomas del paciente. Tal condición se mantiene o mejora durante el segundo año. Otro ensayo (ADJUST) probó la efectividad del abatacept para prevenir la progresión definitiva de la RA en pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada. Los resultados mostraron que, numéricamente, la RA se desarrolló en más pacientes tratados con placebo que en aquellos tratados con abatacept durante 1 año. El abatacept ha sido probado en otras enfermedades reumáticas como SLE, el síndrome de Sjögren primario, la diabetes tipo 1, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis *vulgaris*, pero los efectos más beneficiosos se observaron en pacientes con artritis psoriásica (PsA).
4. **Efectos adversos:** existe un riesgo ligeramente mayor de infección (como con otros DMARD biológicos), predominantemente de las vías respiratorias superiores o del tracto urinario. No se recomienda el uso concomitante con antagonistas de TNF-α u otros productos biológicos debido a la mayor incidencia de infección grave. Todos los pacientes deben someterse a exámenes de detección de tuberculosis latente y hepatitis viral antes de comenzar a tomar este medicamento. Las vacunas vivas deben evitarse en pacientes que toman el abatacept y hasta 3 meses después de la interrupción. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión y de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, pero son raras. La formación de anticuerpos antiabatacept es infrecuente (<5%) y no tiene efecto sobre los resultados clínicos. Existe un posible aumento en los linfomas, pero no en otros tumores malignos cuando se usa este fármaco.

AZATIOPRINA

1. **Mecanismo de acción:** la azatioprina es un csDMARD que actúa a través de su principal metabolito, 6-tioguanina. La 6-tioguanina suprime la síntesis de ácido inosínico, la función de las células B y T, la producción de inmunoglobulinas y la secreción de IL-2 (véase capítulo 55).
2. **Farmacocinética:** la azatioprina puede administrarse por vía oral o parenteral. Su metabolismo es bimodal en los humanos, con metabolizadores acelerados que eliminan la droga cuatro veces más rápido que los lentos. La producción de 6-tioguanina depende de la tiopurina metiltransferasa (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), y los pacientes con baja o ausente actividad de TPMT (0.3% de la población) tienen un riesgo particularmente alto de mielosupresión por concentraciones excesivas del fármaco original, si la dosis no se ajusta.
3. **Indicaciones:** la azatioprina está aprobada para su uso en RA a 2 mg/kg por día. También se usa para la prevención del rechazo de trasplante de riñón en combinación con otros supresores inmunes. Los ensayos controlados muestran eficacia en PA, artritis reactiva, polimiositis, SLE, mantenimiento de la remisión en vasculitis y enfermedad de Behçet. La azatioprina de igual modo se usa en la esclerodermia; sin embargo, en un estudio se descubrió que era menos efectiva que la ciclofosfamida para controlar la progresión de la enfermedad pulmonar por esclerodermia. Otro estudio de registro indicó una posible utilidad en esta enfermedad. Por tanto, no está claro qué lugar tiene la azatioprina, si es que tiene alguno, para tratar la esclerodermia.
4. **Efectos adversos:** la toxicidad de la azatioprina incluye supresión de la médula ósea, trastornos GI y algún aumento en el riesgo de infección. Como se señaló en el capítulo 55, los linfomas pueden aumentar con el uso de la azatioprina. En raras ocasiones, la fiebre, la erupción cutánea y la hepatotoxicidad son señales de reacciones alérgicas agudas.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

1. **Mecanismo de acción:** la cloroquina y la hidroxicloroquina son medicamentos no biológicos utilizados principalmente para la malaria (véase capítulo 52) y en las enfermedades reumáticas como csDMARD. Se han propuesto los siguientes mecanismos: supresión de las respuestas de linfocitos T a mitógenos, inhibición de la quimiotaxis de leucocitos, estabilización de enzimas lisosómicas, procesamiento a través del receptor Fc, inhibición de la síntesis de DNA y RNA, y la captura de radicales libres.
2. **Farmacocinética:** los antimaláricos se absorben con rapidez y se unen al 50% de proteínas en el plasma. Están muy unidos a los tejidos, en particular en los tejidos que contienen melanina, como los ojos. Los medicamentos se desaminan en el hígado y tienen una semivida de eliminación de sangre de hasta 45 días.
3. **Indicaciones:** los antimaláricos están aprobados para la RA, pero no se consideran DMARD muy efectivos. La carga de dosis puede aumentar la tasa de respuesta. No hay evidencia de que estos compuestos alteren el daño óseo en la RA en sus dosis habituales (hasta 6.4 mg/kg por día para la hidroxicloroquina o 200 mg/d para la cloroquina). Por lo general, toma de 3 a 6 meses obtener una respuesta. Los antimaláricos se usan con mucha frecuencia en las SLE porque disminuyen la mortalidad y las manifestaciones de la piel, la serositis y los dolores en las articulaciones de esta enfermedad. De igual forma se han usado en el síndrome de Sjögren.
4. **Efectos adversos:** aunque la toxicidad ocular (véase capítulo 52) puede ocurrir en dosis superiores a 250 mg/d para la cloroquina y superiores a 6.4 mg/kg/d para la hidroxicloroquina, rara vez se produce en dosis más bajas. Sin embargo, se recomienda un control oftalmológico cada 12 meses. Otras toxicidades incluyen dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, erupciones cutáneas y pesadillas. Estos medicamentos parecen ser relativamente seguros durante el embarazo.

CICLOFOSFAMIDA

1. **Mecanismo de acción:** la ciclofosfamida es una csDMARD. Su principal metabolito activo es la mostaza fosforamida, que reticula el DNA para evitar la replicación celular; ésta suprime la función de células T y B en 30-40%. La supresión de células T se correlaciona con la respuesta clínica en las enfermedades reumáticas. Su farmacocinética y toxicidad se discuten en el capítulo 54.
2. **Indicaciones:** la ciclofosfamida se usa por lo regular a razón de 2 mg/kg por día para tratar la SLE, la vasculitis, la granulomatosis de Wegener y otras enfermedades reumáticas graves, aunque el micofenolato ahora se usa a menudo para la SLE y el rituximab con frecuencia para algunas formas de vasculitis (véase a continuación).

CICLOSPORINA

1. **Mecanismo de acción:** la ciclosporina es un antibiótico peptídico, pero se considera una csDMARD. Mediante la regulación de la transcripción génica, inhibe tanto la producción de receptores de IL-1 e IL-2 como, de manera secundaria, la interacción de los linfocitos T-macrófagos y la capacidad de respuesta de las células T (véase capítulo 55). La función de las células B dependientes de las células T también se ve afectada.
2. **Farmacocinética:** la absorción de la ciclosporina es incompleta y algo errática, aunque una formulación de microemulsión mejora su consistencia y proporciona una biodisponibilidad de 20-30%. El jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina hasta en un 62%. Este fármaco es metabolizado por el CYP3A y, en consecuencia, está sujeto a un gran número de interacciones medicamentosas (véanse capítulos 55 y 66).
3. **Indicaciones:** la ciclosporina está aprobada para su uso en RA y retarda la aparición de nuevas erosiones óseas. Su dosis habitual es de 3-5 mg/kg por día dividida en dos dosis. Informes anecdóticos sugieren que puede ser útil en SLE, la polimiositis y la dermatomiositis, la granulomatosis de Wegener, la artritis crónica juvenil y la afectación ocular refractaria en la enfermedad de Behçet.
4. **Efectos adversos:** la leucopenia, la trombocitopenia y, en menor medida, la anemia son predecibles. Las dosis altas pueden ser cardiotóxicas y neurotóxicas, y la esterilidad puede ocurrir después de la dosificación crónica en dosis antirreumáticas, especialmente en mujeres. El cáncer de vejiga es muy raro, pero se debe buscar, incluso 5 años después del cese del uso.

LEFLUNOMIDA

1. **Mecanismo de acción:** la leflunomida, otro csDMARD, experimenta una conversión rápida, tanto en el intestino como en el plasma, a su metabolito activo, A77-1726. Este metabolito inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, lo que lleva a una disminución en la síntesis de ribonucleótidos y al arresto de las células estimuladas en la fase G_1 del crecimiento celular. En consecuencia, la leflunomida inhibe la proliferación de células T y reduce la producción de autoanticuerpos por las células B. Los efectos secundarios incluyen aumentos del mRNA del receptor IL-10, disminución del mRNA tipo A del receptor de IL-8 y disminución de la activación del factor nuclear kappa B dependiente del TNF-α (NF-κB).
2. **Farmacocinética:** la leflunomida se absorbe por completo en el intestino y tiene una semivida plasmática de 19 días. Su metabolito activo, el A77-1726, tiene alrededor de la misma semivida y está sujeto a la recirculación enterohepática. La colestiramina puede mejorar la excreción de la leflunomida y aumentar el aclaramiento total en aproximadamente 50%.
3. **Indicaciones:** la leflunomida es tan eficaz como el metotrexato en la RA, incluida la inhibición del daño óseo. En un estudio, el tratamiento combinado con el metotrexato y la leflunomida dio como resultado una respuesta de 46.2% ACR20 en comparación con 19.5% en pacientes que recibieron el metotrexato solo.
4. **Efectos adversos:** la diarrea ocurre en cerca de 25% de los pacientes que reciben la leflunomida, aunque sólo alrededor de 3-5% de los pacientes suspenden el medicamento debido a este efecto secundario. La elevación en las enzimas hepáticas puede ocurrir. Ambos efectos se pueden reducir al disminuir la dosis del medicamento. Otros efectos adversos asociados con la leflunomida son la alopecia leve, el aumento de peso y el incremento de la presión arterial. La leucopenia y la trombocitopenia ocurren raramente. Este fármaco está contraindicado en el embarazo.

METOTREXATO

El metotrexato, que es un antimetabolito sintético no biológico, es la csDMARD de primera línea para el tratamiento de la RA y se usa en 50-70% de los pacientes. Está activo en esta condición en dosis mucho más bajas que las necesarias en la quimioterapia del cáncer (véase capítulo 54).

1. **Mecanismo de acción:** el principal mecanismo de acción del metotrexato en las dosis bajas utilizadas en las enfermedades reumáticas probablemente se relaciona con la inhibición de aminoimidazol carboxamida ribonucleótido (AICAR, *amino-imidazolecarboxamide ribonucleotide*) transformilasa y timidilato sintetasa. El AICAR, que se acumula entre las células, inhibe competitivamente la AMD deaminasa, lo que lleva a una acumulación de AMP. El AMP se libera y convierte extracelularmente en adenosina, que es un potente inhibidor de la inflamación. Como resultado, se suprimen las funciones inflamatorias de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos. El metotrexato tiene efectos secundarios sobre la quimiotaxis polimorfonuclear. En esa actividad existe algún efecto sobre la dihidrofolato reductasa y esto afecta la función de los linfocitos y los macrófagos, pero éste no es su principal mecanismo de acción. El metotrexato tiene efectos inhibitorios directos sobre la proliferación y estimula la apoptosis en células inmunoinflamatorias. Además, inhibe las citocinas proinflamatorias vinculadas a la sinovitis reumatoide.
2. **Farmacocinética:** el metotrexato puede administrarse por vía oral o parenteral (SC o IM). El fármaco se absorbe aproximadamente en 70% después de la administración oral (véase capítulo 54). Aunque variable, la biodisponibilidad disminuyó aún más cuando, en un estudio, se usaron más de 25 mg de MTX semanal. El MTX se metaboliza a un producto hidroxilado menos activo. Tanto el compuesto original como el metabolito son poliglutamados dentro de las células donde permanecen por periodos prolongados. La semivida sérica del metotrexato suele ser de sólo 6-9 horas. La hidroxicloroquina puede reducir el aclaramiento o aumentar la reabsorción tubular del metotrexato. Este último se excreta principalmente en la orina, pero hasta 30% a través de la bilis.

3. **Dosificación e indicaciones:** se recomienda iniciar el tratamiento con 7.5 mg semanales. De acuerdo con la respuesta del paciente, el metotrexato se incrementa al régimen de dosificación más común para el tratamiento de la RA, que es de 15 a 25 mg por semana. En particular, hay un efecto aumentado de hasta 30-35 mg por semana, aunque con un aumento de la toxicidad. El fármaco disminuye la tasa de aparición de nuevas erosiones. La evidencia apoya su uso en la artritis crónica juvenil, y se ha utilizado en psoriasis, PA, AS, polimiositis, dermatomiositis, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, SLE y vasculitis.
4. **Efectos adversos:** las náuseas y las úlceras de la mucosa son las toxicidades más comunes. Además, muchos otros efectos secundarios como leucopenia, anemia, estomatitis, ulceraciones gastrointestinales y alopecia son probablemente el resultado de la inhibición de la proliferación celular. La hepatotoxicidad progresiva relacionada con la dosis en forma de elevación enzimática ocurre con frecuencia, pero la cirrosis es rara (<1%). La toxicidad hepática no está relacionada con las concentraciones séricas del metotrexato. Se ha documentado una rara reacción pulmonar similar a la hipersensibilidad con dificultad respiratoria aguda, al igual que las reacciones pseudolinfomatosas. La incidencia de anomalías gastrointestinales y de la función hepática puede reducirse mediante el uso de la leucovorina 24 horas después de cada dosis semanal o mediante el uso de ácido fólico, aunque esto puede disminuir la eficacia del metotrexato en alrededor de 10%. Este medicamento está contraindicado en el embarazo.

MICOFENOLATO MOFETIL

1. **Mecanismo de acción:** el micofenolato mofetil (MMF, *mycophenolate mofetil*), una csDMARD, se convierte en ácido micofenólico, la forma activa del fármaco. El producto activo inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que conduce a la supresión de la proliferación de linfocitos T y B. Corriente abajo, interfiere con la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales mediante la inhibición de la selectina E, P y la molécula de adhesión intercelular 1. La farmacocinética y las toxicidades del MMF se analizan en el capítulo 55.
2. **Indicaciones:** el MMF es eficaz para el tratamiento de la enfermedad renal debido al SLE y puede ser útil en la vasculitis y la granulomatosis de Wegener. Si bien el MMF se usa en algunas ocasiones con una dosis de 2 g/d para tratar la RA, no existen datos bien controlados sobre su eficacia en esta enfermedad.
3. **Efectos adversos:** el MMF se asocia con náuseas, dispepsia y dolor abdominal. Al igual que la azatioprina, puede causar hepatotoxicidad. El MMF también puede ocasionar leucopenia, trombocitopenia y anemia. El MMF se asocia con una mayor incidencia de infecciones. Éste sólo rara vez se asocia con malignidad.

RITUXIMAB

1. **Mecanismo de acción:** el rituximab es un agente biológico de anticuerpos monoclonales quiméricos que se dirige a los linfocitos B CD20 (véase capítulo 55). El agotamiento de estas células tiene lugar a través de la mediación celular y una citotoxicidad dependiente del complemento y la estimulación de la apoptosis celular. La disminución de los linfocitos B atenúa la inflamación al reducir la presentación de antígenos a los linfocitos T e inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias. El rituximab agota con rapidez las células B periféricas, aunque este agotamiento no se correlaciona con la eficacia ni con la toxicidad.
2. **Farmacocinética:** el rituximab se administra en dos infusiones intravenosas de 1 000 mg, separadas por 2 semanas. Esto se puede repetir cada 6-9 meses, según sea necesario. Los cursos repetidos siguen siendo efectivos. El pretratamiento con paracetamol, un antihistamínico y glucocorticoides intravenosos (por lo regular 100 mg de metilprednisolona) administrados 30 minutos antes de la infusión disminuye la incidencia y la gravedad de las reacciones de la misma.
3. **Indicaciones:** el rituximab está indicado para el tratamiento de la RA de moderada a gravemente activa en combinación con el metotrexato en pacientes con una respuesta inadecuada a uno o más antagonistas de TNF-α. El rituximab en combinación con glucocorticoides también está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener) y poliangeítis microscópica y también se usa en otras formas de vasculitis (consúltese capítulo 54 para su uso en linfomas y leucemias).
4. **Efectos adversos:** alrededor de 30% de los pacientes desarrollan sarpullido con el primer tratamiento de 1 000 mg; esta incidencia disminuye alrededor de 10% con la segunda infusión y progresivamente con cada ciclo de terapia a partir de entonces. Estas erupciones por lo general no requieren la interrupción de la terapia, aunque una reacción urticarial o anafilactoide imposibilita el tratamiento adicional. Las inmunoglobulinas (en particular IgG e IgM) pueden reducirse con ciclos repetidos de terapia y ocurrir infecciones, aunque no parecen estar directamente asociadas con la disminución de las inmunoglobulinas. Se ha informado, hasta 1 año después de la última dosis de rituximab, infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves, y a veces fatales, y los pacientes con infecciones severas y activas no deben recibir el rituximab. Este fármaco se asocia con la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*), que requiere un control antes y varios meses después del inicio del tratamiento. El rituximab *no* se ha asociado con la activación de la tuberculosis ni con la aparición de linfomas u otros tumores (véase capítulo 55). Se han notificado reacciones mucocutáneas fatales en pacientes que reciben rituximab. Pueden aparecer diferentes citopenias, que requieren un control completo de las células sanguíneas cada 2-4 meses en pacientes con RA. Otros efectos adversos, como los eventos cardiovasculares, son raros.

SULFASALAZINA

1. **Mecanismo de acción:** la sulfasalazina, una csDMARD, se metaboliza a sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. La sulfapiridina es probablemente la fracción activa cuando se trata la RA (a diferencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, véase capítulo 62). Algunas autoridades creen que el compuesto original, la sulfasalazina, también tiene un efecto. La supresión de las respuestas de células T a la concanavalina y la inhibición de la proliferación de células B *in vitro* están documentadas. *In vitro*, la sulfasalazina o sus metabolitos inhiben la liberación de citocinas inflamatorias producidas por monocitos o macrófagos, por ejemplo, IL-1, -6 y -12, y TNF-α.
2. **Farmacocinética:** sólo se absorbe 10-20% de la sulfasalazina administrada por vía oral, aunque una fracción se somete a recircu-

lación enterohepática hacia el intestino, donde las bacterias intestinales la reducen para liberar la sulfapiridina y el ácido 5-aminosalicílico (véase figura 62-8). La sulfapiridina se absorbe bien mientras que el ácido 5-aminosalicílico permanece sin absorber. Parte de la sulfasalazina se excreta inalterada en la orina, mientras que la sulfapiridina se depone después de la acetilación hepática y la hidroxilación. La semivida de la sulfasalazina es de 6 a 17 horas.

3. **Indicaciones:** la sulfasalazina es efectiva en la RA y reduce la progresión radiológica de la enfermedad. También se ha utilizado en la artritis crónica juvenil, PsA, enfermedad inflamatoria intestinal, AS y uveítis asociada a espondiloartropatía. El régimen habitual es de 2-3 g/d.
4. **Efectos adversos:** alrededor de 30% de los pacientes que usan sulfasalazina suspenden el medicamento debido a la toxicidad. Los efectos adversos comunes incluyen náuseas, vómitos, dolor de cabeza y erupción cutánea. La anemia hemolítica y la metahemoglobinemia también ocurren, pero rara vez. La neutropenia acontece en 1-5% de los pacientes, mientras que la trombocitopenia es muy rara. En ocasiones se observa toxicidad pulmonar y DNA bicatenario positivo (dsDNA), pero el *lupus* inducido por fármacos es poco frecuente. La infertilidad reversible ocurre en los hombres, pero la sulfasalazina no afecta la fertilidad en las mujeres. El medicamento no parece ser teratogénico.

TOCILIZUMAB

1. **Mecanismo de acción:** el tocilizumab, un anticuerpo humanizado biológico más reciente, se une a receptores de la IL-6 solubles y unidos a la membrana, e inhibe la señalización mediada por la IL-6 a través de estos receptores. La IL-6 es una citocina proinflamatoria producida por diferentes tipos de células, incluidas células T, B, monocitos, fibroblastos y células sinoviales y endoteliales. La IL-6 está involucrada en una variedad de procesos fisiológicos como la activación de células T, la síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda y la estimulación de los procesos inflamatorios implicados en enfermedades como la RA y la esclerosis sistémica (SSc). En un estudio de superioridad de fase 4, la monoterapia con tocilizumab fue superior a la monoterapia con adalimumab para la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en pacientes con respuesta incompleta a MTX.
2. **Farmacocinética:** la semivida del tocilizumab depende de la dosis, aproximadamente 11 días para la dosis de 4 mg/kg y 13 días para la dosis de 8 mg/kg. La IL-6 puede suprimir varias isoenzimas CYP450; por tanto, la inhibición de la IL-6 puede restablecer las actividades de CYP450 a niveles más altos. Esto puede ser clínicamente relevante para medicamentos que son sustratos de CYP450 y tienen una ventana terapéutica estrecha (p. ej., la ciclosporina o la warfarina), y puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos. El tocilizumab puede usarse en combinación con DMARD no biológicos o como monoterapia. En Estados Unidos, la dosis inicial recomendada para la RA es de 4 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas, seguido de un aumento de 8 mg/kg (no superior a 800 mg/infusión) dependiendo de la respuesta clínica. En Europa, la dosis inicial del fármaco es 8 mg/kg hasta 800 mg. La dosificación del tocilizumab en SJIA o PJIA sigue un algoritmo que toma en cuenta el peso corporal. Además, se recomiendan modificaciones de la dosis en función de ciertos cambios de laboratorio, como las enzimas hepáticas elevadas, la neutropenia y la trombocitopenia.
3. **Indicaciones:** el tocilizumab es un bDMARD indicado para pacientes adultos con RA moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más DMARD. También está indicado en pacientes mayores de 2 años con SJIA o PJIA activas. Un estudio reciente mostró que es un poco más efectivo que el adalimumab. Hay una investigación en curso de fase 3 para probar su uso en SSc.
4. **Efectos adversos:** se han producido infecciones graves, como tuberculosis, hongos, virus y otras infecciones oportunistas. La detección de tuberculosis debe realizarse antes de comenzar con el tocilizumab. Las reacciones adversas más comunes son infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, hipertensión y enzimas hepáticas elevadas.

   La neutropenia y la reducción en los recuentos de plaquetas ocurren ocasionalmente, y los lípidos (p. ej., colesterol, triglicéridos, LDL y HDL) deben ser monitoreados. Se ha informado perforación GI cuando se usa el tocilizumab en pacientes con diverticulitis y en aquellos que usan corticosteroides, aunque no está claro que este efecto adverso sea más común que con los agentes bloqueadores de TNF-α. Los trastornos desmielinizantes, incluida la esclerosis múltiple, rara vez se asocian con el uso del medicamento. Menos de 1% de los pacientes que toman el fármaco desarrollan reacción anafiláctica. Los anticuerpos antitocilizumab se desarrollan en 2% de los pacientes, y éstos pueden asociarse con reacciones de hipersensibilidad que requieren interrupción.

AGENTES DE BLOQUEO DE TNF-α

Las citoquinas desempeñan un papel central en la respuesta inmune (véase capítulo 55) y en la RA. Aunque se expresa una amplia gama de citocinas en las articulaciones de los pacientes con AR, el TNF-α parece ser particularmente importante en el proceso inflamatorio.

El TNF-α afecta la función celular a través de la activación de receptores de TNF específicos unidos a la membrana ($TNFR_1$, $TNFR_2$). Se han aprobado cinco bDMARD "heredados" que interfieren con el TNF-α para el tratamiento de la RA y otras enfermedades reumáticas (figura 36-4). Los productos biológicos biosimilares (bsDMARD) con costos más bajos están disponibles en algunos países y se están probando en otros. Hasta ahora, la eficacia, toxicidad e inmunogenicidad de los biosimilares son equivalentes a los compuestos heredados. Estos medicamentos tienen muchos efectos adversos en común (véase más abajo).

Adalimumab

1. **Mecanismo de acción:** el adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 anti-TNF completamente humano. Este compuesto se complejiza con el TNF-α soluble y evita su interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75. Esto da como resultado la disminución de la función de los macrófagos y las células T.
2. **Farmacocinética:** el adalimumab se administra por vía subcutánea y tiene una semivida de 10-20 días. Su eliminación disminuye en más de 40% en presencia del metotrexato, y la formación de anticuerpos anti-monoclonales humanos disminuye cuando se administra este fármaco al mismo tiempo. La dosis habitual en la RA es de 40 mg cada dos semanas, pero la dosificación se aumenta con frecuencia a 40 mg por semana. En la psoriasis, se administran 80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1, y luego 40 mg cada dos semanas a partir de entonces.

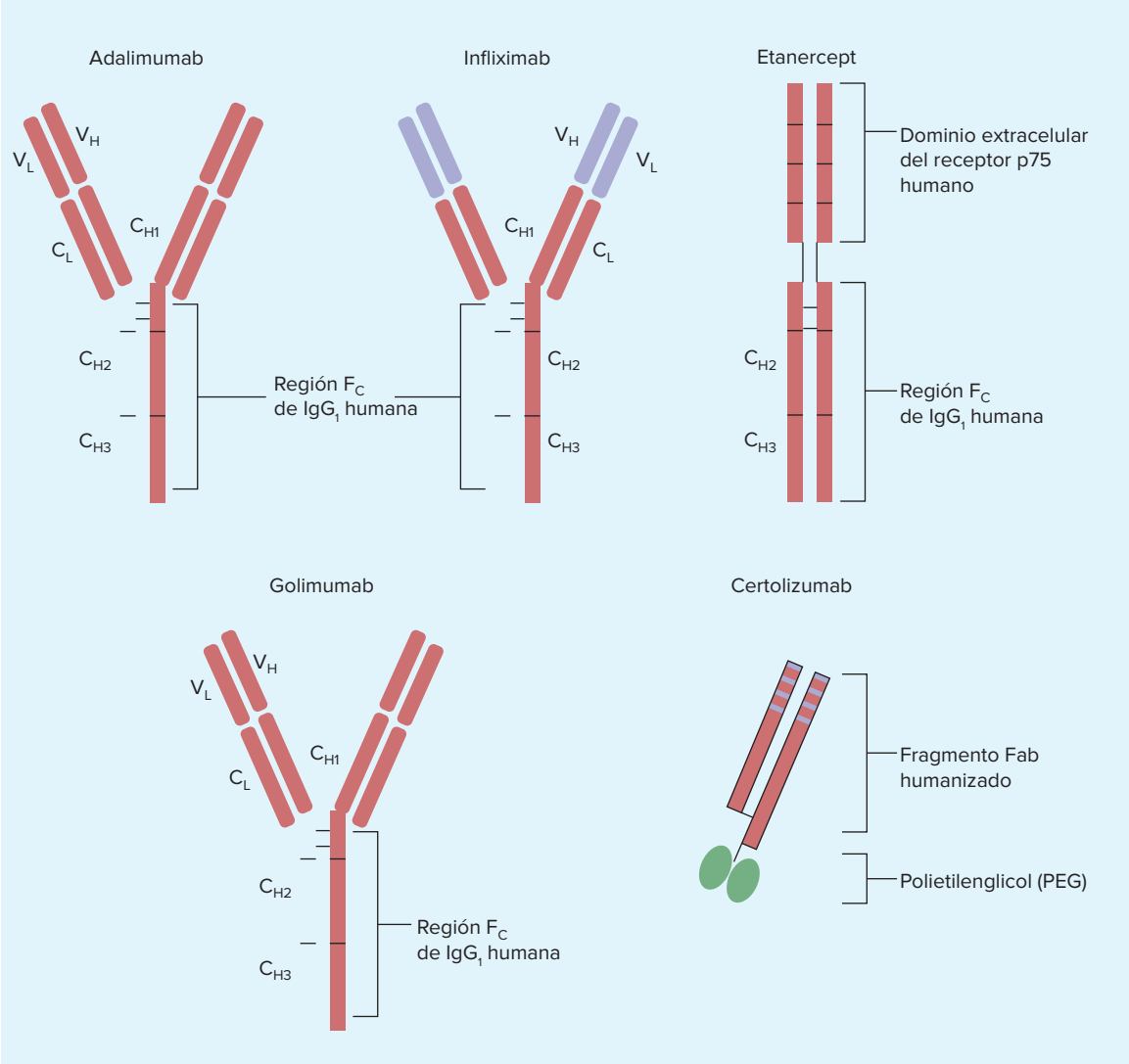


FIGURA 36-4 Estructuras de los antagonistas del TNF-α utilizados en la artritis reumatoide. C_H (*constant heavy chain*): cadena pesada constante; C_L (*constant light chain*): cadena ligera constante; F_c (*complex immunoglobulin región*): región de inmunoglobulina compleja; V_H (*variable heavy chain*): cadena pesada variable; V_L, (*variable light chain*): cadena ligera variable. Regiones rojas, derivadas de humanos; regiones azules, derivados del ratón; regiones verdes, polietilenglicol (PEG, *polyethylene glycol*).

La dosis inicial en la enfermedad inflamatoria intestinal es mayor; los pacientes reciben 160 mg en la semana 0 y 80 mg 2 semanas más tarde, seguidos de una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Aquellos con colitis ulcerosa deben continuar el tratamiento de mantenimiento más allá de las 8 semanas si muestran evidencia de remisión en ese momento. La dosis del adalimumab depende del peso corporal en pacientes con JIA: 20 mg cada dos semanas para los que pesan 15-30 kg, y 40 mg cada dos semanas en quienes pesan 30 kg o más.

3. **Indicaciones:** el compuesto está aprobado para RA, AS, PsA, JIA, psoriasis en placas, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Éste disminuye la tasa de formación de nuevas erosiones. Es efectivo tanto en monoterapia como en combinación con el metotrexato y otros csDMARD no biológicos. Basado sólo en informes y series de casos, también se ha encontrado que el adalimumab es efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis y, en particular, la uveítis no infecciosa.

Certolizumab

1. **Mecanismo de acción:** el certolizumab es un fragmento Fab de anticuerpo humanizado recombinante conjugado con un polietilenglicol (PEG) con especificidad para TNF-α humano. El certolizumab neutraliza el TNF-α unida a la membrana y soluble de una manera dependiente de la dosis. Además, el medicamento no contiene una región F_c, que se encuentra en un anticuerpo completo, y no fija el complemento ni causa la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos *in vitro*.
2. **Farmacocinética:** el certolizumab se administra por vía subcutánea y tiene una vida media de 14 días. El metotrexato disminuye la aparición de anticuerpos anticertolizumab. La dosis habitual para la RA es de 400 mg en un inicio y en las semanas 2 y 4, seguida de 200 mg cada dos semanas, o 400 mg cada 4 semanas.

3. **Indicaciones:** el certolizumab está indicado para el tratamiento de adultos con RA de moderada a severamente activa. Se puede usar como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos. Además, el fármaco está aprobado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn, PsA y AS activos. El ensayo con certolizumab de cabeza a cabeza con TNFi, Exxelerate (NCT01500278), fue multicéntrico, a simple ciego, aleatorizado, de 24 meses, en grupos paralelos de pacientes con la RA de moderada a grave con respuesta incompleta a MTX, comparando el adalimumab + MTX con el certolizumab + MTX. Las respuestas de ACR20 a los 3 meses y el logro de una baja actividad de la enfermedad a los 2 años fueron numéricamente comparables para ambos protocolos. Aunque supuestamente es una prueba de 24 meses, los pacientes pueden cambiar de un régimen a otro a los 3 meses, lo que confunde la comparabilidad más allá de ese marco de tiempo. No es de extrañar que, dada esta confusión, el objetivo principal de la superioridad del certolizumab + MTX no se cumplió. Los pacientes fueron intercambiados sin depuración, por lo que se espera que los niveles de TNF en sangre como grupo sean muy altos durante el intercambio. Curiosamente, no se produjeron eventos infecciosos graves durante este periodo.

Etanercept

1. **Mecanismo de acción:** el etanercept es una proteína de fusión recombinante que consta de dos restos de receptor p75 de TNF soluble unidos a la porción F_c de IgG_1 humana (figura 36-4); se une a las moléculas de TNF-α y también inhibe la linfotoxina α.
2. **Farmacocinética:** el etanercept se administra por vía subcutánea en forma de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg semanalmente. En la psoriasis, se disponen 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas y luego se siguen 50 mg semanalmente. El fármaco se absorbe lentamente, con una concentración máxima de 72 horas después de la administración del fármaco. El etanercept tiene una semivida de eliminación en suero de 4.5 días. Un estudio reciente demostró una reducción de la progresión radiográfica con el uso de 50 mg de este medicamento semanalmente.
3. **Indicaciones:** el etanercept está aprobado para el tratamiento de la RA, artritis crónica juvenil, psoriasis, PsA y AS. Se puede usar como monoterapia, aunque más de 70% de los pacientes que lo toman también usan el metotrexato. El etanercept disminuye la tasa de formación de nuevas erosiones con respecto al metotrexato solo. También se está utilizando en otros síndromes reumáticos como la esclerodermia, la granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener), la arteritis de células gigantes, la enfermedad de Behçet, la uveítis y la sarcoidosis. Sin embargo, un estudio comparativo del ustekinumab (un bloqueador de IL-12 e IL-23) y etanercept concluyó que el primero, en una dosis de 45 o 90 mg, fue superior al etanercept de dosis alta (50 mg dos veces a la semana) durante un periodo de 12 semanas en pacientes con psoriasis.

Golimumab

1. **Mecanismo de acción:** el golimumab es un anticuerpo monoclonal humano con una alta afinidad por el TNF-α soluble y unido a la membrana. Este fármaco neutraliza eficazmente los efectos inflamatorios producidos por TNF-α observados en enfermedades como la RA.
2. **Farmacocinética:** el golimumab se administra por vía subcutánea y tiene una semivida de aproximadamente 14 días. El uso concomitante con metotrexato aumenta los niveles séricos del golimumab y disminuye los anticuerpos antigolimumab. La dosis recomendada para el tratamiento de RA, PsA y AS es de 50 mg administrados cada 4 semanas. Una dosis más alta del mismo se usa para el tratamiento de la colitis ulcerosa de la siguiente manera: 200 mg inicialmente en la semana 0 seguida de 100 mg en la semana 2 y cada 4 semanas a partir de entonces.
3. **Indicaciones:** el golimumab con el metotrexato está indicado para el tratamiento de la RA activa de moderada a grave en pacientes adultos. También está indicado para el tratamiento de PsA, AS y la colitis ulcerativa moderada a grave.

Infliximab

1. **Mecanismo de acción:** el infliximab (figura 36-4) es un anticuerpo monoclonal IgG_1 quimérico (25% de ratón, 75% humano) que se une con alta afinidad al TNF-α soluble y posiblemente unido a la membrana. Su mecanismo de acción probablemente sea el mismo que el del adalimumab.
2. **Farmacocinética:** el infliximab se administra en perfusión intravenosa con "inducción" a las 0, 2 y 6 semanas y mantenimiento cada 8 semanas a partir de entonces. La dosis es de 3-10 mg/kg, y la dosis habitual de 3-5 mg/kg cada 8 semanas. Existe una relación entre la concentración y el efecto del suero, aunque las autorizaciones individuales varían de manera notable. La semivida terminal es de 9-12 días sin acumulación después de la dosificación repetida en el intervalo recomendado de 8 semanas. Después de la terapia intermitente, el infliximab provoca anticuerpos humanos antiquiméricos en hasta 62% de los pacientes. La terapia concurrente con el metotrexato disminuye marcadamente la prevalencia de anticuerpos antiquiméricos humanos.
3. **Indicaciones:** el infliximab está aprobado para su uso en RA, AS, PsA, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria pediátrica intestinal y psoriasis. Se usa de manera no indicada en otras enfermedades, incluida la granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener), la arteritis de células gigantes, la enfermedad de Behçet, la uveítis y la sarcoidosis. En la RA, el infliximab más el metotrexato disminuye la tasa de formación de nuevas erosiones. Aunque se recomienda su uso conjunto, se pueden emplear otros cDDARD no biológicos, incluidos los antimaláricos, la azatioprina, la leflunomida y la ciclosporina, como terapia de fondo para este medicamento. El infliximab también se aplica como monoterapia.

Efectos adversos de los agentes de bloqueo de TNF-α

Los agentes bloqueadores de TNF-α tienen múltiples efectos adversos en común. El riesgo de infecciones bacterianas y de infección dependiente de macrófagos (incluyendo tuberculosis, hongos y otras infecciones oportunistas) aumenta, aunque sigue siendo muy bajo. La activación de la tuberculosis latente es menor con el etanercept que con otros agentes bloqueadores de TNF-α. Sin embargo, todos los pacientes deben someterse a exámenes de detección de tuberculosis latente o activa antes de comenzar con los agentes bloqueadores de TNF-α. El uso de estos agentes también se asocia con un mayor riesgo de reactivación de HBV; la revisión del VHB es importante antes de comenzar el tratamiento.

Los agentes bloqueadores de TNF-α aumentan el riesgo de cánceres de piel —incluido el melanoma— los cuales requieren un examen periódico de la piel, en especial en pacientes de alto riesgo.

Por otro lado, no hay pruebas claras de un aumento del riesgo de neoplasias malignas sólidas o linfomas con estos agentes y su incidencia puede no ser diferente en comparación con otros bDMARD o la propia RA activa.

Se ha documentado una baja incidencia de anticuerpos dsDNA recién formados y anticuerpos antinucleares (ANAs, *antinuclear antibodies*) cuando se usan agentes bloqueadores de TNF-α, pero el *lupus* clínico es extremadamente raro y la presencia de anticuerpos ANA y dsDNA *per se* no contraindica el uso de los mencionados agentes. En pacientes con insuficiencia cardiaca (HF, *heart failure*) límite o manifiesta, los agentes bloqueadores de TNF-α pueden exacerbar la insuficiencia cardiaca. De igual modo, inducir al sistema inmune a desarrollar anticuerpos antifármacos en aproximadamente 17% de los casos. Estos anticuerpos pueden interferir con la eficacia del fármaco y correlacionarse con reacciones en el sitio de infusión. Las reacciones en el sitio de inyección ocurren en 20-40% de los pacientes, aunque muy pocas veces provocan la interrupción del tratamiento. Se han reportado casos de alopecia areata, hipertricosis y liquen plano erosivo. Los pseudolinfomas cutáneos en raras ocasiones se informan con los agentes bloqueadores de TNF-α, en especial el infliximab. Los mismos pueden aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinales y perforación del intestino grueso, incluyendo perforación diverticular y apendicular.

La neumonía intersticial inespecífica, la psoriasis y el síndrome de sarcoidosis se encuentran entre las toxicidades poco frecuentes relacionadas con estos agentes. También se han informado casos raros de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. El fármaco precipitante debe suspenderse en tales casos.

USTEKINUMAB

1. **Mecanismo de acción:** el ustekinumab es un antagonista de IL-12 e IL-23. Éste es un anticuerpo monoclonal IgG completamente humano para la subunidad de proteína p40, que es parte de IL-12 e IL-23. Estas dos citocinas son importantes contribuyentes de la inflamación crónica en las placas de psoriasis, PsA y la enfermedad de Crohn. El ustekinumab evita la unión de la subunidad p40 tanto de IL-12 como de IL-23 al receptor b1 de IL-12 que se encuentra en la superficie de las células T CD4 y NK. Esta interrupción interfiere con la transducción de señales de IL-12 e IL-23 y suprime la formación de células T_H1 y T_H17 proinflamatorias.
2. **Farmacocinética:** el ustekinumab está disponible como una inyección SC de 45 y 90 mg para PsA y la psoriasis en placas. Su biodisponibilidad es de 57% después de la inyección SC; el tiempo hasta la concentración plasmática máxima es de 7-13.5 días y la semivida de eliminación es de 10-126 días. Para adultos con PsA, una dosis de carga a las 0 y 4 semanas es seguida por dosis de mantenimiento una vez cada 12 semanas. La infusión IV como una dosis de 130 mg está disponible para la enfermedad de Crohn.
3. **Indicaciones:** el ustekinumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con PsA. Éste se puede emplear como monoterapia o en combinación con el metotrexato. Otras indicaciones incluyen la psoriasis en placas y la enfermedad de Crohn.
4. **Efectos adversos:** el efecto secundario más común es la infección del tracto respiratorio superior, pero se han notificado casos poco comunes de infección grave, neoplasia maligna y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. El ustekinumab debe suspenderse al menos 15 semanas antes de que se administren las vacunas vivas y se puede reanudar al menos 2 semanas después.

SECUKINUMAB

1. **Mecanismo de acción:** el secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une selectivamente a la citocina IL-17A, inhibiendo su interacción con el receptor IL-17A. El IL-17A está involucrado en respuestas inflamatorias e inmunes normales. Se encuentran concentraciones elevadas de IL-17A en placas psoriásicas y PsA.
2. **Farmacocinética:** el secukinumab está disponible como inyección SC o polvo liofilizado para inyección. Su concentración plasmática máxima es de 13.7 mcg/mL (dosis de 150 mg) y 27.3 mcg/mL (dosis de 300 mg); la semivida de eliminación es 22-31 días.
3. **Indicaciones y dosificación:** el secukinumab está indicado para la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia. La dosis inicial de carga es 300 mg SC en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguida de mantenimiento mensual (300 mg SC o 150 mg SC mensualmente). Para adultos con PsA activa y psoriasis en placas de moderada a grave, se siguen las mismas recomendaciones. Para aquellos con artritis psoriásica y AS, administre con o sin una dosis de carga por inyección SC; se recomienda 150 mg SC cada 4 semanas con o sin MTX.
4. **Efectos adversos:** como con cualquiera de estos productos biológicos, la infección es un efecto secundario común (28.7%). La nasofaringitis ocurre en aproximadamente 12%. El estado de TB debe evaluarse antes de la terapia. El secukinumab puede exacerbar la enfermedad de Crohn.

TOFACITINIB

1. **Mecanismo de acción:** el tofacitinib es una pequeña molécula sintética blanco (tsDMARD) que inhibe selectivamente a todos los miembros de la familia de la cinasa de Janus (JAK, véase capítulo 2) en diversos grados. En dosis terapéuticas, el tofacitinib ejerce su efecto principalmente inhibiendo JAK3, y en menor medida JAK1, interrumpiendo así la vía de señalización JAK-STAT. Esta vía realiza un papel importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, incluida la RA. El complejo JAK3/JAK1 es responsable de la transducción de señales del receptor de cadena γ común (IL-2RG) para IL-2, -4, -7, -9, -15 y -21, que posteriormente influye en la transcripción de varios genes que son cruciales para la diferenciación, proliferación y función de las células NK y los linfocitos T y B. Además, JAK1 (en combinación con otros JAK) controla la transducción de señal desde IL-6 y receptores de interferón. Los pacientes con la RA que reciben tofacitinib reducen con rapidez la proteína C reactiva.

Farmacocinética: la dosis recomendada del tofacitinib en el tratamiento de la RA es de 5 mg dos veces al día; hay una clara tendencia al aumento de la respuesta (e incremento de la toxicidad) en el doble de esta dosis. En 2016, la FDA aprobó tabletas de 11 mg de tofacitinib citrato de liberación prolongada (XR) para el tratamiento de una vez al día. El tofacitinib tiene una biodisponibilidad oral absoluta de 74%, las comidas con alto contenido de grasa no afectan el AUC, y la semivida de eliminación es de alrededor de 3 horas. El metabolismo (de 70%) ocurre en el hí-

gado, sobre todo por CYP3A4 y en menor medida por CYP2C19. El restante 30% se excreta sin cambios en los riñones. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima CYP y aquellos con insuficiencia hepática o renal moderada requieren una reducción de la dosis de 5 mg una vez al día. No debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática grave.

2. **Indicaciones:** el tofacitinib fue desarrollado en un inicio para prevenir el rechazo del aloinjerto de órgano sólido. También se ha probado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartritis, psoriasis y ojos secos. Hasta la fecha, el fármaco está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que son intolerantes al metotrexato o en los que éste no ha funcionado. No está aprobado en Europa para esta indicación. Se puede usar como monoterapia o en combinación con otros csDMARD, incluido el metotrexato. Los estudios en curso están evaluando su papel en otras enfermedades reumáticas como la PsA, la psoriasis y la JIA.
3. **Efectos adversos:** el tofacitinib aumenta levemente el riesgo de infección y, hasta el momento, no se ha utilizado con inmunosupresores potentes (p. ej., la azatioprina, la ciclosporina) o bDMARD biológicos porque se teme la inmunosupresión aditiva, aunque no se ha probado en combinaciones. La infección del tracto respiratorio superior y en el tracto urinario representan las infecciones más comunes. También se informan infecciones más graves, que incluyen neumonía, celulitis, candidiasis esofágica y otras infecciones oportunistas. Todos los pacientes deben someterse a exámenes de detección de tuberculosis latente o activa antes del inicio del tratamiento. Se han notificado casos de linfoma y otras enfermedades malignas, como cáncer de pulmón y cáncer de mama, en pacientes que toman el tofacitinib, aunque algunos estudios discuten el posible uso de inhibidores de JAK para tratar ciertos linfomas. Los aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) y colesterol total se han encontrado en pacientes que reciben el tofacitinib, a menudo comenzando aproximadamente 6 semanas después de iniciar el tratamiento; por tanto, los niveles de lípidos deben ser monitoreados. Aunque el tofacitinib causa un aumento dependiente de la dosis en las células B CD19 y T CD4 más una reducción en las células NK CD16/CD56, la importancia clínica de estos cambios sigue sin estar clara. Se produce neutropenia y anemia relacionadas con el fármaco, que requieren la interrupción del mismo. La cefalea, la diarrea, la elevación de las enzimas hepáticas y la perforación gastrointestinal se encuentran entre los otros efectos informados del tofacitinib.

INHIBIDORES DE INTERLEUKIN-1

La IL-1α desempeña un papel importante en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluida la RA. La IL-1α, IL-1β y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RA) son otros miembros de la familia IL-1. Los tres se unen a los receptores de IL-1 de la misma manera. Sin embargo, la IL-1RA no inicia la ruta de señalización intracelular y por tanto actúa como un inhibidor competitivo de la IL-1α e IL-1β proinflamatorias.

Anakinra

1. **Mecanismo de acción:** la anakinra es el fármaco más antiguo de esta familia, pero ahora se usa raramente para la RA.
2. **Farmacocinética:** la anakinra se administra por vía subcutánea y alcanza una concentración plasmática máxima después de 3-7 horas. La biodisponibilidad absoluta de la anakinra es de 95% y tiene una semivida terminal de 4 a 6 horas. La dosis recomendada en el tratamiento de la RA es de 100 mg al día. La dosis de anakinra depende del peso corporal en el tratamiento del síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndrome*), comenzando con 1-2 mg/kg por día hasta un máximo de 8 mg/kg por día. Se recomienda reducir la frecuencia de administración de la anakinra cada dos días en pacientes con insuficiencia renal.
3. **Indicaciones:** la anakinra está aprobada para el tratamiento de la RA activa de moderada a grave en pacientes adultos, pero rara vez se utiliza para esta indicación. Sin embargo, éste es el fármaco de elección para CAPS, en particular el subtipo de enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*). La anakinra es eficaz en la gota (véase a continuación) y se usa para otras enfermedades, incluida la enfermedad de Behçet y la JIA de inicio en la edad adulta. Su uso para la arteritis de células gigantes es controvertido.

Canakinumab

1. **Mecanismo de acción:** el canakinumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1/κ humano contra la IL-1β. Éste forma un complejo con la IL-1β, lo que impide su unión a los receptores de la IL-1.
2. **Farmacocinética:** el canakinumab se administra por inyección subcutánea. Las concentraciones séricas alcanzan su pico 7 días después de una única inyección subcutánea. El medicamento tiene una biodisponibilidad absoluta de 66% y una semivida terminal de 26 días. La dosis recomendada para pacientes con SJIA que pesan más de 7.5 kg es de 4 mg/kg cada 4 semanas. Hay un algoritmo de ajuste de peso para tratar CAPS.
3. **Indicaciones:** el canakinumab está indicado para la SJIA activa en niños de 2 años o más. Como se señaló, también se emplea para tratar CAPS, particularmente el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío y los subtipos de síndrome de Muckle-Wells para adultos y niños de 4 años o mayores. El canakinumab también se usa para tratar la gota (véase a continuación).

Rilonacept

1. **Mecanismo de acción:** el rilonacept es el dominio de unión al ligando del receptor de la IL-1. Éste se une principalmente a la IL-1β y con menor afinidad a las IL-1α e IL-1RA. El rilonacept neutraliza al IL-1β y evita su unión a los receptores de la IL-1.
2. **Farmacocinética:** la dosis subcutánea del rilonacept para CAPS depende de la edad. En pacientes de 12-17 años de edad, 4.4 mg/kg (máximo de 320 mg) es la dosis de carga, con una dosis de mantenimiento de 2.2 mg/kg (máximo de 160 mg) semanalmente. Los mayores de 18 años reciben 320 mg como dosis de carga y 160 mg cada semana a partir de entonces. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza después de 6 semanas.
3. **Indicaciones:** el rilonacept está aprobado para tratar los subtipos CAPS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío y síndrome de Muckle-Wells en pacientes de 12 años o más. El fármaco también se usa para tratar la gota (véase a continuación).

Efectos adversos de los inhibidores de la interleucina-1

Los efectos adversos más comunes son las reacciones en el lugar de la inyección (hasta 40%) y las infecciones del tracto respiratorio superior. En raras ocasiones se presentan infecciones graves en pacientes que reciben inhibidores de la IL-1. Se han informado casos de cefalea, dolor abdominal, náuseas, diarrea, artralgia y enfermedades similares a la gripe, así como reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que toman inhibidores de la IL-1 pueden experimentar neutropenia transitoria, que requiere un control regular de los recuentos de neutrófilos.

BELIMUMAB

El belimumab es un anticuerpo que inhibe específicamente el estimulador de linfocitos B (BLyS). Éste se administra como una infusión intravenosa. La dosis recomendada es de 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4, y cada 4 semanas a partir de entonces. El belimumab tiene una semivida de distribución de 1.75 días y una semivida terminal de 19.4 días.

El belimumab está aprobado sólo para el tratamiento de pacientes adultos con SLE activo y seropositivo que reciben tratamiento estándar. El medicamento fue aprobado después de una serie prolongada de ensayos clínicos, y su lugar en el arsenal de SLE no está claro. El mismo no debe usarse en pacientes con manifestaciones renales o neurológicas activas de SLE, ya que no existen datos para estas afecciones. Además, la eficacia del belimumab no se ha probado en combinación con otros bDMARD o con la ciclofosfamida.

Los efectos adversos más comunes del fármaco son náuseas, diarrea e infección del tracto respiratorio. Al igual que con otros bDMARD, existe un ligero aumento en el riesgo de infección, incluidas las graves. Se han notificado casos de depresión y suicidio en pacientes que recibieron belimumab, aunque éstos pueden haber tenido un SLE neurológico, lo que confundió la relación causal. Las reacciones a la infusión, incluida la anafilaxia, se encuentran entre otros de los efectos adversos. Un porcentaje muy pequeño de pacientes desarrolla anticuerpos contra el medicamento; su significado clínico no está claro.

TERAPIA COMBINADA CON DMARD

En una encuesta de 1998, aproximadamente la mitad de los reumatólogos de América del Norte trataban la RA moderadamente agresiva con terapia de combinación, y el uso de conjugaciones de fármacos es probablemente mucho mayor ahora. Las mixturas de DMARD se pueden diseñar racionalmente sobre la base de mecanismos de acción complementarios, la farmacocinética y toxicidades no solapantes.

Cuando se agrega a la terapia de fondo con el metotrexato, la ciclosporina, la cloroquina, la hidroxicloroquina, la leflunomida, el infliximab, el adalimumab, el rituximab y el etanercept han demostrado una eficacia mejorada. La terapia triple con el metotrexato, la sulfasalazina y la hidroxicloroquina parece ser tan efectiva como la del etanercept y el metotrexato. Por el contrario, la azatioprina o la sulfasalazina más el metotrexato no da como resultado un beneficio terapéutico adicional. Otras combinaciones se han usado ocasionalmente.

Si bien podría anticiparse que la terapia de combinación podría resultar en más toxicidad, a menudo éste no es el caso. Esta terapia para los pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia es ahora la norma en el tratamiento de la RA.

MEDICAMENTOS GLUCOCORTICOIDES

La farmacología general de los corticosteroides, incluidos el mecanismo de acción, la farmacocinética y otras aplicaciones, se analizan en el capítulo 39.

Indicaciones

Los corticosteroides se han utilizado en 60-70% de los pacientes con la RA. Sus efectos son rápidos y dramáticos, y son capaces de frenar la aparición de nuevas erosiones óseas. Los corticosteroides pueden administrarse para ciertas manifestaciones extraarticulares graves de la RA, como la pericarditis o la afectación ocular o durante periodos de exacerbación. Cuando se requiere la prednisona para el tratamiento a largo plazo, la dosis no debe superar los 7.5 mg diarios, y conviene alentar la reducción gradual de la dosis. La terapia con corticosteroides de día alterno por lo regular no tiene éxito en la RA.

Otras enfermedades reumáticas en las que los potentes efectos antiinflamatorios de los corticosteroides pueden ser útiles incluyen vasculitis, SLE, granulomatosis de Wegener, PA, arteritis de células gigantes, sarcoidosis y gota. Los corticosteroides intraarticulares son a menudo útiles para aliviar los síntomas dolorosos y, cuando tienen éxito, son preferibles a aumentar la dosificación de la medicación sistémica.

Algunos de los síntomas de la RA, en especial la rigidez matutina y el dolor articular, siguen un ritmo circadiano, tal vez debido a un aumento de las citocinas proinflamatorias a primera hora de la mañana. Un ensayo reciente usa la **prednisona de liberación retardada** para el tratamiento de la rigidez y el dolor en la RA en la mañana temprano. La tableta contiene una capa externa inactiva y un núcleo del fármaco activo. La capa externa se disuelve durante las 4-6 horas siguientes, liberando la prednisona. Tomar el medicamento a las 9-10 p.m. trae como resultado un pequeño pulso de prednisona a las 2-4 a.m., disminuyendo las citocinas inflamatorias circadianas. En dosis bajas de 3-5 mg del medicamento, el eje suprarrenal-hipofisario no parece verse afectado.

Efectos adversos

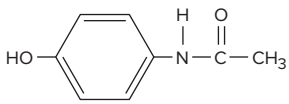
El uso prolongado de corticosteroides produce efectos tóxicos graves e incapacitantes como se describe en el capítulo 39. Muchos de estos efectos adversos ocurren en dosis inferiores a 7.5 mg equivalentes de la prednisona diariamente y muchos expertos creen que incluso 3-5 mg/d pueden causar estos efectos en individuos susceptibles cuando esta clase de medicamentos se usa durante periodos prolongados.

■ OTROS ANALGÉSICOS

El acetaminofeno es uno de los medicamentos más importantes utilizados en el tratamiento del dolor de leve a moderado cuando no es necesario un efecto antiinflamatorio. La fenacetina, un profármaco que se metaboliza a paracetamol, es más tóxico y no debe usarse.

ACETAMINOFENO

El paracetamol es el metabolito activo de la fenacetina y es responsable de su efecto analgésico. Éste es un inhibidor débil de las COX-1 y COX-2 en tejidos periféricos y no posee efectos antiinflamatorios significativos.



1. **Farmacocinética:** el paracetamol se administra por vía oral. Las concentraciones máximas en sangre por lo general se alcanzan en 30-60 minutos. El fármaco se une escasamente a las proteínas plasmáticas y se metaboliza de manera parcial por las enzimas microsómicas hepáticas al sulfato inactivo y al glucurónido (véase figura 4-5). Menos de 5% se excreta sin cambios. En grandes dosis, un metabolito menor pero altamente reactivo (*N*-acetil-*p*-benzoquinona) es importante porque es tóxico para el hígado y el riñón (véase capítulo 4). La semivida del paracetamol es de 2-3 horas y no se ve afectada por la función renal. Con dosis tóxicas o enfermedad hepática, la semivida puede aumentar dos veces o más.
2. **Indicaciones:** aunque se dice que es equivalente al ácido acetilsalicílico como analgésico y agente antipirético, el acetaminofeno no contiene propiedades antiinflamatorias. Éste no afecta los niveles de ácido úrico y carece de efectos inhibidores de las plaquetas. El medicamento es útil para el dolor de leve a moderado, como el dolor de cabeza, la mialgia, el dolor posparto y otras circunstancias en las que el ácido acetilsalicílico es un analgésico efectivo. El paracetamol solo es una terapia inadecuada para afecciones inflamatorias como la RA. Para la analgesia leve es el fármaco preferido en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico, cuando los salicilatos son poco tolerados. El paracetamol es preferible también al ácido acetilsalicílico en pacientes con hemofilia, en aquellos con antecedentes de úlcera péptica y en quienes el broncoespasmo es precipitado por el segundo medicamento. A diferencia del ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno no antagoniza los efectos de los agentes uricosúricos.
3. **Efectos adversos:** en dosis terapéuticas, en ocasiones puede ocurrir un leve aumento reversible en las enzimas hepáticas. Con dosis mayores pueden presentarse mareos, excitación y desorientación. La ingestión de 15 g de paracetamol puede ser fatal, y la muerte causada por hepatotoxicidad grave con necrosis centrolobular, a veces asociada con necrosis tubular renal aguda (véanse capítulos 4 y 58).
4. Los datos actuales indican que incluso 4 g de paracetamol se asocian con un aumento de las anormalidades en la prueba de función hepática. Por lo general, no se recomiendan dosis mayores a 4 g/d, y un historial de alcoholismo contraindica incluso esta dosis. Los primeros síntomas de daño hepático incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se han presentado casos de daño renal sin daño hepático, incluso después de las dosis habituales del paracetamol. La terapia para una sobredosis es mucho menos satisfactoria que la de una sobredosis del ácido acetilsalicílico. Además de la terapia de apoyo, se deben proporcionar grupos sulfhidrilo en forma de acetilcisteína para neutralizar los metabolitos tóxicos (véase capítulo 58).
5. La anemia hemolítica y la metahemoglobinemia son eventos adversos muy raros. La nefritis intersticial y la necrosis papilar —complicaciones graves de la fenacetina— no se han producido y la hemorragia digestiva tampoco. Se necesita precaución en pacientes con cualquier tipo de enfermedad hepática.
6. **Dosificación:** el dolor agudo y la fiebre pueden tratarse de manera eficaz con 325-500 mg cuatro veces al día y proporcionalmente menos para los niños. En la actualidad, se recomienda que la dosis en adultos no exceda los 4 g/d, en la mayoría de los casos.

KETOROLACO

El ketorolaco es un NSAID promovido para uso sistémico principalmente como un analgésico a corto plazo (no más de 1 semana), no como un fármaco antiinflamatorio (aunque tiene propiedades típicas de los NSAID). La farmacocinética se presenta en el cuadro 36-1. El medicamento es un analgésico eficaz y se ha utilizado con éxito para reemplazar la morfina en algunas situaciones que implican dolor posquirúrgico de leve a moderado. En la mayoría de los casos se administra por vía intramuscular o intravenosa, pero está disponible una formulación oral. Cuando se usa con un opioide, puede disminuir el requerimiento del mismo en 25-50%. Las toxicidades son similares a las de otros NSAID (véase página 645), aunque la toxicidad renal es más común con el uso crónico.

TRAMADOL

El tramadol es un analgésico sintético de acción central, estructuralmente relacionado con los opioides. Dado que la naloxona, un bloqueador de los receptores opioides, inhibe sólo 30% del efecto analgésico del tramadol, el mecanismo de acción de este fármaco debe involucrar tanto a receptores no opioides como opioides. El tramadol no tiene efectos antiinflamatorios significativos. El medicamento puede ejercer parte de su efecto analgésico potenciando la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, *5-hydroxytryptamine*) e inhibiendo la recaptación de norepinefrina y 5-HT (véase capítulo 31).

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA GOTA

La gota es una enfermedad metabólica caracterizada por episodios recurrentes de artritis aguda debido a los depósitos de urato monosódico en las articulaciones y el cartílago. También pueden ocurrir cálculos renales de ácido úrico, tofos y nefritis intersticial. Los resultados cardiovasculares adversos son cada vez más claros. La gota por lo general se asocia con un alto nivel de ácido úrico en suero (hiperuricemia), una sustancia poco soluble que es el principal producto final del metabolismo de la purina. En la mayoría de los mamíferos, la uricasa convierte el ácido úrico en la alantoína más soluble; esta enzima está ausente en los humanos. Si bien los episodios clínicos de gota se asocian con la hiperuricemia, la mayoría de las personas que la padecen nunca pueden desarrollar un evento clínico a partir de la deposición de cristales de urato.

El tratamiento de la gota tiene como objetivo aliviar los ataques de la gota aguda y prevenir episodios recurrentes de la misma, así como de la litiasis de urato. Las terapias para la gota aguda se basan en nuestra comprensión actual de los eventos fisiopatológicos que ocurren en esta enfermedad (figura 36-5). La gota clínica depende de un complejo macromolecular de proteínas, llamado NLRP3, que regula la activación de la IL-1. Los cristales de urato activan NLRP3, lo que resulta en la liberación de prostaglandinas y enzimas lisosomales por los sinoviocitos. Atraídos por estos mediadores quimiotácticos, los leucocitos polimorfonucleares migran hacia el espacio articular y amplifican el proceso inflamatorio en curso. En las últimas fases del ataque, aparecen un mayor número de fagocitos mononucleares (macrófagos), los que ingieren los cristales de urato y liberan más mediadores inflamatorios.

Antes de comenzar el tratamiento crónico con urato para la gota, los pacientes en quienes la hiperuricemia se asocia con gota y litiasis de urato deben distinguirse claramente de aquellos que solo tienen hiperuricemia. La eficacia del tratamiento farmacológico a largo plazo en una persona hiperuricemiante asintomática no está probada. Aunque hay datos que sugieren una clara relación entre el grado de elevación del ácido úrico y la probabilidad de gota clínica, en algunos individuos, los niveles de ácido úrico pueden ele-

varse hasta 2 desviaciones estándar por encima del promedio de por vida sin consecuencias adversas. Se han usado muchos agentes diferentes para el tratamiento de la gota aguda y crónica. Sin embargo, la falta de adherencia a estos medicamentos es extremadamente común. Se ha documentado que la cohesión es de 18-26% en pacientes más jóvenes. Los proveedores deben ser conscientes de la conformidad como un tema importante.

COLCHICINA

Aunque los NSAID, los corticosteroides o la colchicina son ahora los medicamentos de primera línea para la gota aguda, el último fue el tratamiento principal durante muchos años. La colchicina es un alcaloide aislado del azafrán de otoño, *colchicum autumnale*. Su estructura se muestra en la figura 36-6.

1. **Farmacocinética:** la colchicina se absorbe con facilidad después de la administración oral, alcanza niveles plasmáticos máximos en 2 horas y se elimina con una semivida en suero de 9 horas. Los metabolitos se excretan por el tracto intestinal y la orina.
2. **Farmacodinámica:** la colchicina alivia el dolor y la inflamación de la artritis gotosa entre las 12-24 horas sin alterar el metabolismo o la excreción de uratos u otros efectos analgésicos. La colchicina produce sus efectos antiinflamatorios al unirse a la proteína tubulina intracelular, lo que impide su polimerización en los microtúbulos y conduce a la inhibición de la migración de leucocitos y la fagocitosis. También inhibe la formación de leucotrieno B_4 y la IL-1β. Varios de los efectos adversos del medicamento se producen por su inhibición de la polimerización de tubulina y la mitosis celular.
3. **Indicaciones:** la colchicina está indicada para la gota y también se usa entre ataques (el "periodo intercrítico") para la profilaxis prolongada (en dosis bajas). Ésta previene los ataques de fiebre mediterránea aguda y puede tener un leve efecto beneficioso en la artritis sarcoidea y en la cirrosis hepática. La colchicina también se utiliza para tratar y prevenir la pericarditis, la pleuritis y la enfermedad arterial coronaria, probablemente debido a su efecto antiinflamatorio. *Aunque se ha administrado por vía intravenosa, esta ruta ya no está aprobada por la FDA (2009).*
4. **Efectos adversos:** la colchicina a menudo causa diarrea y en ocasiones náuseas, vómitos y dolor abdominal. También se han observado necrosis hepática, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y convulsiones. La colchicina rara vez puede causar pérdida de cabello y depresión de la médula ósea, así como neuritis periférica, miopatía y, en algunos casos, la muerte. Los eventos adversos más graves se han asociado con la administración intravenosa de la misma.
5. **Dosificación:** en la profilaxis (el uso más común), la dosificación de la colchicina es de 0.6 mg de una a tres veces al día. Para terminar un ataque de gota, un régimen de 1.2 mg seguido de una dosis oral de 0.6 mg fue tan efectivo como los regímenes de dosis más altas, y los eventos adversos fueron menos frecuentes. En 2008, la FDA solicitó la suspensión de los preparados intravenosos que contienen colchicina en Estados Unidos debido a sus posibles efectos adversos que amenazan la vida. Por tanto, la colchicina intravenosa ya no está disponible.

En 2009, la FDA aprobó una nueva formulación oral de este medicamento para el tratamiento de la gota, que permite la exclusividad comercial de colcrys en Estados Unidos. La colchici-

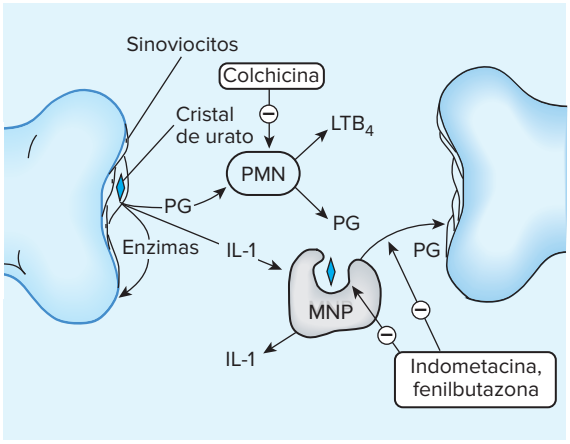


FIGURA 36-5 Eventos fisiopatológicos en una articulación gotosa. Los sinoviocitos fagocitan los cristales de urato y luego secretan mediadores inflamatorios, que atraen y activan los leucocitos polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear*) y los fagocitos mononucleares (MNP, *mononuclear phagocytes*) (macrófagos). Los fármacos activos en la gota inhiben la fagocitosis cristalina y la liberación de mediadores inflamatorios por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. PG (*prostaglandin*): prostaglandina; IL-1 (*interleukin-1*): interleucina-1; LTB_4 (*leukotriene* B_4): leucotrieno B_4.

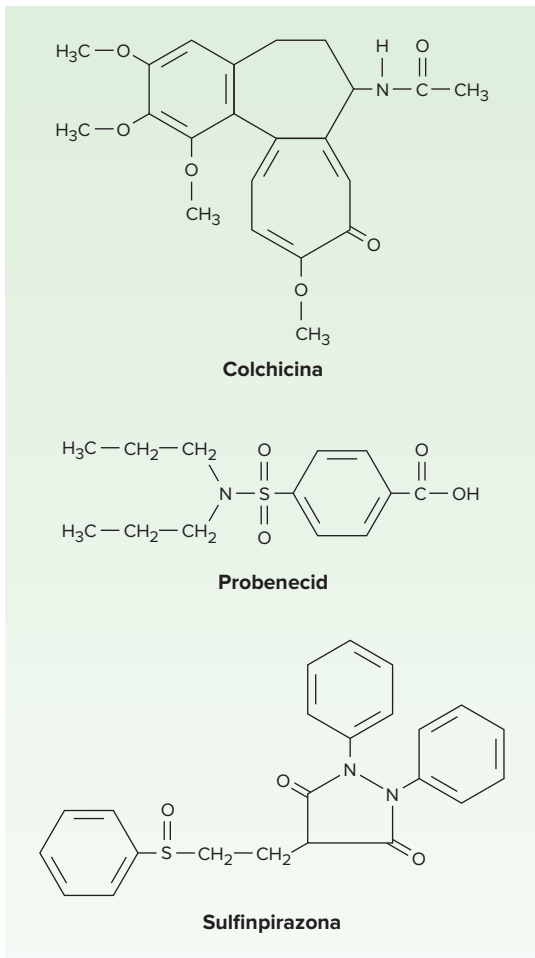


FIGURA 36-6 La colchicina y fármacos uricosúricos.

na genérica en lugar de colcrys está disponible en todo el resto del mundo.

NSAID EN LA GOTA

Además de inhibir la prostaglandina sintasa, los NSAID inhiben la fagocitosis del cristal de urato. El ácido acetilsalicílico no se emplea porque causa retención renal de ácido úrico en dosis bajas (≤2.6 g/d). Éste es uricosúrico en dosis mayores a 3.6 g/d. La indometacina se usa comúnmente en el tratamiento inicial de la gota como reemplazo de la colchicina. Para la gota aguda, se administran 50 mg tres veces al día; cuando se produce una respuesta, la dosis se reduce a 25 mg tres veces al día durante 5-7 días.

Todos los demás NSAID, excepto el ácido acetilsalicílico, los salicilatos y la tolmetina, se han utilizado con éxito para tratar los episodios de gota aguda. La oxaprozina, que disminuye el ácido úrico en suero, es teóricamente una buena opción. Estos agentes parecen ser tan efectivos y seguros como los medicamentos anteriores.

AGENTES URICOSÚRICOS

El **probenecid** y la **sulfinpirazona** son fármacos uricosúricos empleados para disminuir la acumulación de urato en el cuerpo en pacientes con gota tofácea o en quienes tienen ataques de gota cada vez más frecuentes. En aquellos que excretan grandes cantidades de ácido úrico, los agentes uricosúricos no deben usarse. El **lesinurad** (RDEA594) es un nuevo agente uricosúrico prometedor que se encuentra actualmente en ensayos de fase 3.

1. **Química y farmacocinética:** los fármacos uricosúricos son ácidos orgánicos (figura 36-6) y, como tales, actúan en los sitios de transporte aniónico del túbulo renal (véase capítulo 15). El probenecid es completamente reabsorbido por los túbulos renales y se metaboliza lentamente con una semivida terminal en suero de 5-8 horas. La sulfinpirazona o su derivado hidroxilado activo se excreta por los riñones. Incluso, la duración de su efecto después de la administración oral es casi tan larga como la del probenecid, que se administra una o dos veces al día.
2. **Farmacodinámica:** los fármacos uricosúricos —el probenecid, la sulfinpirazona, así como el fenofibrato y el losartán— inhiben los sitios de transporte activo para la reabsorción y la secreción en el túbulo renal proximal, de modo que la reabsorción neta de ácido úrico en el túbulo proximal disminuye. Debido a que el ácido acetilsalicílico en dosis de menos de 2.6 g al día causa la retención neta de ácido úrico al inhibir el transportador secretor, no debe usarse para la analgesia en pacientes con gota. La secreción de otros ácidos débiles (p. ej., la penicilina) también se ve reducida por los agentes uricosúricos.
3. A medida que aumenta la excreción urinaria del ácido úrico, el tamaño del grupo de uratos disminuye, aunque la concentración plasmática puede no ser reducida en gran medida. En pacientes que responden de manera favorable, los depósitos tofáceos de urato se reabsorben, con alivio de la artritis y la remineralización del hueso. Con el consiguiente aumento en la excreción del ácido úrico, una predisposición a la formación de cálculos renales aumenta en lugar de disminuir; por tanto, el volumen de orina debe mantenerse a un nivel alto, y al menos al principio del tratamiento, el pH de la orina debe mantenerse por encima de 6.0 mediante la administración de álcali.
4. **Indicaciones:** la terapia uricosúrica debe iniciarse en pacientes gotosos con excreción disminuida de ácido úrico cuando el alopurinol o el febuxostat están contraindicados o hay presencia de tofos. La terapia no debe iniciarse hasta 2-3 semanas después de un ataque agudo.
5. **Efectos adversos:** estos dos ácidos orgánicos causan irritación GI equivalente, pero la sulfinpirazona es más activa en este sentido. Una erupción puede aparecer después del uso de cualquiera de los compuestos. El síndrome nefrótico ha ocurrido después del uso del probenecid. Tanto la sulfinpirazona como el probenecid rara vez pueden causar anemia aplástica.
6. **Contraindicaciones y precauciones:** es esencial mantener un gran volumen de orina para minimizar la posibilidad de formación de cálculos.
7. **Dosificación:** el probenecid por lo regular se inicia en una dosis de 0.5 g por vía oral al día en dosis divididas, progresando a 1 g al día después de 1 semana. La sulfinpirazona se inicia en una dosis de 200 mg vía oral por día, progresando a 400-800 mg al día. Se debe administrar en dosis divididas con alimentos para reducir los efectos GI adversos.

ALOPURINOL

La terapia preferida y estándar de atención para la gota durante el periodo entre episodios agudos es el alopurinol, que reduce la carga corporal total del ácido úrico al inhibir la xantina oxidasa.

1. **Química y farmacocinética:** la estructura del alopurinol, un isómero de la hipoxantina, se muestra en la figura 36-7. El alopurinol se absorbe aproximadamente en 80% después de la administración oral y tiene una semivida en suero terminal de 1-2 horas. Al igual que el ácido úrico, el alopurinol se metaboliza por la xantina oxidasa, pero el compuesto resultante, la aloxantina, conserva la capacidad de inhibir la xantina oxidasa y tiene una duración de acción lo suficientemente prolongada para que el alopurinol se administre sólo una vez al día.
2. **Farmacodinámica:** las purinas de la dieta no son una fuente importante de ácido úrico. Cantidades cuantitativamente significativas de purina se forman a partir de aminoácidos, formiato y dióxido de carbono en el cuerpo. Esos ribonucleótidos de purina no incorporados en ácidos nucleicos y derivados de la degradación de ácido nucleico se convierten en la xantina o la hipoxantina y se oxidan en ácido úrico (figura 36-7). El alopurinol inhibe este último paso, lo que resulta en una caída en el nivel de urato en plasma y una disminución en la carga total del mismo. Las más solubles, la xantina y la hipoxantina, aumentan.
3. **Indicaciones:** el alopurinol es a menudo el agente de primera línea para el tratamiento de la gota crónica en la fase entre ataques y tiende a prolongar el periodo intercrítico. Al igual que con los agentes uricosúricos, la terapia se inicia con la expectativa de que continuará durante años si no es de por vida. Cuando se empieza con el alopurinol, se debe usar la colchicina o NSAID hasta que el ácido úrico sérico en estado estacionario se normalice o disminuya a menos de 6 mg/dL y se continúe por 6 meses o más. A partir de entonces, la colchicina o el NSAID pueden suspenderse con precaución mientras se continúa la terapia con el alopurinol.
4. **Efectos adversos:** además de precipitar la gota (la razón para usar la colchicina o NSAID concomitante), la intolerancia GI (que incluye náuseas, vómitos y diarrea), la neuritis periférica y la vasculitis necrotizante, la supresión de la médula ósea y la anemia aplástica en raras ocasiones pueden ocurrir. Se ha informado de toxicidad hepática y nefritis intersticial. En 3% de los pacientes se produce una reacción alérgica cutánea caracterizada por lesiones maculopapulares pruriginosas. Se han informa-

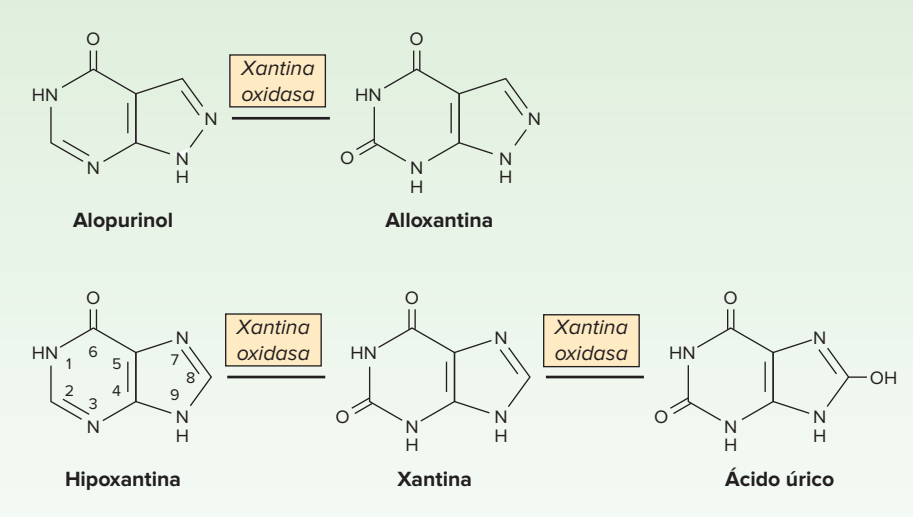


FIGURA 36-7 La inhibición de la síntesis de ácido úrico por el alopurinol ocurre porque el alopurinol y la aloxantina inhiben la xantina oxidasa. (Reproducida con permiso de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A, *et al. Review of Medical Pharmacology*, 7a. ed., McGraw-Hill; 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

do casos aislados de dermatitis exfoliativa. En casos muy poco frecuentes, el alopurinol se ha unido al cristalino, dando como resultado cataratas.

5. **Interacciones y precauciones:** cuando las purinas quimioterapéuticas (p. ej., la azatioprina) se administran concomitantemente con el alopurinol, su dosificación debe reducirse en aproximadamente 75%. El alopurinol también puede aumentar el efecto de la ciclofosfamida. El alopurinol inhibe el metabolismo del probenecid y los anticoagulantes orales y puede aumentar la concentración de hierro hepático. La seguridad en niños y durante el embarazo no ha sido establecida.
6. **Dosificación:** la dosis inicial del alopurinol es de 50-100 mg/d. Debería valorarse el ascenso hasta que el ácido úrico en suero esté por debajo de 6 mg/dL. Este nivel se logra comúnmente a 300-400 mg/d, pero no se limita a esta cantidad; dosis de hasta 800 mg/d pueden ser necesarias.

Como se indicó con anterioridad, la colchicina o un NSAID deben administrarse durante los primeros meses de la terapia con el alopurinol para prevenir los episodios de artritis gotosa que a veces ocurren.

FEBUXOSTAT

El febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa no purínico que fue aprobado por la FDA en 2009.

1. **Farmacocinética:** el febuxostat se absorbe en más de 80% después de la administración oral. Con una concentración máxima lograda en aproximadamente 1 hora y una semivida de 4 a 18 horas, la dosificación una vez al día es efectiva. El febuxostat se metaboliza ampliamente en el hígado. Todo el medicamento y sus metabolitos inactivos aparecen en la orina, aunque menos de 5% se manifiesta como fármaco inalterado.
2. **Farmacodinámica:** el febuxostat es un inhibidor potente y selectivo de la xantina oxidasa, lo que reduce la formación de xantina y ácido úrico sin afectar a otras enzimas en la ruta metabólica de la purina o la pirimidina. En ensayos clínicos, el febuxostat en dosis diarias de 80 mg o 120 mg fue más eficaz en la reducción de los niveles de urato en suero que el alopurinol en una dosis estándar de 300 mg al día. El efecto reductor de urato fue comparable independientemente de la causa patogénica de la hiperuricemia: sobreproducción o subexcreción.
3. **Indicaciones:** el febuxostat está aprobado en dosis de 40 u 80 mg para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en pacientes con gota. Aunque parecía ser más eficaz que el alopurinol como terapia de disminución de urato, la dosificación del mismo se limitó a 300 mg/d, por lo que no refleja los regímenes de dosificación reales utilizados en la práctica clínica. En este momento, se desconoce la equivalencia de dosis del alopurinol y el febuxostat.
4. **Efectos adversos:** al igual que con el alopurinol, el tratamiento profiláctico con la colchicina o NSAID debe iniciarse al comienzo de la terapia para evitar los brotes de gota. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento son anormalidades de la función hepática, diarrea, dolor de cabeza y náuseas. El febuxostat es bien tolerado en pacientes con antecedentes de intolerancia al alopurinol. No parece haber un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.
5. **Dosificación:** la dosis inicial recomendada del febuxostat es de 40 mg al día. Debido a la preocupación por los eventos cardiovasculares en los ensayos originales de fase 3, la FDA aprobó sólo la dosificación de 40 y 80 mg. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que el hígado lo metaboliza altamente en un metabolito inactivo.

PEGLOTICASA

La pegloticasa es la última terapia para reducir el urato que se aprueba para el tratamiento de la gota crónica refractaria.

1. **Química:** la pegloticasa es una uricasa recombinante de mamífero que se une covalentemente al metoxi-polietilenglicol (mPEG, *methoxy polyethylene glycol*) para prolongar la semivida circulante y disminuir la respuesta inmunogénica.
2. **Farmacocinética y dosificación:** la dosis recomendada para la pegloticasa es de 8 mg cada 2 semanas administrada como una

infusión intravenosa. Es un medicamento de acción rápida, logrando un pico de disminución en el nivel de ácido úrico en 24-72 horas. La semivida en suero oscila entre 6 y 14 días. Varios estudios han demostrado una eliminación más temprana de PEG-uricasa (media de 11 días) debido a la respuesta de anticuerpos en comparación con sujetos negativos a anticuerpos PEG-uricasa (media de 16.1 días).

3. **Farmacodinámica:** la enzima urato oxidasa, ausente en humanos y algunos primates superiores, convierte el ácido úrico en la alantoína. Este producto es altamente soluble y puede eliminarse fácilmente por el riñón. Se ha demostrado que la pegloticasa mantiene bajos niveles de urato durante hasta 21 días después de una dosis única en dosis de 4 a 12 mg, lo que permite la dosificación IV cada 2 semanas. Este medicamento no debe usarse para la hiperuricemia asintomática.
4. **Efectos adversos:** puede producirse un brote de gota durante el tratamiento con la pegloticasa, en especial durante los primeros 3-6 meses de tratamiento, que requieren profilaxis con NSAID o la colchicina. Un gran número de pacientes muestran respuestas inmunes a la pegloticasa. La presencia de anticuerpos antipegloticasa se asocia con una semivida circulante acortada, en pérdida de respuesta, que conduce a un aumento en los niveles de urato en plasma y una mayor tasa de reacciones a la infusión y anafilaxia. La anafilaxia ocurre en más de 6-15% de los pacientes que reciben este medicamento. El monitoreo del nivel de ácido úrico en plasma, con un nivel creciente como indicador de la producción de anticuerpos, permite una administración más segura y un control de la eficacia. Además, se deben evitar otros agentes reductores de uratos orales para no enmascarar la pérdida de eficacia del mismo. Puede ocurrir nefrolitiasis, artralgia, espasmo muscular, dolor de cabeza, anemia y náuseas. Otros efectos secundarios menos frecuentes observados incluyen infección del tracto respiratorio superior, edema periférico, infección del tracto urinario y diarrea. Existe cierta preocupación por la anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido a la formación de peróxido de hidrógeno por la uricasa; por tanto, se debe evitar la pegloticasa en estos pacientes.

GLUCOCORTICOIDES

Los corticosteroides a veces se utilizan en el tratamiento de la gota sintomática grave, por vía intraarticular, sistémica o subcutánea, dependiendo del grado de dolor e inflamación.

El corticosteroide oral más comúnmente usado es la prednisona. La dosis oral recomendada es de 30-50 mg/d durante 1-2 días, disminuyendo de manera gradual durante 7-10 días. Se puede administrar una inyección intraarticular de 10 mg (articulaciones pequeñas), 30 mg (muñeca, tobillo, codo) y 40 mg (rodilla) de acetónido de triamcinolona si el paciente no puede tomar medicamentos orales.

INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 1

Los medicamentos dirigidos a la vía de la IL-1, como la anakinra, el canakinumab y el rilonacept, se usan para el tratamiento de la gota. Aunque los datos son limitados, estos agentes pueden proporcionar una opción de tratamiento prometedora para la gota aguda en pacientes con contraindicaciones, o que son refractarios a terapias tradicionales como los NSAID o la colchicina. Un estudio reciente sugiere que el canakinumab, un anticuerpo monoclonal antiIL-1β completamente humano, puede proporcionar un alivio del dolor rápido y sostenido en una dosis de 150 mg por vía subcutánea. Estos medicamentos también se están evaluando como terapias para prevenir los brotes de gota mientras se inicia la terapia de disminución de uratos.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	
Ácido acetilsalicílico	Genérico, Easprin, otros
Ácido mefenámico	Genérico, Ponstel
Bromfenac	Prolensa, Bromday
Celecoxib	Celebrex
Diclofenaco	Genérico, Cataflam, Voltaren
Diflunisal	Genérico, Dolobid
Etodolaco	Genérico, Lodine
Fenoprofeno	Genérico, Nalfon
Flurbiprofeno	Genérico, Ansaid, Ocufen (oftálmico)
Ibuprofeno	Genérico, Motrin, Rufen, Advil (OTC), Nuprin (OTC), otros
Indometacina	Genérico, Indocin
Ketoprofeno	Genérico, Orudis
Meclofenamato de sodio	Genérico
Meloxicam	Genérico, Mobic
Nabumetona	Genérico
Naproxeno	Genérico (OTC), Naprosyn, Anaprox, Aleve (OTC)
Oxaprozina	Genérico, Daypro
Piroxicam	Genérico, Feldene
Salicilato de colina	Varios
Salicilato de magnesio	Píldoras de Doan, Magan, Mobidin
Salicilato de sodio	Genérico
Salsalato, ácido salicilsalicílico	Genérico, Disalcid
Sulindaco	Genérico, Clinoril
Suprofeno	Profenal (oftálmico)
Tiosalicilato de sodio	Genérico, Rexolate
Tolmetina	Genérico, Tolectin
DROGAS ANTIRREUMÁTICAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD	
Abatacept	Orencia
Adalimumab	Humira
Anakinra	Kineret
Auranofin	Ridaura
Aurotioglucosa	Solganal
Belimumab	Benlysta
Canakinumab	Ilaris
Certolizumab	Cimzia
Ciclofosfamida	Genérico, Citoxan
Ciclosporina	Genérico, Sandimmune
Etanercept	Enbrel
Golimumab	Simponi
Infliximab	Remicade
Leflunomida	Genérico, Arava
Metotrexato	Genérico, Rheumatrex
Micofenolato de mofetil	Genérico, Cellcept
Penicilamina	Cuprimine, Depen
Rilonacept	Arcalyst
Rituximab	Rituxan
Sulfasalazina	Genérico, Azulfidine
Tiomalato de sodio de oro	Genérico, Aurolato
Tocilizumab	Actemra
Tofacitinib	Xeljanz
ACETAMINOFENO Y OTROS ANALGÉSICOS	
Acetaminofeno	Genérico, Tylenol, Tempra, Panadol, Acephen, otros
Ketorolaco trometamina	Genérico, Toradol
Tramadol	Ultram
MEDICAMENTOS USADOS EN LA GOTA	
Alopurinol	Genérico, Zyloprim
Colchicina	Genérico,* Colcrys
Febuxostato	Ulorico
Pegloticasa	Krystexxa
Probenecid	Genérico
Sulfinpirazona	Genérico, Anturane

* Fuera de Estados Unidos.

REFERENCIAS

General

Hatemi G, *et al*. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656.

Hellman DB, Imboden JB Jr. Rheumatologic, immunologic, and allergic disorders. In: Papadakis MA, McPhee ST (eds.). *Current Medical Diagnosis & Treatment, 2017*. McGraw-Hill Education; 2017.

NSAID

Chan FK, *et al*. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104.

Clevers H. Colon cancer—Understanding how NSAID work. *N Engl J Med* 2006;354:761.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD, *et al*. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619.

Furst DE, *et al*. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: A 12 week multi-center, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002;29:436.

Knijff-Dutmer EA, *et al*. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclooxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:458.

Lago P, *et al*. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002;161:202.

LNSAIDL, *et al*. Serious lower gastrointestinal clinical events with non-selective NSAIDor coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288.

Moran EM. Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002; 21:193.

Niccoli L, Bellino S, Cantini F, *et al*. Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:201.

Olsen AMS, *et al*. Association of NSAIDuse with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:805.

Ray WA, *et al*. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071.

Rovensky J, *et al*. Treatment of knee osteoarthritis with a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebocontrolled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27:209.

Slawson D. NSAIDUse associated with increased risk of serious bleeding and CV events after MI. *Am Fam Physician* 2015;92;60.

U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) can cause heart attacks or strokes. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm.

Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of antiinflammatory drugs. *FASEB J* 1987;1:89. Disponible en: http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/NSAID.

Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y glucocorticoides

Atzeni F, *et al*. Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:8.

Bannwarth B, Kostine M, Poursac N, *et al*. A pharmacokinetic and clinical assessment of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:6.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J, *et al*. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: A case review analysis from a single center. *QJM* 2012;105:6.

Bongartz T, *et al*. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006;295:2275.

Bosello S, *et al*. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R54.

Conklyn M, *et al*. The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing. *J Leukoc Biol* 2004;76:6.

Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol* 2010:28(Suppl 61):S21.

De Lauretis A, *et al*. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40:435.

Dinarello CA, Simon A, Van der Meer JW, *et al*. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:8.

Emery P, *et al*. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor αmonoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2272.

Emery P, *et al*. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516.

Emery P, *et al*. The impact of T-cell co-stimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept. *Ann Rheum Dis* 2010;69:510.

Feagan BG, *et al*. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:4.

Fleischmann R, *et al*. Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2016;46:279.

Furst DE: Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs* 1990;39:19.

Furst DE, *et al*. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013;72.

Gabay C, *et al*. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;4:381.

Genovese MC, *et al*. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor αinhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114.

Genovese MC, *et al*. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011;63:10.

Griffiths CE, *et al*. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-tosevere psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118.

Keystone E, *et al*. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:785.

Khanna D, *et al*. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016;387:2630.

Kobayashi K, *et al*. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med* 2009;48:15.

Kremer J. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1370.

Landewé R, *et al*. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1.

Maurizio Cutolo. The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: Latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:1.

Mease P, *et al*. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:939.

Mease PJ, *et al*. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1.

Nadashkevich O, *et al*. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25.

Ørum M, *et al*. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Dan Med J* 2012;59:12.

Papoutsaki M, *et al*. Infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs* 2013;27(Suppl 1):13.

Plosker G, Croom K. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2006;65:1825.

Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J, *et al*. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: Scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:4.

Ruperto N, *et al*. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;2:372.

Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704.

Shima Y, *et al*. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2408.

Smolen J, *et al*. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797.

Spies CM, *et al*. Prednisone chronotherapy. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29 (Suppl 68):5.

Strober B, *et al*. Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br J Dermatol* 2013;169:5.

Tanaka T, Ogata A, Narazaki M, *et al*. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:6.

Teng GG, Turkiewicz AM, Moreland LW, *et al*. Abatacept: A costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:1245.

Turner D. Severe acute ulcerative colitis: the pediatric perspective. *Dig Dis* 2009;27:3

Van Gurp EA, *et al*. The effect of the JAK inhibitor CP-690,550 on peripheral immune parameters in stable kidney allograft patients. *Transplantation* 2009;87:1.

Weinblatt M, *et al*. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor αmonoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;48:35.

Weinblatt ME, *et al*. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:1.

Westhovens R, *et al*. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870.

Westhovens R, *et al*. Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE trial (abstract 638). *Arthritis Rheum* 2009;60:S239.

Yokota S, Kishimoto T. Tocilizumab: Molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:5.

Zouali M, Uy EA. Belimumab therapy in systemic lupus erythematosus. *BioDrugs* 2013;27:3.

Otros analgésicos

Chandrasekharan NV, *et al*. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926.

Lee CR, McTavish D, Sorkin EM, *et al*. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:2.

Drogas utilizadas en la gota

Becker MA, *et al*. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450.

Getting SJ, *et al*. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2765.

Schumacher HR. Febuxostat: A non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:893.

So A, *et al*. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.

U.S. Food and Drug Administration. Questions and Answers About FDA's Enforcement Action Against Unapproved Injectable Colchicine Products. Disponible en: www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/enforcementactivitiesbyfda/selectedenforcementactionsonunapproveddrugs/ucm119642.htm

Wallace SL, Singer JZ. Systemic toxicity associated with intravenous administration of colchicine—Guidelines for use. *J Rheumatol* 1988;15:495.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este paciente tuvo un buen control de sus síntomas durante 1 año, pero ahora tiene un brote prolongado, lo que probablemente denota un empeoramiento de la enfermedad (no sólo un brote temporal). Además de los hallazgos físicos y la medición de los reactivos de fase aguda, como la velocidad de sedimentación o la proteína C reactiva, sería aconsejable obtener radiografías de manos y pies para documentar si ha desarrollado daño en las articulaciones. Suponiendo que se encuentra dicho daño, el enfoque apropiado sería una combinación de DMARD no biológicos (p. ej., agregar la sulfasalazina y la hidroxicloroquina) o agregar un medicamento biológico, por lo regular un inhibidor de TNF. El seguimiento debe ser cada 1-3 meses para medir la respuesta y la toxicidad. Los eventos adversos que requieren precaución tienen un mayor riesgo de infección, posible aparición de linfoma y una prueba de función hepática rara o anomalías hematológicas. Es importante destacar que debe realizarse un seguimiento minucioso, que incluye cambiar los medicamentos cada 3-6 meses hasta que se logre el control total de la enfermedad.

CAPÍTULO 37

Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Roger K. Long, MD y Hakan Cakmak, MD

CASO DE ESTUDIO

Un niño de 4 años [altura 90 cm, –3 de desviaciones estándar (SD, *standard deviations*); peso 14.5 kg, aproximadamente el percentil 15] se presenta con baja estatura. La revisión de la historia clínica y la tabla de crecimiento demuestran que el peso al nacer y la longitud de nacimiento fueron normales, pero a partir de los 6 meses de edad comienza una disminución progresiva de los percentiles en relación con los rangos normales correspondientes y ortostasis con enfermedades febriles. El examen físico demuestra baja estatura y obesidad generalizada leve. El examen genital revela testículos descendidos pero pequeños y una longitud fálica de –2 SD.

Las evaluaciones del laboratorio demuestran una deficiencia de la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) y una edad ósea retrasada de 18 meses. El paciente inicia el reemplazo con GH humana recombinante a una dosis de 40 mcg/kg por día, por vía subcutánea. Después de 1 año de tratamiento, su velocidad de crecimiento ha aumentado de 5 a 11 cm/año. ¿Cómo estimula la GH el crecimiento en los niños? ¿Qué otras deficiencias hormonales se sugieren por la historia del paciente y el examen físico? ¿Qué otros reemplazos hormonales es probable que requiera este paciente?

El control del metabolismo, crecimiento y reproducción está mediado por una combinación de sistemas neuronales y endocrinos localizados en el hipotálamo y la glándula hipófisis. La hipófisis pesa aproximadamente 0.6 g y descansa en la base del cerebro, en la silla turca ósea, cerca del quiasma óptico y los senos cavernosos. La hipófisis está formada por un lóbulo anterior (adenohipófisis) y un lóbulo posterior (neurohipófisis) (figura 37-1). Está conectado al hipotálamo suprayacente por un tallo de fibras neurosecretoras y vasos sanguíneos, incluido un sistema venoso portal que drena el hipotálamo y perfunde la hipófisis anterior. El sistema venoso portal transporta pequeñas hormonas reguladoras (figura 37-1, cuadro 37-1) desde el hipotálamo hasta la hipófisis anterior.

Las hormonas del lóbulo posterior se sintetizan en el hipotálamo y se transportan a través de las fibras neurosecretoras del tallo de la hipófisis al lóbulo posterior; a partir de ahí son lanzadas a la circulación.

Los fármacos que imitan o bloquean los efectos de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias tienen aplicaciones farmacológicas en tres áreas principales: 1) como terapia de reemplazo para los estados de deficiencia hormonal; 2) como antagonistas de enfer-

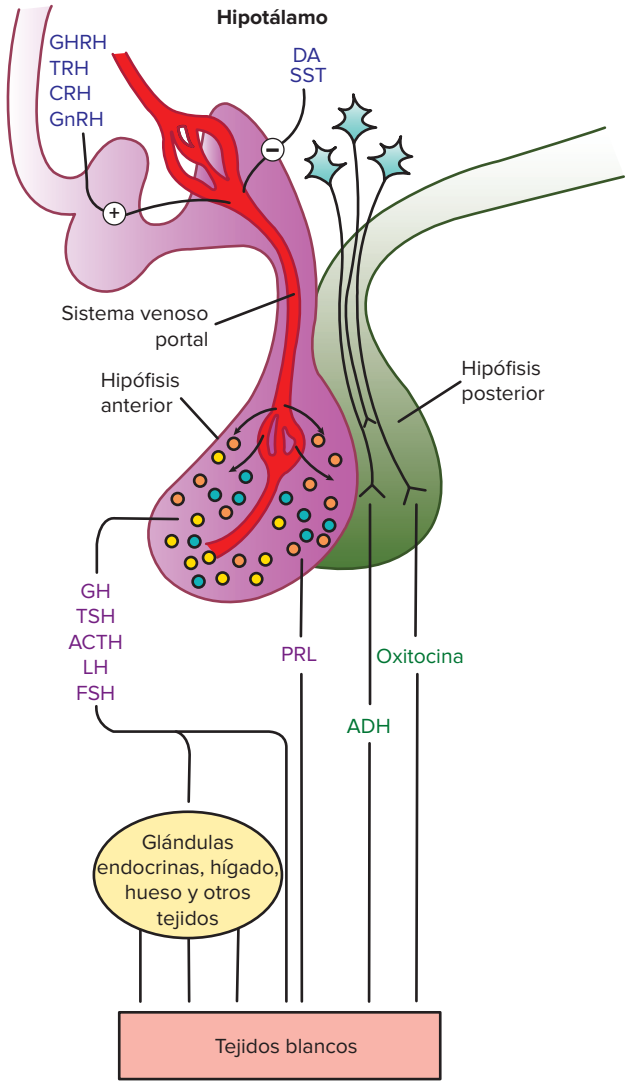


FIGURA 37-1 El sistema endocrino hipotalámico-hipofisario. Las hormonas liberadas de la hipófisis anterior estimulan la producción de hormonas por una glándula endocrina periférica, el hígado u otros tejidos o actúan directamente sobre los tejidos blancos. La prolactina y las hormonas liberadas de la hipófisis posterior (vasopresina y oxitocina) actúan directamente sobre los tejidos blancos. Los factores hipotalámicos regulan la liberación de hormonas de la hipófisis anterior. ACTH (*adrenocorticotropin*): adrenocorticotropina; ADH (*antidiuretic hormone*): hormona antidiurética [vasopresor]; CRH (*corticotropin-releasing hormone*): hormona liberadora de corticotropina; DA (*dopamine*): dopamina; FSH (*follicle-stimulating hormone*): hormona foliculoestimulante; GH (*growth hormone*): hormona del crecimiento; GHRH (*growth hormone-releasing hormone*): hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*): hormona liberadora de gonadotropina; LH (*luteinizing hormone*): hormona luteinizante; PRL(*prolactin*): prolactina; SST (*somatostatin*): somatostatina; TRH (*thyrotropin-releasing hormone*): hormona liberadora de tirotropina; TSH (*thyroid-stimulating hormone*): hormona estimulante de la tiroides.

medades causadas por el exceso de producción de hormonas hipofisarias, y 3) como herramientas de diagnóstico para identificar varias anormalidades endocrinas.

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR Y SUS REGULADORES HIPOTALÁMICOS

Todas las hormonas producidas por la hipófisis anterior, excepto la prolactina, son participantes clave en los sistemas hormonales en los que ellas regulan la producción de las hormonas y los factores autocrinos-paracrinos de las glándulas endocrinas y otros tejidos periféricos. En estos sistemas, la secreción de la hormona hipofisaria está bajo el control de una o más hormonas hipotalámicas. Cada eje o sistema hipotalámico –hipofisario– glándula endocrina proporciona múltiples oportunidades para la regulación neuroendocrina compleja del crecimiento y el desarrollo, el metabolismo y la función reproductiva.

HIPÓFISIS ANTERIOR Y RECEPTORES DE HORMONA HIPOTALÁMICA

Las hormonas de la hipófisis anterior se pueden clasificar de acuerdo con la estructura hormonal y los tipos de receptores que activan. La **hormona del crecimiento** (**GH**) y la **prolactina** (**PRL**), hormonas proteínicas monocatenarias con homología significativa, forman un grupo. Ambas hormonas activan receptores de la superfamilia JAK/STAT (véase capítulo 2). Las tres hormonas de la hipófisis –la **hormona estimulante de la tiroides** (**TSH**, **tirotropina**), la **hormona folículo-estimulante** (**FSH**) y la **hormona luteinizante (LH)**– son proteínas diméricas que activan los receptores acoplados a la proteína G (véase capítulo 2). La TSH, la FSH y la LH comparten una subunidad α común. Sus subunidades β, aunque algo similares entre sí, difieren lo suficiente como para conferir especificidad al receptor. Finalmente, la **hormona** adrenocorticotropa (**ACTH**), un péptido escindido de un precursor más grande, la proopiomelanocortina (POMC, *proopiomelanocortin*) representa una tercera categoría. El POMC se puede escindir en otros péptidos biológicamente activos como la hormona estimulante de melanocitos α (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*) y la endorfina β (véase el capítulo 31). Al igual que la TSH, la LH y la FSH, la ACTH

ACRÓNIMOS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa (corticotropina)
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
FSH	Hormona foliculoestimulante
GH	Hormona del crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de la hormona del crecimiento
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
hCG	Gonadotropina coriónica humana
hMG	Gonadotropina menopáusica humana
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
LH	Hormona luteinizante
PRL	Prolactina
rhGH	Hormona de crecimiento humana recombinante
SST	Somatostatina
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides (tirotropina)

CUADRO 37-1 Vínculos entre la hormona hipotalámica, la hormona de la hipófisis anterior y la hormona del órgano blanco o mediador[1]

Hormona hipofisaria anterior	Hormona hipotalámica	Órgano blanco	Hormona de órgano blanco principal o mediador
Hormona del crecimiento (GH, somatotropina)	Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) (+), somatostatina (–)	Hígado, hueso, músculo, riñón y otros	Factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I)
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Hormona liberadora de tirotropina (TRH) (+)	Tiroides	Tiroxina, triyodotironina
Adrenocorticotropina (ACTH)	Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (+)	Corteza suprarrenal	Cortisol
Hormona foliculoestimulante (FSH) Hormona luteinizante (LH)	Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (+)[2]	Gónadas	Estrógeno, progesterona, testosterona
Prolactina (PRL)	Dopamina (–)	Mama	–

[1] Todas estas hormonas actúan a través de los receptores acoplados a la proteína G, excepto la GH y la PRL, que actúan a través de los receptores JAK/STAT.

[2] La GnRH endógena, que se libera en pulsos, estimula la liberación de LH y FSH. Cuando se administra de forma continua como un fármaco, GnRH y sus análogos inhiben la liberación de LH y FSH a través de la regulación negativa de los receptores de GnRH.

(+): estimulante; (–): inhibidor.

actúa a través de un receptor acoplado a la proteína G. Una característica única del receptor de ACTH (también conocido como receptor de melanocortina 2) es que una proteína transmembrana, la proteína accesoria del receptor de melanocortina 2, es esencial para el tráfico y la señalización del receptor de ACTH normal.

La TSH, FSH, LH y ACTH comparten similitudes en la regulación de su liberación de la hipófisis. Cada una está bajo el control de un péptido hipotalámico distintivo que estimula su producción actuando sobre los receptores acoplados a la proteína G (cuadro 37-1). La liberación de TSH está regulada por la **hormona liberadora de tirotropina (TRH)**, mientras que la liberación de la LH y la FSH (conocidas colectivamente como gonadotropinas) es estimulada por los pulsos de la **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**. La liberación de ACTH es estimulada por la **hormona liberadora de corticotropina (CRH)**. Una importante característica reguladora compartida por estas cuatro hormonas estructuralmente relacionadas es que ellas y sus factores hipotalámicos liberadores están sujetos a la regulación inhibidora de la retroalimentación por las hormonas cuya producción controlan. La producción de la TSH y la TRH es inhibida por las dos hormonas tiroideas clave, la tiroxina y la triyodotironina (véase capítulo 38). La producción de gonadotropina y GnRH es inhibida en las mujeres por el estrógeno y la progesterona, y en los hombres por la testosterona y otros andrógenos. El cortisol inhibe la producción de ACTH y CRH. La regulación de la retroalimentación es crítica para el control fisiológico de la función tiroidea, adrenal cortical y gonadal, y también es importante en los tratamientos farmacológicos que afectan estos sistemas.

El control hormonal hipotalámico de la GH y la prolactina difiere de los sistemas reguladores de la TSH, la FSH, la LH y la ACTH. El hipotálamo secreta dos hormonas que regulan la GH; la **hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)** estimula la producción de GH, mientras que el péptido **somatostatina (SST)** inhibe la producción de la GH. La GH y su mediador periférico primario, el **factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)**, también proporcionan retroalimentación para inhibir la liberación de GH. La producción de prolactina es inhibida por la **dopamina** catecolamina que actúa a través del subtipo D_2 de los receptores de la dopamina. El hipotálamo no produce una hormona que estimule específicamente la secreción de prolactina, aunque la TRH puede estimular la liberación de prolactina, en particular cuando las concentraciones de TRH son altas en el contexto del hipotiroidismo primario.

CUADRO 37-2 Usos clínicos de las hormonas hipotalámicas y sus análogos

Hormona hipotalámica	Usos clínicos
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)	Usado raramente como una prueba de diagnóstico para la suficiencia de GH y GHRH
Hormona liberadora de tirotropina (TRH, protirelina)	Puede usarse para diagnosticar deficiencias de TRH o TSH; no disponible actualmente para uso clínico en Estados Unidos
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Se usa rara vez para distinguir la enfermedad de Cushing de la secreción ectópica de ACTH
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Puede usarse en una sola dosis para evaluar el inicio de la pubertad (respuesta a la gonadotropina puberal) Puede usarse en pulsos para tratar la infertilidad causada por la deficiencia de GnRH Análogos utilizados en formulaciones de larga duración para inhibir la función gonadal en niños con pubertad precoz, en algunos adolescentes transgénero/género (en etapa de pubertad temprana), en hombres con cáncer de próstata y mujeres que reciben tecnología de reproducción asistida (ART, *assisted reproductive technology*) o mujeres que requieren supresión ovárica por un trastorno ginecológico
Dopamina	Agonistas de la dopamina (p. ej., bromocriptina, cabergolina) utilizados para el tratamiento de la hiperprolactinemia

Mientras que todas las hormonas hipotalámicas e hipofisarias descritas anteriormente están disponibles para su uso en humanos, sólo unas pocas tienen una importancia clínica mayor. Ante la mayor facilidad de administración de hormonas de glándulas endocrinas blanco o sus análogos sintéticos, las hormonas hipotalámicas e hipofisarias afines se usan con poca frecuencia como tratamientos. Sin embargo, muchas de ellas (TRH, TSH, CRH, ACTH, GnRH, GHRH) se usan para pruebas de diagnóstico especializadas. Estos agentes se describen en los cuadros 37-2 y 37-3 y no se analizan más en este capítulo. Por el contrario, la GH, la SST, la LH, la FSH, la GnRH y la dopamina o análogos de estas hormonas se usan comúnmente y se describen en el siguiente texto.

HORMONA DEL CRECIMIENTO (SOMATOTROPINA)

La hormona del crecimiento, una hormona de la hipófisis anterior, se requiere durante la niñez y la adolescencia para lograr un tamaño adulto normal y tiene efectos importantes en la vida posnatal sobre el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, y sobre la masa corporal magra y la densidad ósea. Sus efectos estimuladores del crecimiento están mediados principalmente a través del **IGF-I** (también conocida como **somatomedina C**). Las personas con deficiencia congénita o adquirida de la GH durante la niñez o la adolescencia no alcanzan en su estatura adulta la media de los padres y tienen un aumento desproporcionado de la grasa corporal y la disminución de la masa muscular. Los adultos con deficiencia de la GH también tienen una masa corporal magra desproporcionadamente baja.

Química y farmacocinética

A. Estructura

La hormona del crecimiento es un péptido de 191 aminoácidos con dos puentes de sulfhidrilo. Su estructura se parece mucho a la de la prolactina. En el pasado, la GH con fines medicinales se aisló de las hipófisis de cadáveres humanos. Sin embargo, se encontró que esta forma de GH estaba contaminada con priones que podrían causar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por esta razón, ya no se usa. La **somatropina**, la forma recombinante de la GH, tiene una secuencia de 191 aminoácidos que es idéntica a la forma nativa predominante de la GH humana.

CUADRO 37-3 Usos diagnósticos de la hormona estimulante de la tiroides y la adrenocorticotropina

Hormona	Uso diagnóstico
Hormona estimuladora de la tiroides (TSH; tirotropina)	En pacientes que han sido tratados quirúrgicamente por carcinoma de tiroides, para evaluar la recurrencia del cáncer evaluando la captación de yodo radiactivo estimulada por TSH y el nivel de tiroglobulina sérica (véase capítulo 38)
Adrenocorticotropina (ACTH)	En pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal, ya sea central (deficiencia de CRH/ACTH) o periférica (deficiencia de cortisol), en particular en casos sospechosos de hiperplasia suprarrenal congénita (véase la figura 39-1 y el capítulo 39)

B. Absorción, metabolismo y excreción

La GH endógena circulante tiene una semivida de aproximadamente 20 minutos y es eliminada principalmente por el hígado. La GH humana recombinante (rhGH) se administra por vía subcutánea seis a siete veces por semana. Los niveles máximos ocurren en 2-4 horas, y los niveles sanguíneos activos persisten durante aproximadamente 36 horas.

Farmacodinámica

La hormona del crecimiento media sus efectos a través de los receptores de superficie celular de la superfamilia de los receptores de citocinas JAK/STAT. La hormona tiene dos sitios distintos de unión al receptor de la GH. La dimerización de dos receptores de la GH es estimulada por una sola molécula de GH y activa las cascadas de señalización mediadas por la tirosina cinasas JAK asociadas a los receptores y STAT (véase el capítulo 2). La hormona tiene efectos complejos sobre el crecimiento, la composición corporal y el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos. Los efectos de promoción del crecimiento están mediados, principalmente, pero no únicamente, a través de un aumento en la producción de la IGF-I. Gran parte de la IGF-I circulante es producido por el hígado. La hormona del crecimiento también estimula la producción de la IGF-I en el hueso, el cartílago, el músculo, el riñón y otros tejidos, donde tiene funciones autocrinas o paracrinas. Estimula el crecimiento óseo longitudinal hasta que las placas epifisarias se fusionan, cerca del final de la pubertad. Tanto en niños como en adultos, la GH tiene efectos anabólicos en los músculos y efectos catabólicos en las células adiposas que cambian el equilibrio de la masa corporal a un aumento en la masa muscular y una reducción en la adiposidad. Los efectos directos e indirectos de la GH sobre el metabolismo de los carbohidratos son mixtos, en parte porque la GH y la IGF-I tienen efectos opuestos sobre la sensibilidad a la insulina. La hormona del crecimiento reduce la sensibilidad a la insulina, lo que resulta en hiperinsulinemia leve y niveles elevados de glucosa en sangre, mientras que la IGF-I tiene efectos parecidos a la insulina en el transporte de la glucosa. En pacientes que no pueden responder a la hormona del crecimiento debido a resistencia severa (causada por mutaciones del receptor de la GH, mutaciones de señalización posreceptor o anticuerpos GH), la administración de la IGF-I humana recombinante puede causar hipoglucemia debido a sus efectos similares a la insulina.

Farmacología clínica

A. Deficiencia de la hormona del crecimiento

La deficiencia de la hormona del crecimiento puede tener una base genética, asociarse con síndromes de defectos de desarrollo en la línea media (p. ej., displasia septoóptica) o como resultado de un daño en el hipotálamo o la hipófisis debido a un evento traumático (incluyendo parto de nalgas o traumático), tumores intracraneales, infección, procesos infiltrativos o hemorrágicos o irradiación. Los recién nacidos con deficiencia aislada de la GH son típicamente de tamaño normal al nacer porque el crecimiento prenatal no es dependiente de la GH. Por el contrario, la IGF-I es esencial para el crecimiento prenatal y posnatal normal. A través de mecanismos poco conocidos, la expresión de la IGF-I y el crecimiento posnatal se vuelven dependientes de la GH durante el primer año de vida. En la infancia, la deficiencia de la GH generalmente se presenta como baja estatura, a menudo con adiposidad leve. Otro signo temprano de deficiencia de la GH es la hipoglucemia debido a la pérdida de una respuesta hormonal contrarreguladora de la GH para

la hipoglucemia; los niños pequeños corren el riesgo de padecer esta afección debido a su alta sensibilidad a la insulina. Los criterios para el diagnóstico de la deficiencia de la GH generalmente incluyen 1) una velocidad de crecimiento subnormal para la edad y 2) una respuesta sérica de la GH subnormal después de la prueba de provocación con al menos dos secretagogos de la GH. La clonidina (agonista adrenérgico α_2), la levodopa (agonista dopaminérgico) y el ejercicio son factores que aumentan los niveles de la GHRH. La arginina y la hipoglucemia inducida por la insulina causan una SST disminuida, lo que aumenta la liberación de la GH. La prevalencia de la deficiencia de la GH es de aproximadamente 1:5 000. Si la terapia con la rhGH se inicia a una edad temprana, muchos niños con baja estatura debido a la deficiencia de la GH lograrán una estatura adulta dentro de su rango de altura meta media parental.

En el pasado, se creía que los adultos con deficiencia de la GH no exhibían un síndrome significativo. Sin embargo, estudios más detallados sugieren que los adultos con deficiencia de la GH a menudo tienen obesidad generalizada, masa muscular reducida, astenia, la densidad del mineral óseo disminuido, dislipidemia y el gasto cardiaco reducido. Los adultos deficientes en hormonas de crecimiento que han sido tratados con la GH experimentan la reversión de muchas de estas manifestaciones.

B. Tratamiento con la hormona del crecimiento de pacientes pediátricos con estatura corta

Aunque el mayor aumento en el crecimiento ocurre en pacientes con deficiencia de la GH, la GH exógena tiene algún efecto sobre la altura en niños con estatura baja causada por otras condiciones además de la deficiencia de la GH. La hormona del crecimiento ha sido aprobada para varias afecciones (cuadro 37-4) y se ha usado experimentalmente o fuera de regulación en muchas otras. El **síndrome de Prader-Willi** es una enfermedad genética autosómica dominante asociada con la insuficiencia del crecimiento, la obesidad y la intolerancia a los carbohidratos. En niños con síndrome de Prader-Willi e insuficiencia del crecimiento, el tratamiento con la GH disminuye la grasa corporal y aumenta la masa corporal magra, el crecimiento lineal y el gasto energético.

CUADRO 37-4 **Usos clínicos de la hormona del crecimiento humana recombinante**

Objetivo terapéutico primario	Condición clínica
Crecimiento	Insuficiencia del crecimiento en pacientes pediátricos asociados con: Deficiencia de la hormona del crecimiento Insuficiencia renal crónica previa al trasplante Síndrome de Noonan Síndrome de Prader-Willi Deficiencia del gen que contiene la homeosecuencia de corta estatura (SHOX, *short stature homeobox-containing gene*) Síndrome de Turner Pequeño para la edad gestacional que no ha alcanzado su talla normal para los dos años de vida Estatura baja idiopática
Mejoría del estado metabólico, aumento de la masa corporal magra, sensación de bienestar	Deficiencia de hormona del crecimiento en adultos
Aumento de la masa corporal magra, peso y resistencia física	Atrofia en pacientes con infección por VIH
Mejoría de la función gastrointestinal	Síndrome del intestino corto en pacientes que también reciben apoyo nutricional especializado

También se ha demostrado que el tratamiento con la hormona del crecimiento tiene un fuerte efecto beneficioso sobre la altura final de las niñas con **síndrome de Turner** (cariotipo 45X y las variantes). En ensayos clínicos, se ha demostrado que el tratamiento con la GH aumenta la altura final en niñas con síndrome de Turner en 10-15 cm (4-6 pulgadas). Debido a que las niñas con síndrome de Turner también tienen ovarios rudimentarios o no los presentan, la GH debe combinarse juiciosamente con esteroides gonadales para alcanzar la altura máxima. Otras afecciones en el fallo del crecimiento pediátrico para el cual se aprueba el tratamiento con la GH incluyen la insuficiencia renal crónica antes del trasplante y la poca edad gestacional al nacer, en los cuales la altura del niño permanece más de 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal a los 2 años de edad.

Un uso controvertido pero aprobado de la GH es para los niños con **talla baja idiopática** (ISS, *idiopathic short stature*). Ésta es una población heterogénea que no tiene en común ninguna causa identificable de baja estatura. Algunos han definido arbitrariamente la ISS como tener una altura de al menos 2.25 desviaciones estándar por debajo de lo normal para los niños de la misma edad y una altura prevista para adultos que es inferior a 2.25 desviaciones estándar por debajo de lo normal. En este grupo de niños, muchos años de terapia con la GH dan como resultado un aumento promedio en la altura adulta de 4-7 cm (1.57-2.76 pulgadas) a un costo de $5 000-$40 000 por año. Los complejos problemas involucrados en la relación costo-riesgo-beneficio de este uso de la GH son importantes porque aproximadamente 400 000 niños en Estados Unidos se ajustan a los criterios de diagnóstico para la ISS.

El tratamiento de los niños con baja estatura debe ser llevado a cabo por especialistas con experiencia en la administración de la GH. Los requisitos de la dosis varían con la condición que se está tratando, siendo los niños con deficiencia de la GH quienes responden mejor al tratamiento. Los niños deben ser observados de cerca para detectar una disminución de la velocidad de crecimiento, lo que podría indicar la necesidad de aumentar la dosis o la posibilidad de la fusión de las placas epifisarias o problemas intercurrentes como hipotiroidismo o desnutrición.

Otros usos de la hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento afecta a muchos sistemas de órganos y también tiene un efecto anabólico neto. Ha sido probado en una serie de condiciones que están asociadas con un estado catabólico severo y está aprobado para el tratamiento del debilitamiento en pacientes con sida. En el 2004, la GH se aprobó para el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino corto que dependen de la nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*). Después de la resección intestinal o derivación, el intestino funcional restante en muchos pacientes se somete a una amplia adaptación que le permite absorber los nutrientes de manera adecuada. Sin embargo, otros pacientes no se adaptan adecuadamente y desarrollan un síndrome de malabsorción. Se ha demostrado que la hor-

mona del crecimiento aumenta el crecimiento intestinal y mejora su función en animales de experimentación. Los beneficios del tratamiento con la GH para los pacientes con síndrome de intestino corto y dependencia a la TPN han sido, en su mayoría, de corta duración en los estudios clínicos que se han publicado hasta la fecha. La hormona del crecimiento se administra con glutamina, que también tiene efectos tróficos en la mucosa intestinal.

La hormona del crecimiento es un componente popular de los programas "antienvejecimiento". Los niveles séricos de la GH normalmente disminuyen con el envejecimiento; los programas antienvejecimiento sostienen que la inyección de la GH o la administración de drogas que pretenden aumentar la liberación de la GH son remedios eficaces contra el envejecimiento. Estas afirmaciones son en gran parte infundadas. Por el contrario, los estudios en ratones y el nematodo *Caenorhabditis elegans* han demostrado claramente que los análogos de la GH humana y la IGF-I *acortan* la esperanza de vida y que las mutaciones en la pérdida de la función en las vías de señalización para los análogos de la GH y la IGF-I prolonga la esperanza de vida. Otro uso de la GH es por parte de los atletas por un supuesto aumento en la masa muscular y el rendimiento atlético. La hormona del crecimiento es una de las drogas prohibidas por el Comité Olímpico Internacional.

En 1993, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) aprobó el uso de la hormona del crecimiento recombinante bovina (rbGH, *recombinant bovine growth hormone*) en el ganado lechero para aumentar la producción de leche. Aunque la leche y la carne de las vacas tratadas con rbGH parecen ser seguras, estas vacas tienen una mayor incidencia de mastitis, que podría aumentar el uso de antibióticos y dar como resultado mayores residuos de antibióticos en la leche y la carne.

Toxicidad y contraindicaciones

Los niños generalmente toleran bien el tratamiento con la hormona del crecimiento. Los eventos adversos son relativamente raros e incluyen pseudotumor cerebral, deslizamiento de la epífisis femoral, progresión de la escoliosis, edema, hiperglucemia y aumento del riesgo de asfixia en pacientes con obesidad severa con síndrome de Prader-Willi y obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño. Los pacientes con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de otitis media mientras toman la GH. En niños con deficiencia de GH, la evaluación periódica de otras hormonas de la hipófisis anterior puede revelar deficiencias concurrentes, que también requieren tratamiento (es decir, con hidrocortisona, levotiroxina u hormonas gonadales). La pancreatitis, la ginecomastia y la proliferación de nevos han ocurrido en pacientes que reciben la GH. Los adultos tienden a tener más efectos adversos con la terapia de la GH. El edema periférico, las mialgias y las artralgias (especialmente en las manos y las muñecas) ocurren de forma común, pero remiten con una reducción de la dosis. Puede ocurrir el síndrome del túnel carpiano. El tratamiento con la hormona del crecimiento aumenta la actividad de las isoformas del citocromo P450, lo que puede reducir los niveles séricos de fármacos metabolizados por ese sistema enzimático (véase capítulo 4). No ha habido una mayor incidencia de malignidad entre los pacientes que reciben terapia con la GH, pero dicho tratamiento está contraindicado en un paciente con una malignidad activa conocida. La retinopatía proliferativa rara vez ocurre. El tratamiento con la hormona del crecimiento en pacientes críticamente enfermos parece *aumentar* la mortalidad. Los efectos a largo plazo sobre la salud del tratamiento con la GH en la infancia son desconocidos. Los resultados del estudio sobre seguridad y adecuación de la GH en Europa (SAGHE, *safety and appropriateness of GH in Europe*) son variables. Se encontró una mayor mortalidad por todas las causas (principalmente debido a la enfermedad cardiovascular) en el grupo de tratamiento con la GH en la parte francesa del estudio, pero no se observaron riesgos a largo plazo del tratamiento en el estudio con la GH en otra región de Europa.

MECASERMINA

Un pequeño número de niños con insuficiencia del crecimiento tienen una deficiencia grave de la IGF-I que no responde a la GH exógena. Las causas incluyen mutaciones en el receptor de la GH y en la vía de señalización del receptor de la GH, anticuerpos neutralizantes contra la GH y defectos del gen IGF-I. En 2005, la FDA aprobó dos formas de la IGF-I humana recombinante (rhIGF-I, *recombinant human IGF-I*) para el tratamiento de la deficiencia grave de la IGF-I que no responde a la GH: mecasermina y mecasermina rinfabato. La mecasermina es rhIGF-I sola, mientras que la mecasermina rinfabato es un complejo de rhIGF-I y la proteína-3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina humana recombinante (rhIGFBP-3, *recombinant human insulin-like growth factor-binding protein-3*). Esta proteína de unión aumenta significativamente la semivida circulante de la rhIGF-I. Normalmente, la gran mayoría de la IGF-I circulante está unida a la IGFBP-3, que es producida principalmente por el hígado bajo el control de la GH. Debido a la liquidación de una patente, la mecasermina rinfabato no está disponible para indicaciones relacionadas con estatura baja. La mecasermina se administra por vía subcutánea dos veces al día a la dosis inicial recomendada de 0.04-0.08 mg/kg por dosis y aumentada semanalmente hasta una dosis máxima dos veces al día de 0.12 mg/kg por dosis.

El efecto adverso más importante observado con la mecasermina es la hipoglucemia. Para evitar la hipoglucemia, las instrucciones de prescripción requieren el consumo de una comida o refrigerio que contenga carbohidratos 20 minutos antes o después de la administración de la mecasermina. Varios pacientes han experimentado hipertensión intracraneal, hipertrofia adenoamigdalar y elevación asintomática de las enzimas hepáticas.

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Los antagonistas de la GH se usan para revertir los efectos de las células productoras de la GH (somatotrofas) en la hipófisis anterior

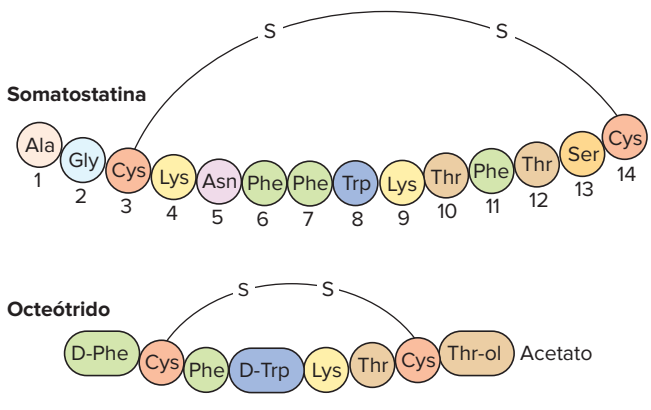


FIGURA 37-2 **Arriba:** secuencia de aminoácidos de la somatostatina. **Abajo:** secuencia del análogo sintético, octeótrido.

que tienden a formar tumores secretores de la GH. Los adenomas hipofisarios secretores de hormonas ocurren con mayor frecuencia en adultos. En los adultos, los adenomas secretores de la GH causan **acromegalia**, que se caracteriza por un crecimiento anormal de cartílago y tejido óseo, y muchos órganos, incluidos la piel, los músculos, el corazón, el hígado y el tracto gastrointestinal. Cuando se produce un adenoma secretor de la GH antes de que se cierre la epífisis del hueso largo, se produce una afección rara, el **gigantismo**. Los adenomas hipofisarios de mayor tamaño producen mayores cantidades de la GH y también pueden afectar la función visual y del sistema nervioso central al invadir las estructuras cerebrales cercanas. La terapia de elección inicial para los adenomas secretores de la GH es la cirugía endoscópica transesfenoidal. La terapia médica con antagonistas de la GH se introduce si la hipersecreción de GH persiste después de la cirugía. Estos agentes incluyen análogos de la somatostatina y agonistas del receptor de la dopamina, que reducen la producción de la GH, y el reciente **pegvisomant** antagonista del receptor de la GH, que evita que la GH active las vías de su señalización. La radioterapia está reservada para pacientes con una respuesta inadecuada a terapias quirúrgicas y médicas.

Análogos de la somatostatina

La somatostatina, un péptido de 14 aminoácidos (figura 37-2), se encuentra en el hipotálamo, otras partes del sistema nervioso central, el páncreas y otros sitios en el tracto gastrointestinal. Funciona principalmente como un factor paracrino inhibidor e inhibe la liberación de la GH, la TSH, el glucagón, la insulina y la gastrina. La somatostatina se elimina rápidamente de la circulación, con una semivida de 1-3 minutos. El riñón parece desempeñar un papel importante en su metabolismo y excreción.

La somatostatina tiene una utilidad terapéutica limitada debido a la corta duración de su acción y a múltiples efectos en muchos sistemas de secreción. Se han desarrollado una serie de análogos de la somatostatina de acción más prolongada que conservan la actividad biológica. El **octreótido**, el análogo de la somatostatina más utilizado (figura 37-2), es 45 veces más potente que la somatostatina en la inhibición de la liberación de la GH, pero sólo dos veces más potente en la reducción de la secreción de la insulina. Debido a este efecto relativamente reducido en las células beta pancreáticas, la hiperglucemia rara vez se produce durante el tratamiento. La semivida de eliminación en el plasma del octreótido es de aproximadamente 80 minutos, 30 veces más que la de la somatostatina.

El octreótido administrado en dosis de 50 a 200 μg por vía subcutánea cada 8 horas reduce los síntomas causados por una variedad de tumores que secretan hormonas: la acromegalia, el síndrome carcinoide, gastrinoma, glucagonoma, insulinoma, VIPoma y tumor secretor de ACTH. Otras indicaciones de uso terapéutico incluyen la diarrea —secretoria, asociada a VIH, diabética, por quimioterapia o inducida por radiación— e hipertensión portal. La gammagrafía con receptores de somatostatina, utilizando el octreótido radiomarcado, es útil para localizar tumores neuroendocrinos que tienen receptores de somatostatina y ayuda a predecir la respuesta a la terapia con octreótido. El octreótido también es útil para el control agudo de la hemorragia por várices esofágicas.

La suspensión de la acción prolongada inyectable con acetato de octeótrido es una formulación de microesferas de liberación lenta. Puede instituirse después de que se haya demostrado que un curso breve de octeótrido de acción más corta es efectivo y tolerado. Las inyecciones en los músculos glúteos alternos se repiten a intervalos de 4 semanas en dosis de 10-40 mg.

Los efectos adversos de la terapia con octeótrido incluyen náuseas, vómitos, calambres abdominales, flatulencia y esteatorrea con deposiciones voluminosas. El sedimento biliar y los cálculos biliares pueden aparecer después de 6 meses de uso en 20-30% de los pacientes. Sin embargo, la incidencia anual de cálculos biliares sintomáticos es de alrededor de 1%. Los efectos cardiacos incluyen bradicardia sinusal (25%) y alteraciones de la conducción (10%). El dolor en el sitio de inyección es común, especialmente con la suspensión del octreótido de acción prolongada. Con el uso a largo plazo del octeótrido puede ocurrir deficiencia de la vitamina B_{12}.

Una formulación de acción prolongada del **lanreótido**, otro análogo octapéptido de la somatostatina, está aprobado para el tratamiento de la acromegalia. El lanreótido parece tener efectos comparables a los del octeótrido en la reducción de los niveles de GH y la normalización de las concentraciones de la IGF-I.

Pegvisomant

El pegvisomant es un antagonista del receptor de la GH utilizado para tratar la acromegalia. Es el derivado del polietilenglicol (PEG, *polyethylene glycol*) de una GH mutante, B2036. La pegilación reduce su eliminación y mejora su efectividad clínica general. Al igual que la GH nativa, el pegvisomant tiene dos sitios de unión al receptor de la GH. Sin embargo, uno de sus sitios de unión al receptor de la GH tiene una afinidad incrementada por el receptor de la GH, mientras que su segundo sitio de unión al receptor de GH tiene una afinidad reducida. Esta afinidad diferencial del receptor permite el paso inicial (dimerización del receptor de la GH) pero bloquea los cambios conformacionales requeridos para la transducción de la señal. En ensayos clínicos, el pegvisomant se administró por vía subcutánea a pacientes con acromegalia; el tratamiento diario durante 12 meses o más reduce los niveles séricos de la IGF-I al rango de normalidad en 97%. El pegvisomant no inhibe la secreción de la GH y puede provocar un aumento de los niveles de la GH y un posible crecimiento de adenoma. No se han observado problemas graves; sin embargo, se han informado aumentos en las enzimas hepáticas sin insuficiencia hepática.

LAS GONADOTROPINAS (HORMONA FOLICULOESTIMULANTE Y HORMONA LUTEINIZANTE) Y GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Las gonadotropinas son producidas por las células gonadotropas, que comprenden 7-15% de las células en la hipófisis. Estas hormonas cumplen funciones complementarias en el proceso reproductivo. En las mujeres, la función principal de la FSH es estimular el desarrollo del folículo ovárico. Tanto la FSH como la LH son necesarias para la esteroidogénesis ovárica. En el ovario, la LH estimula la producción de andrógenos por las células de la teca en la etapa folicular del ciclo menstrual, mientras que la FSH estimula la conversión de los andrógenos en estrógenos por las células de la granulosa. En la fase lútea del ciclo menstrual, la producción de estrógenos y progesterona está principalmente bajo el control primero de la hormona luteinizante y luego, si ocurre el embarazo, bajo el control de la gonadotropina coriónica humana (hCG). La gonadotropina coriónica humana es una glicoproteína placentaria casi idéntica a la LH; sus acciones están mediadas a través de los receptores de la LH.

En los hombres, la FSH es el principal regulador de la espermatogénesis, mientras que la LH es el principal estímulo para la síntesis de la testosterona en las células de Leydig. La FSH ayuda a man-

tener altas concentraciones locales de andrógenos en la vecindad de los espermatozoides en desarrollo, al estimular la producción de la proteína fijadora de andrógenos en las células de Sertoli. La FSH también estimula la conversión en las células de Sertoli de la testosterona a estrógeno que también se requiere para la espermatogénesis.

La FSH, LH y hCG están disponibles en varias formas farmacéuticas. Se utilizan en estados de infertilidad para estimular la espermatogénesis en los hombres e inducir el desarrollo del folículo y la ovulación en las mujeres. Su uso clínico más común es para la estimulación ovárica controlada que es la piedra angular de las tecnologías de reproducción asistida, como la fertilización *in vitro* [(IVF, *in vitro fertilization*), véase a continuación].

Química y farmacocinética

Las tres hormonas —FSH, LH y hCG— son heterodímeros que comparten una subunidad α idéntica además de una subunidad β distinta que confiere especificidad al receptor. Las subunidades β de hCG y la LH son casi idénticas, y estas dos hormonas se usan de forma intercambiable. Todas las preparaciones de gonadotropinas se administran por inyección subcutánea o intramuscular, generalmente a diario. La semivida varía según la preparación y la vía de inyección de 10 a 40 horas.

A. Menotropinas

El primer producto de la gonadotropina comercial que contenía tanto FSH como LH se extrajo de la orina de mujeres posmenopáusicas. Este extracto purificado de FSH y LH se conoce como **menotropinas**, o gonadotropinas menopáusicas humanas **(hMG)**. Desde principios de la década de 1960, estas preparaciones se utilizaron para la estimulación del desarrollo del folículo en las mujeres. Las primeras técnicas de extracción fueron muy crudas, requiriendo alrededor de 30 L de orina para fabricar suficiente hMG, necesaria para un solo ciclo de tratamiento. Estas preparaciones iniciales también estaban contaminadas con otras proteínas; menos de 5% de las proteínas presentes eran bioactivas. La relación de bioactividad de la FSH a la LH de estas preparaciones iniciales fue de 1:1. A medida que la pureza mejoraba, era necesario agregar hCG para mantener esta relación de bioactividad.

B. Hormona foliculoestimulante

Tres formas de la FSH purificada están disponibles. La **urofolitropina**, también conocida como uFSH (*urofollitropin of FSH*), es una preparación purificada de la FSH humana extraída de la orina de las mujeres posmenopáusicas. Prácticamente toda la actividad de la LH se ha eliminado mediante una forma de cromatografía de inmunoafinidad que utiliza anticuerpos anti-hCG. La urofolitropina se retiró del mercado de Estados Unidos en 2015. También están disponibles dos formas recombinantes de la FSH (**rFSH**, *recombinant forms of FSH*): **folitropina alfa** y **folitropina beta**. Las secuencias de aminoácidos de estos dos productos son idénticas a las de la FSH humana. Se diferencian entre sí y de la urofolitropina en la composición de las cadenas laterales de carbohidratos. Las preparaciones de la rFSH tienen una semivida más corta que las preparaciones derivadas de la orina humana, pero estimulan la secreción de estrógenos al menos tan eficientemente y, en algunos estudios, de manera más eficiente. En comparación con las gonadotropinas derivadas de la orina, las preparaciones de la rFSH tienen poca contaminación de proteínas, mucho menos variabilidad de lote a lote y pueden causar menos reacción local en el tejido. Las preparaciones de la rFSH son considerablemente más caras.

C. Hormona luteinizante

La **lutropina alfa**, la primera y única forma recombinante de LH humana, se introdujo en Estados Unidos en 2004, pero se retiró en el 2012. Cuando se administra por inyección subcutánea, tiene una semivida de aproximadamente 10 horas. La lutropina sólo ha sido aprobada para su uso en combinación con la folitropina alfa para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres hipogonadales hipogonadotrópicas infértiles con deficiencia profunda de la LH (<1.2 UI/L). La lutropina alfa con la folitropina alfa también puede ser beneficiosa en ciertos subgrupos de mujeres normogonadotrópicas (p. ej., aquellas con una respuesta inadecuada a la monoterapia con folitropina alfa previa). No ha sido aprobado para su uso con otras preparaciones de FSH o para la inducción de la ovulación.

D. Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana es producida por la placenta humana y se excreta en la orina, desde donde se puede extraer y purificar. Es una glicoproteína que consiste en una subunidad α de 92 aminoácidos prácticamente idéntica a la de la FSH, la LH y la TSH, y una subunidad β de 145 aminoácidos que se asemeja a la de la LH excepto por la presencia de una secuencia carboxilo terminal de 30 aminoácidos no presentes en la LH. La **coriogonadotropina alfa** (rhCG, *choriogonadotropin alfa*) es una forma recombinante de la hCG. Debido a su mayor consistencia en la actividad biológica, la rhCG se empaqueta y dosifica en base al peso en lugar de las unidades de actividad. Todas las otras gonadotropinas, incluida la rFSH, se empaquetan y dosifican en función de las unidades de actividad. Tanto la preparación de hCG que se purifica de la orina humana y la rhCG puede administrarse por inyección subcutánea o intramuscular.

Farmacodinámica

Las gonadotropinas y la hCG ejercen sus efectos a través de los receptores acoplados a la proteína G. La LH y la FSH tienen efectos complejos en los tejidos reproductivos en ambos sexos. En las mujeres, estos efectos cambian a lo largo del ciclo menstrual como resultado de una compleja interacción entre los efectos dependientes de la concentración de las gonadotropinas, la intercomunicación de la LH, la FSH y los esteroides gonadales, y la influencia de otras hormonas ováricas. Se requiere un patrón coordinado de secreción de la FSH y la LH durante el ciclo menstrual (véase la figura 40-1) para el desarrollo normal del folículo, la ovulación y el embarazo.

Durante las primeras 8 semanas de embarazo, la progesterona y el estrógeno necesarios para mantener el embarazo son producidos por el cuerpo lúteo ovárico. Durante los primeros días después de la ovulación, el cuerpo lúteo se mantiene por la LH materna. Sin embargo, como la concentración de la LH materna disminuye debido a concentraciones crecientes de progesterona y estrógeno, el cuerpo lúteo continuará funcionando sólo si la función de la LH materna es asumida por la hCG producida por las células sincitiotrofoblasto en la placenta.

Farmacología clínica

A. Inducción a la ovulación

Las gonadotropinas se utilizan para inducir el desarrollo folicular y la ovulación en mujeres sin ovulación que es secundaria al hipogonadismo hipogonadotrópico, el síndrome de ovario poliquístico y otras causas. Debido al alto costo de las gonadotropinas y la necesidad de una estrecha vigilancia durante su administración, general-

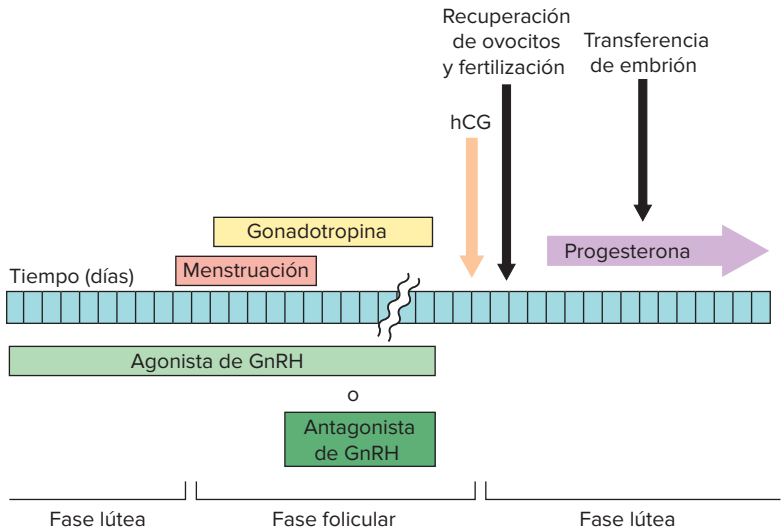


FIGURA 37-3 Estimulación ovárica controlada en preparación para una tecnología de reproducción asistida, como la fertilización *in vitro*. Fase folicular: el desarrollo del folículo se estimula con inyecciones de gonadotropina que comienzan aproximadamente 2 días después del comienzo de la menstruación. Cuando los folículos están listos, según se evalúa mediante la medición por ultrasonido del tamaño del folículo, la maduración final del ovocito se induce mediante una inyección de hCG. Fase lútea: poco después, los ovocitos se recuperan y fertilizan *in vitro*. La fase lútea del receptor es compatible con las inyecciones de progesterona. Para prevenir un aumento prematuro de la hormona luteinizante, la secreción endógena de la LH se inhibe con un agonista de GnRH o un antagonista de GnRH. En la mayoría de los protocolos, el agonista de la GnRH se inicia a la mitad del ciclo lúteo anterior.

mente se reservan para las mujeres sin ovulación que no responden a otras formas de tratamiento menos complicadas (p. ej., clomifeno, véase el capítulo 40). Las gonadotropinas también se usan para la **estimulación ovárica controlada** en procedimientos de tecnología de reproducción asistida. Actualmente, varios protocolos diferentes usan las gonadotropinas en la inducción de la ovulación y la estimulación controlada de la ovulación, y continuamente se están desarrollando nuevos protocolos para mejorar las tasas de éxito y disminuir los dos riesgos principales de la inducción de la ovulación: embarazos múltiples y **síndrome de hiperestimulación ovárica** [(**OHSS**, *ovarian hyperstimulation síndrome*), véase a continuación].

Aunque los detalles difieren, todos estos protocolos se basan en la fisiología compleja que subyace a un ciclo menstrual normal. Al igual que un ciclo menstrual, la estimulación controlada de la ovulación se analiza en relación con un ciclo que comienza el primer día de una hemorragia menstrual (figura 37-3). Poco después del primer día (usualmente el día 2), se comienzan las inyecciones diarias con una de las preparaciones de la FSH (hMG, urofolitropina o rFSH) y se continúan durante aproximadamente 8 a 12 días. En mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico, el desarrollo del folículo requiere tratamiento con una combinación de la FSH y la LH porque estas mujeres no producen el nivel basal de la LH que se requiere para el desarrollo normal del folículo. La dosis y la duración del tratamiento con la gonadotropina se basan en la respuesta medida por la concentración del estradiol sérico y por la evaluación ecográfica del desarrollo del folículo ovárico. Cuando se usan gonadotropinas exógenas para estimular el desarrollo del folículo, existe un riesgo de un aumento endógeno prematuro en la LH debido a los niveles de estradiol sérico rápidamente en aumento. Para prevenir esto, las gonadotropinas casi siempre se administran junto con un fármaco que bloquea los efectos de la GnRH endógena, ya sea la administración continua de un agonista de la GnRH, que regula negativamente los receptores de GnRH o un antagonista del receptor de GnRH (véase abajo y figura 37-3).

Cuando se produce la maduración folicular adecuada, la gonadotropina y el agonista de la GnRH o las inyecciones de los antagonistas de la GnRH se suspenden y se administra hCG (3 300-10 000 UI) por vía subcutánea para inducir la maduración folicular final y, en los protocolos de inducción de la ovulación, la ovulación. La administración de hCG es seguida por el coito programado o la inseminación intrauterina en la inducción de la ovulación y por la recuperación de los oocitos en procedimientos de tecnología de reproducción asistida. Debido a que el uso de los agonistas o los antagonistas de la GnRH durante la fase folicular de la inducción de la ovulación suprime la producción endógena de LH, es importante proporcionar un soporte hormonal exógeno en la fase lútea. En ensayos clínicos, la progesterona exógena, la hCG o una combinación de ambas han sido eficaces para proporcionar un soporte luteínico adecuado. Sin embargo, se prefiere la progesterona para el soporte luteínico porque la hCG conlleva un mayor riesgo de OHSS en pacientes con alta respuesta folicular a las gonadotropinas.

B. Infertilidad masculina

La mayoría de los signos y síntomas de hipogonadismo en los hombres (p. ej., retraso en la pubertad, retención de las características sexuales secundarias prepúberes después de la pubertad) pueden tratarse adecuadamente con andrógeno exógeno; sin embargo, el tratamiento de la infertilidad en hombres hipogonadinos requiere la actividad tanto de la LH como de la FSH. Por muchos años, la terapia convencional ha consistido en un tratamiento inicial durante 8-12 semanas con inyecciones de 1 000-2 500 UI de hCG varias veces por semana. Después de la fase inicial, la hMG se inyecta a una dosis de 75-150 unidades tres veces por semana. En los hombres con hipogonadismo hipogonadal, el esperma tarda un promedio de 4-6 meses en aparecer en la eyaculación hasta en 90% de los pacientes, pero a menudo no a los niveles normales. Incluso si el embarazo no ocurre espontáneamente, la cantidad de espermatozoi-

des suele ser suficiente para que el embarazo se pueda lograr mediante inseminación con el semen del paciente (inseminación intrauterina) o con la ayuda de una técnica de reproducción asistida como la fertilización *in vitro* con o sin administración intracitoplásmica de inyección de esperma (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), en la que se inyecta un único espermatozoide directamente en un ovocito maduro que se recuperó después de la estimulación ovárica controlada de una pareja femenina. Con el advenimiento del ICSI, el umbral mínimo de espermatogénesis requerido para el embarazo disminuye mucho.

C. Usos desactualizados

La gonadotropina coriónica está aprobada para el tratamiento de la criptorquidia prepuberal. Niños prepúberes fueron tratados con inyecciones intramusculares de hCG durante 2-6 semanas. Sin embargo, este uso clínico ya no se admite porque la eficacia a largo plazo del tratamiento hormonal de la criptorquidia (~20%) es mucho menor que la eficacia a largo plazo del tratamiento quirúrgico (>95%) y debido a la preocupación de que el tratamiento en la primera infancia con hCG tiene un impacto negativo en las células germinales además de aumentar el riesgo de la pubertad precoz.

En Estados Unidos, la gonadotropina coriónica tiene una advertencia de recuadro negro en contra de su uso para bajar de peso. El uso de la hCG más la restricción calórica severa para la pérdida de peso fue popularizada por una publicación en la década de 1950 que afirmaba que la hCG selectivamente moviliza las reservas de grasa corporal. Esta práctica continúa hoy, a pesar de la preponderancia de la evidencia científica posterior en los ensayos controlados con placebo de que la hCG no proporciona ningún beneficio de pérdida de peso más allá de la pérdida de peso asociada con la restricción severa calórica sola.

Toxicidad y contraindicaciones

En mujeres tratadas con gonadotropinas y hCG, las dos complicaciones más graves son **OHSS** y **embarazos múltiples**. La estimulación del ovario durante la inducción de la ovulación a menudo conduce a un agrandamiento ovárico no complicado que generalmente se resuelve espontáneamente. Sin embargo, puede producirse OHSS y puede asociarse con agrandamiento de los ovarios, la depleción intravascular, ascitis, disfunción hepática, edema pulmonar, desequilibrio electrolítico y eventos tromboembólicos. Aunque OHSS suele ser autolimitado, con una resolución espontánea en pocos días, la enfermedad grave puede requerir hospitalización y cuidados intensivos. El desencadenamiento de la maduración final de los ovocitos con la hCG conlleva el riesgo de inducir OHSS. Los agonistas de la GnRH también inducen esta maduración final de los ovocitos promoviendo la liberación de las reservas endógenas de gonadotropinas a partir de la hipófisis y pueden usarse como una alternativa a la hCG. El uso del disparador agonista de la GnRH reduce drásticamente el riesgo de OHSS, debido a la corta semivida de la sobrecarga de la LH endógena inducida por el agonista de la GnRH.

La probabilidad de embarazos múltiples aumenta mucho cuando se utilizan técnicas de inducción de la ovulación y de reproducción asistida. En la inducción de la ovulación, se estima que el riesgo de un embarazo múltiple es de 5-10%, mientras que el porcentaje de embarazos múltiples en la población general se acerca a 1%. Los embarazos múltiples conllevan un mayor riesgo de complicaciones, como diabetes gestacional, preeclampsia y trabajo de parto prematuro. Para los procedimientos de fertilización *in vitro*, el riesgo de embarazo múltiple se determina principalmente por la cantidad de embriones transferidos al receptor. Una fuerte tendencia en los últimos años ha sido transferir embriones individuales.

Otros efectos adversos informados del tratamiento con gonadotropina son el dolor de cabeza, la depresión, el edema, la pubertad precoz y (raramente) producción de anticuerpos contra la hCG. En hombres tratados con gonadotropinas, el riesgo de ginecomastia se correlaciona directamente con el nivel de testosterona producido en respuesta al tratamiento.

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS Y SUS ANÁLOGOS

La hormona liberadora de gonadotropina es secretada por neuronas en el hipotálamo. Viaja a través del plexo portal venoso hipotalámico-hipofisario a la hipófisis anterior, donde se une a los receptores acoplados a la proteína G en las membranas plasmáticas de las células gonadotrópicas. La secreción *pulsátil* de la GnRH es necesaria para estimular a células gonadotropas a producir y liberar la LH y la FSH.

La administración sostenida *no pulsátil* de análogos de la GnRH o la GnRH *inhibe* la liberación de FSH y LH por la hipófisis, tanto en mujeres como en hombres, lo que produce hipogonadismo hipogonadotrópico. Los agonistas de la GnRH se usan para inducir la supresión gonadal en hombres con cáncer de próstata o niños con pubertad precoz central. También se usan en mujeres que se someten a procedimientos de tecnología de reproducción asistida o que tienen un problema ginecológico que se beneficia con la supresión ovárica.

Química y farmacocinética

A. Estructura

La GnRH es un decapéptido que se encuentra en todos los mamíferos. La **gonadorrelina** es una sal de acetato de GnRH humana sintética. La sustitución de los aminoácidos en la posición 6 o la sustitución de la glicinamida en el extremo carboxilo terminal produce agonistas sintéticos. Ambas modificaciones las hacen más potentes y más duraderas que la GnRH nativa y la gonadorrelina. Dichos análogos de la GnRH incluyen la **goserelina**, la **buserelina**, la **histrelina**, la **leuprolida**, la **nafarelina** y la **triptorelina**.

B. Farmacocinética

La gonadorrelina se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Otros agonistas de la GnRH pueden administrarse por vía subcutánea, intramuscular, mediante pulverización nasal (nafarelina) o como un implante subcutáneo. La semivida de la gonadorrelina intravenosa es de 4 minutos, y las semividas de los análogos de la GnRH subcutáneos e intranasales son de aproximadamente 3 horas. La duración de los usos clínicos de los agonistas de la GnRH varía desde unos pocos días para la estimulación ovárica controlada hasta varios años para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Por tanto, las preparaciones se han desarrollado con un rango de duraciones de la acción de varias horas (para la administración diaria) a 1, 4, 6 o 12 meses (formas de depósito).

Farmacodinámica

Las acciones fisiológicas de la GnRH muestran complejas relaciones dosis-respuesta que cambian drásticamente desde el periodo fetal hasta el final de la pubertad. Esto no es sorprendente en vista del complejo papel que realiza la GnRH en la reproducción normal, particularmente en la reproducción femenina. Durante el pe-

riodo fetal y neonatal ocurre la liberación pulsátil de la GnRH y es responsable de estimular la producción de la LH y la FSH. Posteriormente, desde la edad de 2 años hasta el inicio de la pubertad, la secreción de la GnRH disminuye y la hipófisis simultáneamente muestra una sensibilidad muy baja a la GnRH. Justo antes de la pubertad, se produce un aumento en la frecuencia y amplitud de la liberación de GnRH y luego, en la pubertad temprana, aumenta la sensibilidad de la hipófisis a la GnRH, lo cual se debe en parte al efecto del aumento de las concentraciones de esteroides gonadales. En las mujeres, por lo general, transcurren varios meses hasta un año después del inicio de la pubertad para que el sistema hipotalámico-hipofisario produzca un aumento de la LH y la ovulación. Al final de la pubertad, el sistema está bien establecido para que los ciclos menstruales se desarrollen a intervalos relativamente constantes. La amplitud y la frecuencia de los pulsos de la GnRH varían en un patrón regular a través del ciclo menstrual con las amplitudes más altas que ocurren durante la fase lútea y la frecuencia más alta que ocurre tarde en la fase folicular. Las frecuencias de pulso más bajas favorecen la secreción de la FSH, mientras que las frecuencias de pulso más altas favorecen la secreción de la LH. Los esteroides gonadales y las hormonas peptídicas activina, inhibina y folistatina tienen efectos moduladores complejos sobre la respuesta gonadotrópica a la GnRH.

En el uso farmacológico de la GnRH y sus análogos, la administración intravenosa por pulsos de gonadorrelina cada 1-4 horas estimula la secreción de la FSH y la LH. La administración continua de gonadorrelina o sus análogos de acción más larga produce una respuesta bifásica. Durante los primeros 7-10 días, un efecto agonista da como resultado un aumento de las concentraciones de hormonas gonadales en hombres y mujeres; esta fase inicial se conoce como una *llamarada*. Después de este periodo, la presencia continuada de la GnRH da como resultado una acción inhibidora que se manifiesta como una caída en la concentración de las gonadotropinas y los esteroides gonadales (es decir, estado hipogonadal hipogonadotrópico). La acción inhibitoria se debe a una combinación de regulación negativa del receptor y cambios en las vías de señalización activadas por la GnRH.

Farmacología clínica

Los agonistas de la GnRH se utilizan ocasionalmente para la estimulación de la producción de gonadotropinas. Se usan mucho más comúnmente para la supresión de la liberación de la gonadotropina.

A. Estimulación

1. *Infertilidad femenina:* En la era actual de amplia disponibilidad de gonadotropinas y tecnología de reproducción asistida, el uso de la administración pulsátil de la GnRH para tratar la infertilidad es poco común. Aunque la GnRH pulsátil es menos probable que cause embarazos múltiples y OHSS que las gonadotropinas, las molestias y los costos asociados con el uso continuo de una bomba intravenosa y las dificultades para obtener la GnRH nativa (gonadorrelina) son barreras para la GnRH pulsátil. Cuando se usa este enfoque, una bomba programable portátil alimentada por batería y una sonda intravenosa administran pulsos de gonadorrelina cada 90 minutos.

La gonadorrelina o un análogo agonista de la GnRH pueden usarse para iniciar un aumento de la LH y la ovulación en mujeres con infertilidad que se someten a la inducción de la ovulación con gonadotropinas. Tradicionalmente, la hCG se ha utilizado para iniciar la ovulación en esta situación. Sin embargo, existe alguna evidencia de que la gonadorrelina o un agonista de la GnRH es menos probable que cause OHSS que la hCG.

2. *Infertilidad masculina:* Es posible utilizar gonadorrelina pulsátil para la infertilidad en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico hipotalámico. Una bomba portátil infunde gonadorrelina por vía intravenosa cada 90 minutos. Los niveles séricos de testosterona y los análisis de semen deben realizarse regularmente. Se requieren al menos 3-6 meses de infusiones pulsátiles antes de que se vean cantidades significativas de espermatozoides. Como se describió anteriormente, el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico se realiza más comúnmente con la hCG y la hMG o sus equivalentes recombinantes.

3. *Diagnóstico de la sensibilidad de la LH:* La GnRH puede ser útil para determinar si la pubertad tardía en un adolescente hipogonadotrópico se debe a un retraso constitucional o al hipogonadismo hipogonadotrópico. La respuesta de la LH (pero no la respuesta de la FSH) a una dosis única de GnRH puede distinguir entre estas dos condiciones; sin embargo, puede haber una superposición individual significativa en la respuesta de la LH entre los dos grupos. Los niveles séricos de la LH se miden antes y varias veces después de un bolo intravenoso o subcutáneo de GnRH. Un aumento en la LH sérica con un pico que es mayor que 5-8 mUI/mL sugiere un estado puberal temprano. Una respuesta alterada a la LH sugiere hipogonadismo hipogonadotrópico debido a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, pero no descarta el retraso constitucional de la pubertad.

B. Supresión de la producción de gonadotropina

1. *Estimulación ovárica controlada:* En la estimulación ovárica controlada que proporciona múltiples ovocitos maduros para las tecnologías de reproducción asistida, como la fertilización *in vitro*, es fundamental suprimir una oleada endógena de LH que podría desencadenar prematuramente la ovulación. Esta supresión se logra con mayor frecuencia mediante inyecciones subcutáneas diarias de leuprolida o aplicaciones nasales diarias de nafarelina. Para la leuprolida, el tratamiento generalmente se inicia con 1 mg al día durante aproximadamente 10 días hasta que ocurre el sangrado menstrual. En ese momento, la dosis se reduce a 0.5 mg diarios hasta que se administre la hCG (figura 37-3). Para la nafarelina, la dosis inicial es generalmente de 400 mcg dos veces al día, que se reduce a 200 mcg cuando ocurre el sangrado menstrual.

2. *Endometriosis:* La endometriosis se define como la presencia de endometrio sensible a los estrógenos fuera del útero que produce dolor abdominal cíclico en mujeres premenopáusicas. El dolor de la endometriosis a menudo se reduce al abolir la exposición a los cambios cíclicos en las concentraciones de estrógeno y progesterona que son una parte normal del ciclo menstrual. La supresión ovárica inducida por el tratamiento continuo con un agonista de la GnRH reduce en gran medida las concentraciones de estrógenos y progesterona y evita los cambios cíclicos. La duración preferida del tratamiento con un agonista de la GnRH se limita a 6 meses porque la supresión ovárica más allá de este periodo puede dar como resultado una disminución de la densidad mineral ósea. Cuando el alivio en el dolor, con el tratamiento con un agonista de la GnRH, permite continuar el tratamiento durante más de 6 meses, la adición de la terapia de refuerzo (estrógeno o progestinas) reduce o elimina la pérdida

mineral ósea inducida por el agonista de la GnRH y proporciona alivio sintomático sin reducir la eficacia de alivio del dolor. La leuprolida y la goserelina se administran como en preparados de depósito, que proporcionan 1 o 3 meses de actividad agonista continua de la GnRH. La nafarelina se administra dos veces al día como un aerosol nasal a una dosis de 0.2 mg por aerosol.

3. *Leiomiomas uterinos (fibromas uterinos):* Los leiomiomas uterinos son tumores benignos del músculo liso, sensibles a los estrógenos en el útero que pueden causar menorragia, con anemia asociada y dolor pélvico. El tratamiento durante 3-6 meses con un agonista de la GnRH reduce el tamaño del mioma y, cuando se combina con hierro suplementario, mejora la anemia. Los efectos de los agonistas de la GnRH son temporales, con un crecimiento recurrente gradual de los leiomiomas al tamaño previo dentro de varios meses después del cese del tratamiento. Los agonistas de la GnRH se han utilizado ampliamente para el tratamiento preoperatorio de los leiomiomas uterinos, tanto para la miomectomía como para la histerectomía. Se ha demostrado que los agonistas de la GnRH mejoran los parámetros hematológicos, acortan la estancia hospitalaria y disminuyen la pérdida de sangre, el tiempo quirúrgico y el dolor posoperatorio cuando se administran durante 3 meses antes de la operación.

4. *Cáncer de próstata:* La terapia de privación de andrógenos es la principal terapia médica para el cáncer de próstata. La terapia antiandrogénica combinada con un agonista de la GnRH continuo y un antagonista del receptor de andrógenos es tan efectiva como la castración quirúrgica reduciendo las concentraciones y los efectos de la testosterona en el suero. La leuprolida, la goserelina, la histrelina, la buserelina y la triptorelina están aprobados para esta indicación. La formulación preferida es en preparados de depósito de acción prolongada que proporciona 1, 3, 4, 6 o 12 meses de terapia activa con los medicamentos. Durante los primeros 7-10 días de terapia con los análogos de la GnRH, los niveles de testosterona en suero aumentan debido a la acción agonista del fármaco; esto puede precipitar el dolor en pacientes con metástasis óseas y el crecimiento tumoral y los síntomas neurológicos en pacientes con metástasis vertebrales. También puede empeorar temporalmente los síntomas de la obstrucción urinaria. Tales brotes tumorales generalmente se pueden evitar con la administración concomitante de un antagonista del receptor de andrógenos (flutamida, bicalutamida o nilutamida) (véase capítulo 40). Dentro de aproximadamente las 2 semanas, los niveles de testosterona en suero caen al rango hipogonadal.

5. *Pubertad precoz central:* La administración continua de un agonista de la GnRH está indicada para el tratamiento de la pubertad precoz central (inicio de las características sexuales secundarias antes de los 7-8 años en las niñas o de los 9 años en los niños). Antes de iniciar el tratamiento con un agonista de la GnRH, se debe confirmar la pubertad precoz central demostrando una respuesta de la gonadotropina puberal a la GnRH o una "dosis de prueba" de un análogo de la GnRH. El tratamiento generalmente se indica en un niño cuya altura final se vería significativamente comprometida (como lo demuestra una edad ósea significativamente avanzada) o en quienes el desarrollo temprano de las características sexuales secundarias puberales o las menstruaciones causa angustia emocional significativa. Si bien la pubertad precoz central con frecuencia es idiopática, es importante descartar la patología del sistema nervioso central con imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del área hipotalámica-hipofisaria.

El tratamiento se realiza con mayor frecuencia cada mes o cada tres meses, con una inyección intramuscular en preparados de depósito de acetato de leuprolida o con un implante de acetato de histrelina una vez al año. También están disponibles los regímenes subcutáneos diarios y los múltiples regímenes diarios de pulverización nasal de los agonistas de la GnRH, pero no se recomiendan debido a una mala adherencia. El tratamiento con un agonista de la GnRH generalmente se continúa el tiempo suficiente para optimizar la altura adulta y permitir el desarrollo puberal concurrente con los compañeros. Por lo general, el tratamiento se continúa hasta los 11 años en las mujeres y los 12 años en los hombres.

6. *Otros:* La supresión gonadal proporcionada por el tratamiento continuo con los agonistas de la GnRH se usa en el tratamiento del cáncer avanzado de mama y de ovario. Además, las guías publicadas de la práctica clínica recientemente recomiendan el uso de la administración continua de los agonistas de la GnRH en adolescentes transexuales precoces para bloquear la pubertad endógena antes del tratamiento posterior con hormonas gonadales cruzadas.

Toxicidad

La gonadorrelina puede causar dolor de cabeza, aturdimiento, náuseas y sofocos. A menudo ocurre inflamación local en los sitios de la inyección subcutánea. Se ha producido dermatitis de hipersensibilidad generalizada después de la administración subcutánea a largo plazo. Las reacciones de hipersensibilidad agudas raras incluyen broncoespasmo y anafilaxia. Se han notificado casos de apoplejía hipofisaria repentina y ceguera tras la administración de la GnRH a un paciente con un tumor hipofisario que secreta gonadotropina.

El tratamiento continuo de mujeres con un análogo de la GnRH (leuprolida, nafarelina, goserelina) causa los síntomas típicos de la menopausia, que incluyen sofocos, sudores y dolores de cabeza. También puede haber depresión, disminución de la libido, dolor generalizado, sequedad vaginal y atrofia mamaria. Los quistes ováricos pueden desarrollarse durante el primer mes de tratamiento debido a su efecto de exacerbación sobre la secreción de la gonadotropina y generalmente desaparecen después de 6 semanas adicionales. Con el uso prolongado puede ocurrir la disminución de la densidad mineral ósea y la osteoporosis, por lo que los pacientes deben monitorearse con densitometría ósea antes de repetir los cursos de tratamientos. Dependiendo de la afección que se trate con el agonista de GnRH, puede ser posible mejorar los signos y síntomas del estado hipoestrogénico sin perder eficacia clínica mediante la adición de una pequeña dosis de una progestina sola o en combinación con una dosis baja de un estrógeno. Las contraindicaciones para el uso de los agonistas de la GnRH en mujeres incluyen el embarazo y la lactancia.

En hombres tratados con la administración continua de agonistas de la GnRH, los efectos adversos incluyen sofocos y sudores, edema, ginecomastia, disminución de la libido, disminución del hematocrito, reducción de la densidad ósea, astenia y reacciones en el sitio de inyección. El tratamiento con análogos de la GnRH en niños generalmente es bien tolerado. Sin embargo, la exacerbación temporal de la pubertad precoz puede ocurrir durante las primeras semanas de la terapia. La nafarelina spray nasal puede causar o agravar la sinusitis.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GNRH

Cuatro decapéptidos sintéticos que funcionan como antagonistas competitivos de los receptores de la GnRH están disponibles para uso clínico. El **ganirelix**, el **cetrorelix**, el **abarelix** y el **degarelix** inhiben la secreción de la FSH y la LH de manera dependiente de la dosis. El ganirelix y el cetrorelix están aprobados para su uso en procedimientos de estimulación ovárica controlada, mientras que el degarelix y el abarelix están aprobados para hombres con cáncer de próstata avanzado.

Farmacocinética

El ganirelix y el cetrorelix se absorben rápidamente después de la inyección subcutánea. La administración de 0.25 mg al día mantiene el antagonismo de la GnRH. Alternativamente, una sola dosis de 3.0 mg de cetrorelix suprime la secreción de la LH durante 96 horas. La terapia con degarelix se inicia con 240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas. La dosis de mantenimiento es con una inyección subcutánea de 80 mg cada 28 días.

Farmacología clínica

A. Supresión de la producción de gonadotropina

Los antagonistas de la GnRH están aprobados para prevenir el aumento de la LH durante la estimulación ovárica controlada. Ofrecen varias ventajas sobre el tratamiento continuo con un agonista de la GnRH. Debido a que los antagonistas de la GnRH producen un efecto antagonista inmediato, su uso puede retrasarse hasta el día 6-8 del ciclo de fertilización *in vitro* (figura 37-3) y, por tanto, la duración de la administración es más corta. También parecen tener un efecto menos supresor sobre la respuesta ovárica que la estimulación de la gonadotropina, lo que permite una disminución en la duración total y la dosis de gonadotropina. Por otro lado, debido a que sus efectos antagonistas revierten más rápidamente después de su interrupción, la adherencia al régimen de tratamiento es crítica. Los antagonistas producen una supresión más completa de la secreción de la LH que los agonistas. La supresión de la LH puede perjudicar el desarrollo folicular cuando se usa la forma recombinante o purificada de la FSH durante un ciclo de fertilización *in vitro*. Los ensayos clínicos han mostrado una tasa de embarazo ligeramente inferior en los ciclos de fertilización *in vitro* que utilizaron el tratamiento con antagonistas de la GnRH en comparación con los ciclos que utilizaron el tratamiento con agonistas de la GnRH.

B. Cáncer de próstata avanzado

El degarelix y el abarelix están aprobados para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado sintomático. Estos antagonistas de la GnRH reducen las concentraciones de gonadotropinas y andrógenos más rápidamente que los agonistas de la GnRH y evitan el aumento de la testosterona observado con la terapia de los agonistas de la GnRH.

Toxicidad

Cuando se usa para la estimulación ovárica controlada, el ganirelix y el cetrorelix son bien tolerados. Los efectos adversos más comunes son náuseas y dolor de cabeza. Durante el tratamiento de hombres con cáncer de próstata, el degarelix provocó reacciones en el sitio de la inyección y aumentos en las enzimas hepáticas. Al igual que el tratamiento continuo con un agonista de la GnRH, el degarelix y el abarelix provocan signos y síntomas de privación de andrógenos, incluidos sofocos y aumento de peso.

PROLACTINA

La prolactina es una hormona peptídica de 198 aminoácidos producida en la adenohipófisis. Su estructura se parece a la de la GH. La prolactina es la principal hormona responsable de la lactancia. La producción de leche es estimulada por la prolactina cuando están presentes niveles circulantes apropiados de estrógenos, progestinas, corticosteroides e insulina. Una deficiencia de la prolactina, que puede ocurrir en estados raros de deficiencia hipofisaria, se manifiesta por la falta de lactato. No se dispone de una preparación de prolactina para su uso en pacientes con deficiencia de prolactina.

Al seccionar el tallo hipofisario a partir de una cirugía o traumatismo craneoencefálico, compresión del tallo debido a una masa selar, o casos raros de destrucción hipotalámica, los niveles de prolactina pueden estar elevados como resultado del transporte deteriorado de la dopamina (hormona inhibidora de la prolactina) a la hipófisis. Mucho más comúnmente, la prolactina se eleva como resultado de los adenomas secretores de la prolactina. Además, una cantidad de fármacos eleva los niveles de prolactina. Estos incluyen medicamentos antipsicóticos y de motilidad gastrointestinal conocidos como antagonistas del receptor de la dopamina, estrógenos y opiáceos. La hiperprolactinemia causa hipogonadismo, que se manifiesta con infertilidad, oligomenorrea o amenorrea y galactorrea en mujeres premenopáusicas, y con pérdida de la libido, disfunción eréctil e infertilidad en los hombres. En el caso de tumores grandes (macroadenomas), puede asociarse con síntomas de una masa hipofisaria, incluidos cambios visuales debidos a la compresión de los nervios ópticos. El hipogonadismo y la infertilidad asociados con la hiperprolactinemia son el resultado de la inhibición de la liberación de la GnRH. Para los pacientes con hiperprolactinemia sintomática, la inhibición de la secreción de prolactina se puede lograr con los agonistas de la dopamina, que actúan en la hipófisis para inhibir la liberación de la prolactina.

AGONISTAS DE LA DOPAMINA

Los adenomas que secretan prolactina en exceso generalmente retienen la sensibilidad a la inhibición por la dopamina exhibida por los lactotróforos hipofisarios normales, células secretoras de prolactina. La **bromocriptina** y la **cabergolina** son derivados del cornezuelo (véanse los capítulos 16 y 28) con una alta afinidad por los receptores D_2 de la dopamina. La **quinagolida**, un fármaco aprobado en Europa, es un agente no perjudicial con una afinidad similar por el receptor D_2. La estructura química y las características farmacocinéticas de los alcaloides del cornezuelo se presentan en el capítulo 16.

Los agonistas de la dopamina suprimen la liberación de prolactina de manera muy efectiva en pacientes con hiperprolactinemia y la liberación de la GH se reduce en pacientes con acromegalia, aunque no tan eficazmente. La bromocriptina también se ha usado en la enfermedad de Parkinson para mejorar la función motora y reducir los requerimientos de levodopa (véase capítulo 28). Más reciente, los agonistas D_2 no ergotamínicos usados en la enfermedad de Parkinson (pramipexol y ropinirol, véase el capítulo 28) se ha informado que interfieren con la lactancia, pero no están aprobados para su uso en la hiperprolactinemia.

Farmacocinética

Todos los agonistas de la dopamina disponibles son activos como preparaciones orales, y todos son eliminados por el metabolismo.

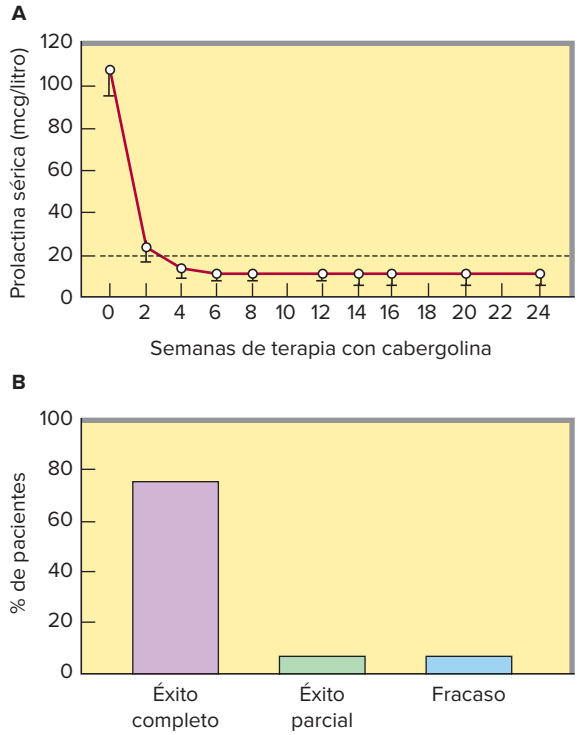


FIGURA 37-4 Resultados de un ensayo clínico de cabergolina en mujeres con hiperprolactinemia y no ovulación. **A:** La línea punteada indica el límite superior de las concentraciones normales de la prolactina sérica. **B:** El éxito completo se definió como embarazo o al menos dos menstruaciones consecutivas con evidencia de ovulación al menos una vez. El éxito parcial fue de dos ciclos menstruales sin evidencia de ovulación o sólo un ciclo ovulatorio. Las razones más comunes para retirarse del ensayo fueron náuseas, dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal y fatiga. (Adaptada de Webster J *et al.* A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904.)

También pueden ser absorbidos sistémicamente después de la inserción vaginal de las tabletas para evitar las náuseas debido a la administración oral. La cabergolina, con una semivida de aproximadamente 65 horas, tiene la duración de acción más prolongada. La quinagolida tiene una semivida de aproximadamente 20 horas, mientras que la semivida de la bromocriptina es de aproximadamente 7 horas. Después de la administración vaginal, los niveles séricos alcanzan un pico más lento.

Farmacología clínica

A. Hiperprolactinemia

El tratamiento estándar de primera línea para la hiperprolactinemia es un agonista de la dopamina. Estos fármacos reducen los tumores secretores de prolactina hipofisaria, disminuyen los niveles de prolactina circulante y restablecen la ovulación en aproximadamente 70% de las mujeres con microadenomas y 30% de las mujeres con macroadenomas (figura 37-4). La cabergolina se inicia a 0.25 mg dos veces por semana por vía oral o vaginal. Se puede aumentar gradualmente, de acuerdo con las determinaciones de prolactina sérica, hasta un máximo de 1 mg dos veces por semana. La bromocriptina se toma por lo regular diariamente después de la comida de la tarde en la dosis inicial de 1.25 mg; la dosis se aumenta según la tolerancia. La mayoría de los pacientes requieren 2.5-7.5 mg diarios. Las formulaciones de bromocriptina oral de acción prolongada (Parlodel SRO) y las formulaciones intramusculares (Parlodel LAR) están disponibles fuera de Estados Unidos.

B. Lactancia fisiológica

Los agonistas de la dopamina se usaron en el pasado para prevenir la congestión mamaria cuando no se deseaba amamantar. Su uso para este propósito se ha desaconsejado debido a la toxicidad (véase "Toxicidad y contraindicaciones").

C. Acromegalia

Se puede usar un agonista de la dopamina solo o en combinación con la cirugía hipofisaria, la radioterapia o la administración de octeótrido para tratar la acromegalia. Las dosis requeridas son más altas que las usadas para tratar la hiperprolactinemia. Por ejemplo, los pacientes con acromegalia requieren 20-30 mg/d de bromocriptina y rara vez responden adecuadamente a la bromocriptina sola, a menos que el tumor hipofisario secrete la prolactina y la GH.

Toxicidad y contraindicaciones

Los agonistas de la dopamina pueden causar náuseas, dolor de cabeza, aturdimiento, hipotensión ortostática y fatiga. Las manifestaciones psiquiátricas ocurren ocasionalmente, incluso en dosis más bajas, y pueden tardar meses en resolverse. La eritromelalgia ocurre raramente. Altas dosis de las preparaciones derivadas del alcaloides del cornezuelo pueden causar vasoespasmo digital periférico inducido por el frío. Se han producido infiltrados pulmonares con la terapia crónica con altas dosis. El tratamiento con la cabergolina en dosis altas para la enfermedad de Parkinson se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía valvular, pero probablemente no con las dosis más bajas utilizadas para la hiperprolactinemia. La cabergolina parece causar náuseas con menos frecuencia que la bromocriptina. La administración vaginal puede reducir las náuseas, pero puede causar irritación local.

La terapia con agonistas de la dopamina durante las primeras semanas de embarazo no se ha asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo o malformaciones congénitas. Aunque ha habido una experiencia más larga con la seguridad de la bromocriptina durante el embarazo temprano, existe una evidencia creciente de que la cabergolina también es segura en mujeres con macroadenomas que deben continuar con un agonista de la dopamina durante el embarazo. En pacientes con adenoides hipofisarios pequeños, el tratamiento con los agonistas de la dopamina se suspende al momento de la concepción porque el crecimiento de microadenomas durante el embarazo es poco frecuente. Los pacientes con adenomas muy grandes requieren vigilancia sobre la progresión del tumor y a menudo requieren un agonista de la dopamina durante todo el embarazo. Ha habido informes raros de accidente cerebrovascular o trombosis coronaria en mujeres posparto que toman bromocriptina para suprimir la lactancia posparto.

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

Las dos hormonas de la hipófisis posterior, la vasopresina y la oxitocina, se sintetizan en los cuerpos celulares neuronales del hipotálamo y se transportan a través de sus axones hacia la hipófisis posterior, donde se almacenan y luego se liberan en la circulación. Cada una tiene usos clínicos limitados pero importantes.

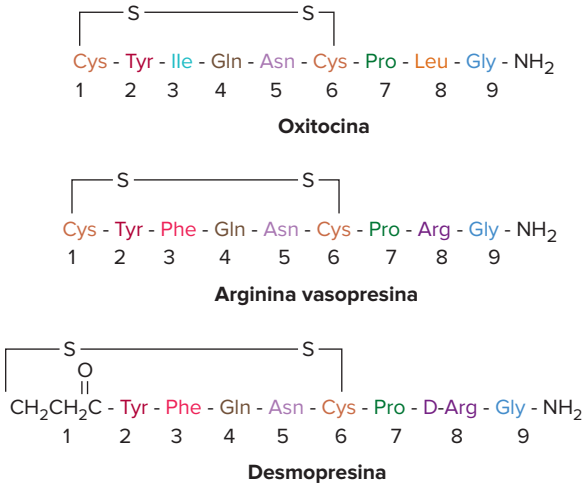

S S
Cys - Tyr - Ile - Gln - Asn - Cys - Pro - Leu - Gly - NH2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Oxitocina
S S
Cys - Tyr - Phe - Gln - Asn - Cys - Pro - Arg - Gly - NH2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Arginina vasopresina
S S
O
CH2CH2C - Tyr - Phe - Gln - Asn - Cys - Pro - D-Arg - Gly - NH2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Desmopresina

FIGURA 37-5 Hormonas de la hipófisis posterior y la desmopresina. (Adaptada, con permiso, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*. 21a. ed. McGraw-Hill; 2003. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

OXITOCINA

La oxitocina es una hormona peptídica secretada por la hipófisis posterior. La oxitocina estimula las contracciones musculares en el útero y las contracciones mioepiteliales en la mama. Por tanto, está involucrada en el parto y la bajada de la leche. Durante la segunda mitad del embarazo, el músculo liso uterino muestra un aumento en la expresión de los receptores de la oxitocina y se vuelve cada vez más sensible a la acción estimulante de la oxitocina endógena.

Química y farmacocinética

A. Estructura

La oxitocina es un péptido de 9 aminoácidos con un enlace cruzado de disulfuro intrapéptido (figura 37-5). Su secuencia de aminoácidos difiere de la vasopresina en las posiciones 3 y 8.

B. Absorción, metabolismo y excreción

La oxitocina se administra por vía intravenosa para la iniciación y el aumento del trabajo de parto. También se puede administrar por vía intramuscular para el control de la hemorragia posparto. La oxitocina no se une a las proteínas plasmáticas y se elimina rápidamente por los riñones y el hígado, con una semivida circulante de 5 minutos.

Farmacodinámica

La oxitocina actúa a través de los receptores acoplados a la proteína G y el sistema de segundo mensajero fosfoinosítidos-calcio para contraer el músculo liso uterino. La oxitocina también estimula el lanzamiento de las prostaglandinas y los leucotrienos que aumentan la contracción uterina. En pequeñas dosis, la oxitocina aumenta la frecuencia y la fuerza de las contracciones uterinas. En dosis más altas, produce una contracción sostenida.

La oxitocina también causa la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos mamarios, lo que conduce a una disminución de la leche. Sin la contracción inducida por la oxitocina, la lactancia normal no puede ocurrir. En concentraciones altas, la oxitocina tiene una débil actividad antidiurética y presora debido a la activación de los receptores de la vasopresina.

Farmacología clínica

La oxitocina se usa para inducir el parto en condiciones que requieren un parto vaginal acelerado, como la diabetes materna no controlada, el empeoramiento de la preeclampsia, la infección intrauterina o la rotura de membranas después de 34 semanas de gestación. También se usa para aumentar el trabajo prolongado. La oxitocina también se puede utilizar en el periodo de posparto inmediato para detener el sangrado vaginal debido a la atonía uterina.

Antes del parto, la oxitocina generalmente se administra por vía intravenosa a través de una bomba de infusión con monitorización fetal y materna apropiada. Para la inducción del trabajo de parto, se aumenta la velocidad de infusión inicial de 0.5-2 mU/min cada 30-60 minutos hasta que se establece un patrón de contracción fisiológica. La velocidad de infusión máxima es de 20 mU/min. Para el sangrado uterino posparto, se agregan 10-40 unidades a 1 L de dextrosa 5%, y la velocidad de infusión se ajusta para controlar la atonía uterina. Alternativamente, se pueden administrar 10 unidades de oxitocina por inyección intramuscular.

Durante el periodo anterior al parto, la oxitocina induce contracciones uterinas que reducen transitoriamente el flujo sanguíneo de la placenta hacia el feto. La prueba de provocación con oxitocina mide la respuesta de la frecuencia cardiaca fetal a una infusión estandarizada de oxitocina y proporciona información sobre la reserva circulatoria placentaria. Una respuesta anormal, vista como desaceleraciones tardías en la frecuencia cardiaca fetal, indica hipoxia fetal y puede justificar el parto inmediato por cesárea.

Toxicidad y contraindicaciones

Cuando la oxitocina se usa con prudencia, la toxicidad grave es rara. La toxicidad que se produce se debe a una estimulación excesiva de las contracciones uterinas o a la activación inadvertida de los receptores de la vasopresina. La estimulación excesiva de las contracciones uterinas antes del parto puede causar sufrimiento fetal, desprendimiento de la placenta o ruptura uterina. Estas complicaciones pueden detectarse temprano mediante el monitoreo fetal estándar. Las altas concentraciones de oxitocina con la activación de los receptores de la vasopresina pueden causar retención excesiva de líquidos o intoxicación por agua, lo que lleva a hiponatremia, insuficiencia cardiaca, convulsiones y muerte. Las inyecciones del bolo de oxitocina pueden causar hipotensión. Para evitar la hipotensión, la oxitocina se administra por vía intravenosa como soluciones diluidas a una velocidad controlada.

Las contraindicaciones para la oxitocina incluyen sufrimiento fetal, malformación fetal, desprendimiento de la placenta y otras predisposiciones para la ruptura uterina, incluida la cirugía uterina extensa previa.

ANTAGONISTA DE LAS OXITOCINAS

El **atosiban** es un antagonista del receptor de la oxitocina que ha sido aprobado fuera de Estados Unidos como un tratamiento (tocólisis) para el trabajo de parto prematuro. El atosiban es una forma modificada de la oxitocina que se administra por infusión intravenosa durante 2-48 horas. En un pequeño número de ensayos clínicos publicados, el atosiban parece ser tan eficaz como los tocolíticos agonistas del adrenoceptor β y producen menos efectos adversos. En 1998, sin embargo, la FDA decidió no aprobar el atosiban en base a preocupaciones sobre la eficacia y la seguridad.

VASOPRESINA (HORMONA ANTIDIURÉTICA, ADH)

La vasopresina es una hormona peptídica liberada por la hipófisis posterior en respuesta a la tonicidad creciente del plasma o la disminución de la presión arterial. Posee propiedades antidiuréticas y vasopresoras. Una deficiencia de esta hormona produce diabetes insípida (véase también capítulos 15 y 17).

Química y farmacocinética

A. Estructura

La vasopresina es un nonapéptido con un anillo de seis aminoácidos y una cadena lateral de tres aminoácidos. El residuo en la posición 8 es arginina en los humanos y en la mayoría de los otros mamíferos, excepto los cerdos y las especies relacionadas, cuya vasopresina contiene lisina en la posición 8 (figura 37-5). El acetato de desmopresina [(DDAVP, *1-desamino-8-D-arginine vasopressin*), 1-desamino-8-D-arginina vasopresina] es un análogo sintético de acción prolongada de la vasopresina con mínima actividad presora y una relación antidiurético-presor 4 000 veces mayor que la vasopresina. La **desmopresina** se modifica en la posición 1 y contiene un D-aminoácido en la posición 8. Al igual que la vasopresina y la oxitocina, la desmopresina tiene un enlace disulfuro entre las posiciones 1 y 6.

B. Absorción, metabolismo y excreción

La vasopresina se administra por inyección intravenosa o intramuscular. La semivida de la vasopresina circulante es aproximadamente de 15 minutos, con el metabolismo renal y hepático a través de la reducción del enlace disulfuro y la escisión del péptido.

La desmopresina puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea, intranasal u oral. La semivida de la desmopresina circulante es de 1.5-2.5 horas. La desmopresina nasal está disponible como un aerosol de dosis unitaria que administra 10 mcg por pulverización; también está disponible con un tubo nasal calibrado que se puede utilizar para administrar una dosis más precisa. La biodisponibilidad nasal de la desmopresina es 3-4%, mientras que la biodisponibilidad oral es inferior a 1%.

Farmacodinámica

La vasopresina activa dos subtipos de receptores acoplados a la proteína G (véase capítulo 17). Los receptores V_1 se encuentran en las células del músculo liso vascular y median la vasoconstricción a través de la proteína de acoplamiento G_q y la fosfolipasa C. Los receptores V_2 se encuentran en las células del túbulo renal y reducen la diuresis a través de una mayor permeabilidad al agua y reabsorción del agua en los túbulos colectores a través de la adenil ciclasa. Los receptores extrarrenales tipo V_2 regulan la liberación del factor VIII de la coagulación y el factor Von Willebrand, lo que aumenta la agregación plaquetaria.

Farmacología clínica

La vasopresina y la desmopresina son los tratamientos de elección para la diabetes insípida hipofisaria. La dosificación de desmopresina es 10-40 mcg (0.1-0.4 mL) dos a tres dosis divididas como un aerosol nasal o, como una tableta oral, 0.1-0.2 mg dos o tres veces al día. La dosificación por inyección es 1-4 mcg (0.25 a 1 mL) cada 12-24 horas según sea necesario para la poliuria, la polidipsia o la hipernatremia. La terapia de desmopresina a la hora de acostarse, por administración intranasal u oral, mejora la enuresis nocturna al disminuir la producción nocturna de orina. La infusión de vasopresina es efectiva en algunos casos de hemorragia variceal esofágica y sangría diverticular colónica. Se pueden administrar dosis altas de vasopresina como una inyección en bolo intravenoso de 40 unidades para reemplazar la epinefrina en el protocolo de reanimación con soporte vital avanzado cardiovascular (ACLS, *advanced cardiovascular life support*) para el paro sin pulso.

La desmopresina también se usa para el tratamiento de la coagulopatía en la hemofilia A y la enfermedad de Von Willebrand (véase capítulo 34).

Toxicidad y contraindicaciones

El dolor de cabeza, las náuseas, los calambres abdominales, la agitación y las reacciones alérgicas ocurren raramente. La sobredosis puede provocar hiponatremia y convulsiones.

La vasopresina (pero no la desmopresina) puede causar vasoconstricción y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria. La insuflación nasal de desmopresina puede ser menos efectiva cuando hay congestión nasal.

ANTAGONISTAS DE LA VASOPRESINA

Se ha investigado un grupo de antagonistas no peptídicos de los receptores de la vasopresina para su uso en pacientes con hiponatremia o insuficiencia cardiaca aguda, que a menudo se asocia con concentraciones elevadas de vasopresina. El **conivaptan** tiene una gran afinidad por los receptores V_{1a} y V_2. El **tolvaptan** tiene una afinidad 30 veces mayor por V_2 que por los receptores V_1. En varios ensayos clínicos, ambos agentes promovieron la excreción del agua libre, aliviaron los síntomas y redujeron los signos objetivos de la hiponatremia y la insuficiencia cardiaca. El conivaptan, administrado por vía intravenosa, y el tolvaptan, administrados por vía oral, están aprobados por la FDA para el tratamiento de la hiponatremia. La duración del tratamiento con tolvaptan se limita a 30 días debido al riesgo de hepatotoxicidad, incluida la insuficiencia hepática potencialmente mortal. Varios otros antagonistas no selectivos no peptídicos del receptor de la vasopresina se están investigando para estas afecciones (véase el capítulo 15).

RESUMEN Hormonas hipotalámicas e hipofisarias[1]

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)				
• Somatropina	La forma recombinante de la GH humana • actúa a través de los receptores de GH para aumentar la producción de IGF-I	Restaura el crecimiento normal y los efectos metabólicos de la hormona de crecimiento en personas con deficiencia de GH • aumenta la estatura adulta final en algunos niños con estatura baja no debido a la deficiencia de GH	Reemplazo en la deficiencia de GH • aumento de la altura final del adulto en niños con ciertas afecciones asociadas con la baja estatura (véase cuadro 37-4) • debilitamiento infección por VIH • síndrome del intestino corto	Inyección SC • *Toxicidad:* pseudotumor cerebral, epífisis de la cabeza femoral deslizada, edema, hiperglucemia, progresión de la escoliosis, riesgo de asfixia en pacientes con obesidad grave con síndrome de Prader-Willi y obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño
AGONISTA IGF-I				
• Mecasermina	Forma recombinante de IGF-I que estimula los receptores de IGF-I	Mejora el crecimiento y los efectos metabólicos del IGF-I en individuos con deficiencia de IGF-I debido a la resistencia severa a la GH	Reemplazo en la deficiencia de IGF-I que no responde a la GH exógena	Inyección SC • *Toxicidad:* hipoglucemia, hipertensión intracraneal, aumento de las enzimas hepáticas
ANÁLOGOS SOMATOSTATINA				
• Octeótrido	Agonista en receptores de somatostatina	Inhibe la producción de GH y, en menor medida, de TSH, glucagón, insulina y gastrina	Acromegalia y varios otros tumores secretores de hormonas • control agudo de la hemorragia por várices esofágicas	Inyección SC o IV • formulación de acción prolongada inyectada por vía intramuscular mensualmente • *Toxicidad:* trastornos gastrointestinales, cálculos biliares, bradicardia, problemas de conducción cardiaca
• *Lanreotida: similar a la octeótrido; disponible como una formulación de acción prolongada para la acromegalia*				
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR GH				
• Pegvisomant	Bloquea los receptores de GH	Mejora los efectos del exceso de producción de GH	Acromegalia	Inyección SC • *Toxicidad:* aumento de las enzimas hepáticas
GONADOTROPINAS: ANÁLOGOS DE HORMONA FOLICULOESTIMULANTE (FSH)				
• Folitropina alfa	Activa los receptores de FSH	Efectos de mímica de FSH endógena	Estimulación ovárica controlada • infertilidad por hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres	Inyección SC • *Toxicidad:* síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples en mujeres • ginecomastia en hombres • dolor de cabeza, depresión, edema en ambos sexos
• *Folitropina beta: un producto recombinante con la misma secuencia peptídica que la folitropina alfa, pero diferente en sus cadenas laterales de carbohidratos*				
• *Urofolitropina: FSH humana purificada de la orina de mujeres posmenopáusicas*				
• *Menotropinas (hMG): extracto de la orina de mujeres posmenopáusicas; contiene tanto actividad FSH como LH*				
GONADOTROPINAS: ANÁLOGOS DE HORMONA LUTEINIZANTE (LH)				
• Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Agonista en los receptores de LH	Efectos de mímica de LH endógeno	Iniciación de la maduración final de los ovocitos y la ovulación durante la estimulación ovárica controlada • hipogonadismo hipogonadotrópico masculino	Inyección IM o SC • *Toxicidad:* síndrome de hiperestimulación ovárica • dolor de cabeza, depresión, edema en ambos sexos
• *Coriogonadotropina alfa: forma recombinante de hCG*				
• *Lutropina: forma recombinante de LH humana*				
• *Menotropinas (hMG): extracto de la orina de mujeres posmenopáusicas que contiene tanto actividad de FSH como de LH*				

(*continúa*)

RESUMEN Hormonas hipotalámicas e hipofisarias[1] (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
ANÁLOGOS DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH)				
• Leuprolida	Agonista en receptores de GnRH	Aumento de la secreción de LH y FSH con administración intermitente • reducción de la secreción de LH y FSH con administración continua prolongada	Supresión de los ovarios • estimulación ovárica controlada • pubertad precoz central • bloqueo de la pubertad endógena en algunos adolescentes transgénero/género en pubertad temprana • cáncer avanzado de próstata	Administradas IV, SC, IM o intranasal • se encuentran disponibles en preparados de depósito • *Toxicidad:* dolor de cabeza, mareos, náuseas, reacciones en el sitio de inyección • síntomas de hipogonadismo con tratamiento continuo
• *Gonadorrelina: GnRH humana sintética*				
• *Otros análogos de GnRH: Goserelina, buserelina, histrelina, nafarelina y triptorelina*				
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH)				
• Ganirelix	Bloquea los receptores de GnRH	Reduce la producción endógena de LH y FSH	Prevención del aumento prematuro de LH durante la estimulación ovárica controlada	Inyección SC • *Toxicidad:* náuseas, dolor de cabeza
• *Cetrorelix: similar a ganirelix, aprobado para la estimulación ovárica controlada*				
• *Degarelix y abarelix: aprobado para el cáncer de próstata avanzado*				
AGONISTAS DE DOPAMINA				
• Bromocriptina	Activa los receptores de dopamina D_2	Suprime la secreción hipofisaria de prolactina y, de manera menos efectiva, GH • los efectos dopaminérgicos sobre el control y el comportamiento motor SNC	Tratamiento de la hiperprolactinemia • acromegalia • enfermedad de Parkinson (véase capítulo 28)	Administrado por vía oral o, para hiperprolactinemia, vaginalmente • *Toxicidad:* trastornos gastrointestinales, hipotensión ortostática, dolor de cabeza, trastornos psiquiátricos, vasoespasmo e infiltrados pulmonares en dosis altas
• *Cabergolina: Otro derivado del cornezuelo con efectos similares*				
OXITOCINA	Activa los receptores de oxitocina	Aumento de las contracciones uterinas	Inducción y aumento del trabajo de parto • control de la hemorragia uterina después del parto	Infusión IV o inyección IM • *Toxicidad:* sufrimiento fetal, desprendimiento placentario, ruptura uterina, retención de líquidos, hipotensión
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE OXITOCINA				
• Atosiban	Bloquea los receptores de oxitocina	Disminución de las contracciones uterinas	Tocólisis para el trabajo de parto prematuro (no disponible en Estados Unidos)	Infusión intravenosa • *Toxicidad:* preocupación por el aumento de las tasas de muerte infantil; no aprobado por la FDA
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE VASOPRESINA				
• Desmopresina	Agonista del receptor de vasopresina V_2 relativamente selectivo	Actúa en el riñón y recolecta células del conducto para disminuir la excreción de agua • actúa sobre los receptores V_2 extrarrenales para aumentar el factor VIII y el factor Von Willebrand	Diabetes insípida hipofisaria • enuresis nocturna primaria pediátrica • hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand	Oral, IV, SC o intranasal • *Toxicidad:* trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza, hiponatremia, reacciones alérgicas
• *Vasopresina: disponible para el tratamiento de la diabetes insípida y, en ocasiones, se usa para controlar el sangrado de las várices esofágicas*				
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR VASOPRESINA				
• Conivaptan	Antagonista de los receptores vasopresina V_{1a} y V_2	Reducción de la excreción renal de agua en afecciones asociadas con aumento de vasopresina	Hiponatremia en pacientes hospitalizados	Infusión IV • *Toxicidad:* reacciones en el sitio de infusión
• *Tolvaptán: similar pero más selectivo para los receptores de vasopresina V_2; administración oral; curso de tratamiento limitado a 30 días debido al riesgo de hepatotoxicidad*				

[1] Consulte los cuadros 37-2 y 37-3 para obtener resúmenes de los usos clínicos de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias poco utilizadas que no se describen en este cuadro.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL FACTOR DEL CRECIMIENTO	
Acetato de lanreotida	Somatuline de depósito
Acetato de octeótrido	Genérico, Sandostatin, Sandostatin LAR de depósito
Mecasermina	Increlex
Pegvisomant	Somavert
Somatropina	Genotropina, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Serostim, Tev-tropin, Zorbtive
AGONISTAS Y ANTAGONISTAS GONADOTROPINA	
Abarelix	Plenaxis*
Acetato de cetrorelix	Cetrotide
Coriogonadotropina alfa (rhCG)	Ovidrel
Gonadotropina coriónica (hCG)	Genérico, Profasi, Pregnyl
Degarelix	Firmagon
Folitropina alfa (rFSH)	Gonal-f
Folitropina beta (rFSH)	Follistim
Acetato de ganirelix	Antagon
Hidrocloruro de gonadorrelina (GnRH)	Factrel
Acetato de goserelina	Zoladex
Acetato de histrelina	Supprelin LA, Vantas
Acetato de leuprolida	Genérico, Eligard, Lupron
Lutropina alfa (rLH)	Luveris*
Menotropinas (hMG)	Menopur, Repronex
Acetato de nafarelina	Synarel
Pamoato de triptorelina	Trelstar, Trelstar LA, Trelstar de depósito
Urofolitropina	Bravelle,* Fertinex*
ANTAGONISTAS DE PROLACTINA (AGONISTAS DE DOPAMINA)	
Cabergolina	Genérico, Dostinex
Mesilato de bromocriptina	Genérico, Parlodel, Cycloset
OXITOCINA	
Oxitocina	Genérico, Pitocin
VASOPRESINA AGONISTAS Y ANTAGONISTAS	
Acetato de desmopresina (DDAVP)	Genérico, Minirin, Stimate
Conivaptan HCl	Vaprisol
Tolvaptan	Samsca
Vasopresina	Genérico, Pitressin
OTROS	
Corticotropina	H.P. Gel Acthar
Cosintropina	Genérico, Cortrosina, Cosintropina
Tirotropina alfa	Thyrogen
Triflutato ovino de corticorelina	Acthrel

* Retirado de Estados Unidos.

REFERENCIAS

Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:77.

Al-Inany HG, *et al*. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD001750.

Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 2012;97:795.

Caldwell PH, Deshpande AV, Von Gontard A. Management of nocturnal enuresis. *BMJ* 2013;347:f6259.

Carel JC, *et al*. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:752.

Carel JC, *et al*. Long-term mortality after recombinant growth hormone treat- ment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: Preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:416.

Collett-Solberg PF, *et al*. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:10.

Dong Q, Rosenthal SM. Endocrine disorders of the hypothalamus and pituitary. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (eds.). *Pediatric Neurology*. 5ª ed. Mosby, Inc. (Elsevier, Inc.); 2011.

Dreicer R, *et al*. New data, new paradigms for treating prostate cancer patients— VI: Novel hormonal therapy approaches. *Urology* 2011;78(5 Suppl):S494.

Gabe SG *et al*. Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies. 6ª ed. Churchill Livingstone; 2012.

Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogo- nadotropic hypogonadism? Clin Endocrinol 2010;72:731.

Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD003264.

Katznelson L, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists medical guide- lines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update. *Endo Pract* 2011;s4:1.

Lanning NJ, Carter-Su C. Recent advances in growth hormone signaling. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:225.

Melmed S, *et al*. (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. 13ª ed. Elsevier; 2016.

Papatsonis DN, *et al*. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD005938.

Penson D, *et al*. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: A systematic review. *Pediatrics* 2013;131:e1897.

Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev* 2010;18:92.

Rosenfeld RG, Hwa V. The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. *Horm Res* 2009;71(Suppl 2):36.

Sävendahl L, *et al*. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E213.

Snyder PJ. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. Disponible en www.uptodate.com.

Speroff L, Fritz MA: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

Strauss JF, Barbieri RL. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 6ª ed. Elsevier; 2009.

Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: What do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:283

Taylor BE, Buchman TG. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr Opin Crit Care Med* 2008;14:438.

Tena-Sempere M. Deciphering puberty: Novel partners, novel mechanisms. *Eur J Endocrinol* 2012;167:733.

Wales PW, *et al*. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(16):CD006321.

Webster J, *et al*. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904.

Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD001808.

Wit JM, *et al*. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89.

Youssef MA, *et al*. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD008046.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Si bien la hormona del crecimiento (GH) puede tener algunos efectos directos de promoción del crecimiento, se cree que media el crecimiento esquelético principalmente a través de la producción del factor I de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) en la placa epifisaria, que actúa principalmente de una manera autocrina/paracrina. La IGF-I también puede promover el crecimiento de la estatura a través de mecanismos endocrinos. Los hallazgos de pequeños testículos y un microfalo en este paciente sugieren un diagnóstico de hipogonadismo, probablemente como consecuencia de la deficiencia de la gonadotropina. Este paciente está en riesgo de múltiples deficiencias hipotalámicas e hipofisarias. Es posible que ya tenga o pueda desarrollar posteriormente ACTH/cortisol y TSH/deficiencias de la hormona tiroidea y, por tanto, puede requerir suplementos con hidrocortisona y levotiroxina, además de suplementos con la GH y la testosterona. También se le debe evaluar la presencia de diabetes insípida central y, si está presente, tratarla con desmopresina, un análogo selectivo del receptor de la vasopresina V_2.

CAPÍTULO

38

Drogas tiroideas y antitiroideas*

Betty J. Dong, PharmD, FASHP, FCCP, FAPHA

CASO DE ESTUDIO

JP es una mujer de 33 años que se presenta con quejas por fatiga, lo que requiere siestas durante el día, aumento de peso, intolerancia al frío y debilidad muscular en los últimos meses. Estas quejas son nuevas, ya que siempre se sentía "caliente", notaba dificultad para dormir y podía comer cualquier cosa que quisiera sin aumentar de peso. También le gustaría embarazarse en el futuro cercano. Debido a la mala adherencia a la medicación con metimazol y propranolol, recibió terapia con yodo radiactivo (RAI, *radioactive iodine*), desarrolló hipotiroidismo y comenzó con levotiroxina 100 mcg al día. Otros medicamentos incluyen carbonato de calcio tres veces al día para "proteger sus huesos" y omeprazol para la "acidez estomacal". En el examen físico, su presión arterial es de 130/89 mm Hg con un pulso de 50 bpm. Su peso es de 136 lb (61.8 kg), un aumento de 10 lb (4.5 kg) en el último año. Su glándula tiroides no es palpable y sus reflejos se retrasan. Los hallazgos de laboratorio muestran un nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) de 24.9 µUI/mL (0.45-4.12 µUI/mL normal) y un nivel de tiroxina libre de 8 pmol/L (10-18 pmol/L normal). Evalúe el manejo de su historial previo de hipertiroidismo y su estado tiroideo vigente. Identifique sus recomendaciones de tratamiento para maximizar el control del estado tiroideo actual.

FISIOLOGÍA TIROIDEA

La glándula tiroides normal secreta cantidades suficientes de las hormonas tiroideas —**triyodotironina** (**T_3**, *triiodothyronine*) y **tetrayodotironina** (**T_4**, *tetraiodothyronine* tiroxina)— para normalizar el crecimiento y el desarrollo, la temperatura corporal y los niveles de energía. Estas hormonas contienen 59 y 65% (respectivamente) de yodo como parte esencial de la molécula. La calcitonina, el segundo tipo de hormona tiroidea, es importante en la regulación del metabolismo del calcio y se analiza en el capítulo 42.

Metabolismo del yoduro

La ingesta diaria recomendada de yoduro en un adulto (I^-, *iodide*)† es de 150 mcg (200 mcg durante el embarazo y la lactancia y hasta 250 mcg para los niños).

El yoduro, ingerido a partir de alimentos, agua o medicamentos, se absorbe rápidamente y entra en una porción de líquido extracelular. La glándula tiroides elimina alrededor de 75 mcg al día de esta porción para la síntesis de hormonas, y el resto se excreta en la orina. Si aumenta la ingesta de yoduro, la absorción fraccionada de yodo por la tiroides se ve disminuida.

Biosíntesis de hormonas tiroideas

Una vez tomado por la glándula tiroides, el yoduro se somete a una serie de reacciones enzimáticas que lo incorporan a la hormona tiroidea activa (figura 38-1). El primer paso es el transporte de yoduro a la glándula tiroides por una proteína intrínseca de la membrana basal de la célula del folículo llamada simportador de yoduro de sodio (NIS, *sodium/iodide symporter*). Esto puede inhibirse con grandes dosis de yoduros y aniones (p. ej., el tiocianato (SCN^-, *thiocya-nate*), el pertecnetato (TcO_4^-, *pertechnetate*) y el perclorato (ClO_4^-, *perchlorate*). En la membrana celular apical, una segunda enzima de transporte de I^- llamada pendrina controla el flujo de yoduro a través de la membrana. El pendrina también se encuentra en la cóclea del oído interno. Si el pendrina es deficiente o está ausente (mutación SLC26A4), se produce un síndrome hereditario de bocio y sordera llamado **síndrome de Pendred** (**PDS**, *Pendred syn-*

* Este capítulo está dedicado al Dr. Francis S. Greenspan, coautor, mentor, colega y amigo, a quien sus colegas y sus pacientes extrañarán profundamente por su amabilidad, generosidad y atención experta como jefe de la Clínica Tiroidea en UCSF.

† En este capítulo, el término "yodo" denota todas las formas del elemento; el término "yoduro" denota sólo la forma iónica, I^-.

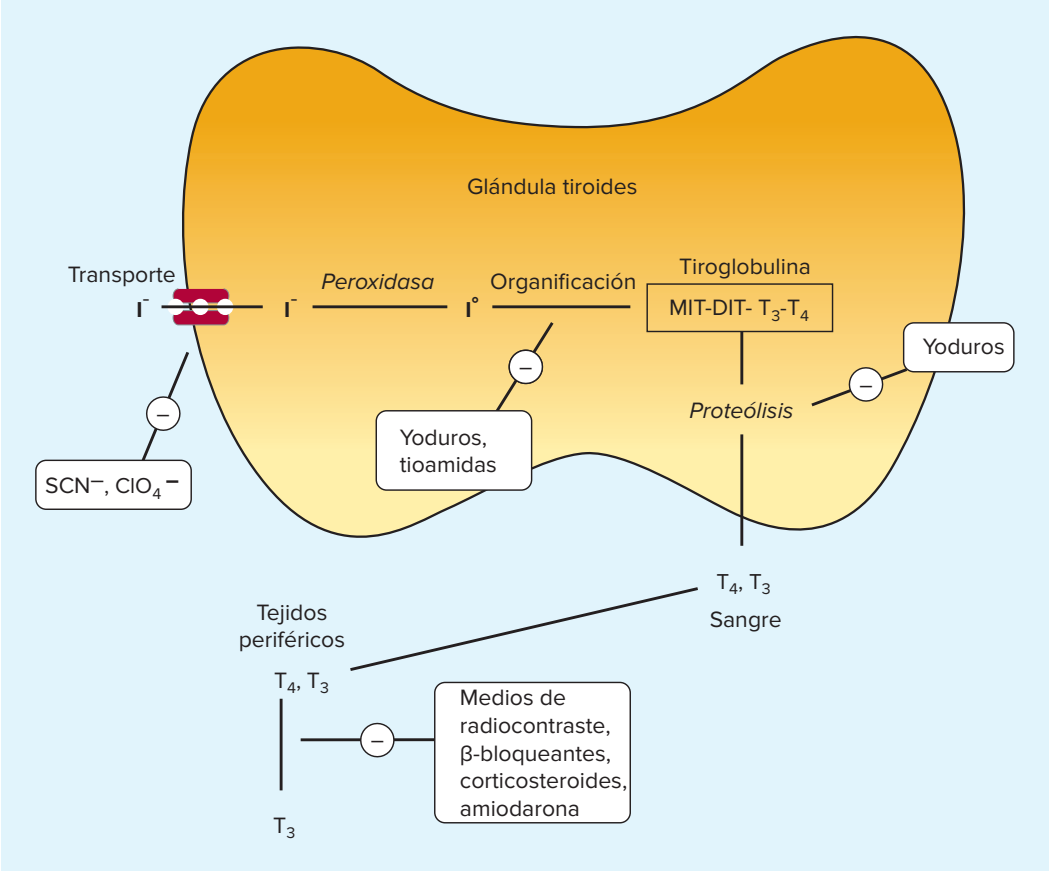


FIGURA 38-1 Biosíntesis de hormonas tiroideas. Se muestran los sitios de acción de varios medicamentos que interfieren con la biosíntesis de la hormona tiroidea.

drome). En la membrana celular apical, el yoduro se oxida mediante la peroxidasa tiroidea (TPO, *thyroidal peroxidase*) en yodo, forma en la que yoda rápidamente los residuos de tirosina dentro de la molécula de tiroglobulina para formar la monoyodotirosina (**MIT**, *monoiodotyrosine*) y **diyodotirosina** (**DIT**, *diiodotyrosine*). Este proceso se denomina **organificación del yoduro**. La peroxidasa tiroidea se bloquea temporalmente por altos niveles de yoduro intratiroidal y se bloquea de forma más persistente por los fármacos de la tioamida. La expresión génica de TPO es estimulada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Dos moléculas de DIT se combinan dentro de la molécula de tiroglobulina para formar L-tiroxina (T_4, *L-thyroxine*). Una molécula de MIT y una molécula de DIT se combinan para formar T_3. Además de la tiroglobulina, otras proteínas dentro de la glándula pueden ser yodadas, pero estas yodoproteínas no tienen actividad hormonal. La tiroxina, la T_3, la MIT y la DIT se liberan de la tiroglobulina por exocitosis y proteólisis de la tiroglobulina en el borde coloideo apical. La MIT y la DIT se desyodan dentro de la glándula y el yodo se reutiliza. Este proceso de proteólisis también está bloqueado por altos niveles de yoduro intratiroidal. La proporción de T_4 a T_3 dentro de la tiroglobulina es de aproximadamente 5:1, por lo que la mayor parte de la hormona liberada es la tiroxina. Ochenta por ciento de la T_3 que circula en la sangre se deriva del metabolismo periférico de la tiroxina y el resto de la secreción tiroidea directa (véase más abajo, figura 38-2).

Transporte de hormonas tiroideas

La tiroxina y la T_3 en el plasma se unen de forma reversible a la proteína, principalmente la globulina fijadora de la tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*). Sólo alrededor de 0.04% del total de T_4 y 0.4% de T_3 existe en la forma libre (como FT_4 y FT_3). Muchos estados fisiológicos y patológicos y fármacos afectan la T_4, T_3 y el transporte tiroideo. Sin embargo, los niveles reales de hormona libre por lo general permanecen normales, lo que refleja el control de retroalimentación.

Metabolismo periférico de las hormonas tiroideas

La vía principal para el metabolismo periférico de la tiroxina es la desyodación mediante tres enzimas (D1, D2, D3). La desyodación de T_4 puede ocurrir por monodeiodinación del anillo externo, produciendo 3,5,3′-triyodotironina (T_3), que es de tres a cuatro veces más potente que T_4. La enzima D1 es responsable de aproximadamente 24% de la T_3 circulante, mientras que 64% de la T_3 periférica es generada por D2, que también regula los niveles de T_3 en el cerebro y la hipófisis. La desyodación D3 produce 3,3′,5′-triyodotironina metabólicamente inactiva (T_3 inversa [rT_3 *reverse* T_3]) (figura 38-2). Los bajos niveles séricos de T_3 y rT_3 en individuos normales se deben a los altos aclaramientos metabólicos de estos dos compuestos.

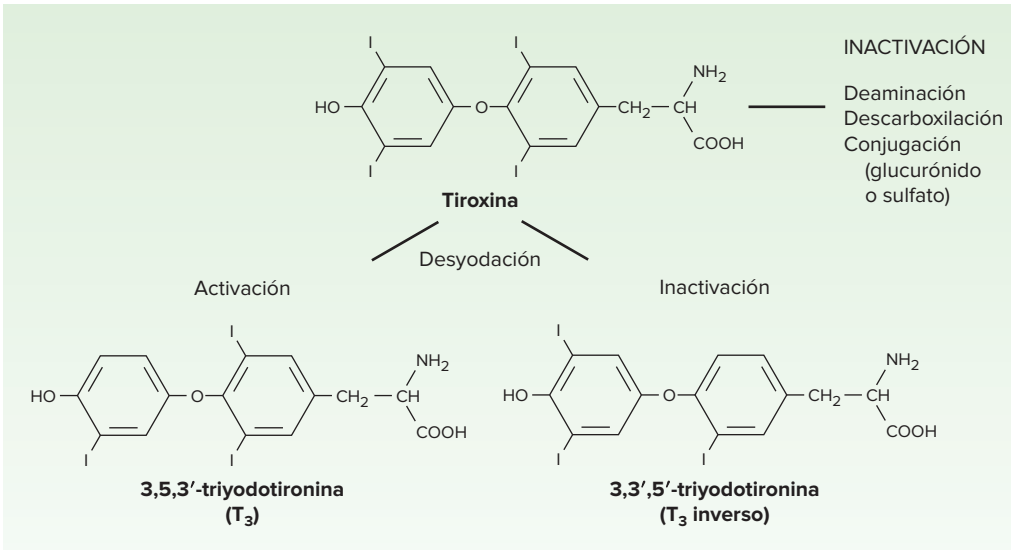


FIGURA 38-2 Metabolismo periférico de la tiroxina. (Adaptada con permiso de: Gardner DG, Shoback D [eds.]. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8a. ed., McGraw-Hill; 2007. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Los fármacos como la amiodarona, los medios de contraste yodados, los bloqueadores β y los corticosteroides, así como las enfermedades graves o la inanición, inhiben la 5′-deiodinasa necesaria para la conversión de T_4 a T_3, lo que da como resultado niveles bajos de T_3 y de rT_3 en el suero. Un polimorfismo en el gen D2 logra reducir la activación de T_3 y alterar la respuesta de la hormona tiroidea. La farmacocinética de las hormonas tiroideas se enumera en el cuadro 38-1.

Evaluación de la función tiroidea

Las pruebas utilizadas para evaluar la función tiroidea se enumeran en el cuadro 38-2.

CUADRO 38-1 Resumen de la cinética de la hormona tiroidea

Variable	T_4	T_3
Volumen de distribución	10 L	40 L
Reserva extratiroidea	800 mcg	54 mcg
Producción diaria	75 mcg	25 mcg
Rotación fraccional por día	10%	60%
Aclaramiento metabólico por día	1.1 L	24 L
Semivida (biológica)	7 días	1 día
Niveles séricos		
Total	4.8-10.4 mcg/dL (62-134 nmol/L)	60-181 ng/dL (0.92-2.79 nmol/L)
Libre	0.8-2.7 ng/dL 10.3-34.7 pmol/L)	230-420 pg/dL (3.5-6.47 pmol/L)
Cantidad unida	99.96%	99.6%
Potencia biológica	1	4
Absorción oral	70%	95%

A. Relaciones tiroides-hipófisis

El control de la función tiroidea a través de la retroalimentación tiroidea-hipofisaria también se discute en el capítulo 37. Las células hipotalámicas secretan la hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) (figura 38-3). La misma se secreta en los capilares del sistema venoso portal hipofisario, y en la hipófisis, la TRH estimula la síntesis y la liberación de la tirotropina (hormona estimulante de la tiroides, TSH). La TSH a su vez estimula un mecanismo mediado por la adenilil ciclasa en la célula tiroidea para aumentar la síntesis y la liberación de T_4 y T_3. La T_3, la más activa de las dos hormonas, actúa de manera negativa en la hipófisis para bloquear la acción de la TSH y en el hipotálamo para inhibir la síntesis y secreción de TRH. Otras hormonas o fármacos también consiguen afectar la liberación de TRH o TSH.

B. Autorregulación de la glándula tiroides

La glándula tiroides también regula su captura de yoduro y la síntesis de la hormona tiroidea por mecanismos intratiroideos que son independientes de la TSH. Estos mecanismos están relacionados principalmente con el nivel de yodo en la sangre. Grandes dosis de yodo inhiben la organificación del yoduro (bloqueo de Wolff-Chaikoff, véase figura 38-1). En ciertos estados de enfermedad (p. ej., tiroiditis de Hashimoto), esto puede inhibir la síntesis de la hormona tiroidea y provocar hipotiroidismo. El hipertiroidismo puede ser el resultado de la pérdida del bloqueo de Wolff-Chaikoff en individuos susceptibles (p. ej., bocio multinodular).

C. Estimuladores tiroideos anómalos

En la enfermedad de Graves (véase más abajo), los linfocitos secretan un anticuerpo estimulador del receptor de TSH (TSH-R Ab [stim]), también conocido como inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulin*). Esta inmunoglobulina se une al receptor de TSH y estimula la glándula de la misma manera que la TSH propia. La duración de su efecto, sin embargo, es mucho más larga que la de TSH. Los receptores de TSH también se encuentran en los fibrocitos orbitarios, que logran ser estimulados por altos niveles de TSH-R Ab [stim] y pueden causar oftalmopatía.

CUADRO 38-2 Valores típicos de adultos para pruebas de función tiroidea

Nombre del examen	Valor normal[1]	Resultados en el hipotiroidismo	Resultados en el hipertiroidismo
Tiroxina total (T_4)	4.8-10.4 mcg/dL (62-134 nmol/L)	Bajo	Alto
Triyodotironina total (T_3)	59-156 ng/dL (0.9-2.4 nmol/L)	Normal o bajo	Alto
T_4 libre (FT_4)	0.8-1.4 ng/dL (10-18 pmol/L)	Bajo	Alto
T_3 libre (FT_3)	169-371 ng/dL (2.6-5.7 pmol/L)	Bajo	Alto
Hormona tirotrópica (TSH)	0.45-4.12 μIU/mL (0.45-4.12 mIU/L)	Alto[2]	Bajo
^{123}I captura a las 24 horas	5-35%	Bajo	Alto
Anticuerpos antitiroglobulina (Tg-Ab)	<200 IU/mL	Presente a menudo	Presente por lo regular
Anticuerpos de tiroperoxidasa (ATPO, *thyroperoxidase antibodies*)	≤100 WHO unidades	Presente a menudo	Presente por lo regular
Escaneo de isótopos con ^{123}I o $^{99m}TcO_4$	Patrón normal	Prueba no indicada	Crecimiento difuso de la glándula
Biopsia por aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*)	Patrón normal	Prueba no indicada	Prueba no indicada
Tiroglobulina sérica	Mujeres: 1.5-38.5 mcg/L Hombres: 1.4-29.2 mcg/L	Prueba no indicada	Prueba no indicada
Anticuerpo estimulante del receptor de TSH o inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI)	Negativo <140% de base	Prueba no indicada	Elevado en la enfermedad de Graves

[1] Los resultados pueden variar según diferentes laboratorios.

[2] La excepción es hipotiroidismo central.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE MEDICAMENTOS ANTITIROIDEOS Y TIROIDEOS

HORMONAS TIROIDEAS

Química

Las fórmulas estructurales de la tiroxina y la triyodotironina, así como la triyodotironina inversa (rT_3) se muestran en la figura 38-2. Todas estas moléculas naturales son levo (L) isómeros. El isómero sintético dextro (D) de tiroxina, dextrotiroxina, tiene aproximadamente 4% de la actividad biológica del isómero L, como lo demuestra su menor capacidad para suprimir la secreción de TSH y corregir el hipotiroidismo.

Farmacocinética

La tiroxina se absorbe mejor en el duodeno y el íleon; la absorción se modifica por factores intraluminales como la comida, los medicamentos, la acidez gástrica y la flora intestinal. La biodisponibilidad oral de los preparados actuales de la tiroxina promedio es del 70 al 80% (cuadro 38-1). Por el contrario, la T_3 se absorbe casi por completo (95%). La absorción de T_4 y T_3 parece no verse afectada por hipotiroidismo leve, pero puede afectarse en el mixedema severo con íleo. Estos factores son importantes para pasar de la terapia oral a la parenteral. Para el uso parenteral, se prefiere la vía intravenosa para ambas hormonas.

En pacientes con hipertiroidismo, los aclaramientos metabólicos de T_4 y T_3 aumentan y las semividas disminuyen; lo contrario sucede en pacientes con hipotiroidismo. Los fármacos que inducen enzimas microsomales hepáticas (p. ej., la rifampicina, el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de la proteasa del VIH) incrementan el metabolismo de T_4 y T_3 (cuadro 38-3). A pesar de este cambio en el aclaramiento, la concentración hormonal normal se mantiene en la mayoría de los pacientes eutiroideos como resultado de la hiperfunción compensatoria de la tiroides. Sin embargo, los pacientes dependientes de la medicación de reemplazo de T_4 pueden requerir dosis mayores para mantener la efectividad clínica.

Una compensación similar ocurre si los sitios de unión son alterados. Si los sitios TBG aumentan con el embarazo, los estrógenos o los anticonceptivos orales, hay un cambio inicial de la hormona del estado libre al límite y una disminución en su tasa de eliminación hasta que se restablezca la concentración normal de la hormona libre. Por tanto, la concentración de hormona total y unida aumentará, pero la concentración de hormona libre y la eliminación en estado estable se mantendrán normales. Lo contrario ocurre cuando los sitios de unión tiroidea disminuyen.

Mecanismo de acción

En la figura 38-4 se representa un modelo de acción de la hormona tiroidea, que muestra las formas libres de las hormonas tiroideas, T_4 y T_3, disociadas de las proteínas de unión tiroidea, que entran en la célula por los transportadores activos (p. ej., el transportador de

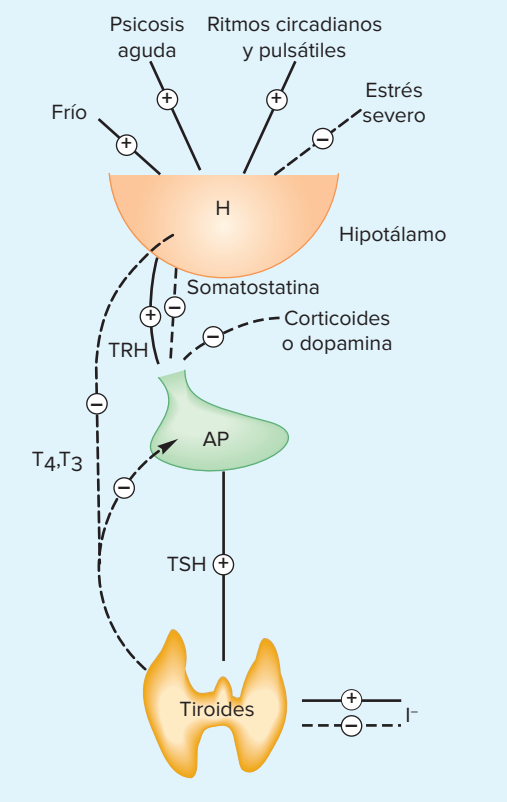


FIGURA 38-3 El eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo. La psicosis aguda o la exposición prolongada al frío pueden activar el eje. La hormona hipotalámica liberadora de tiroides (TRH, *hypothalamic thyroid-releasing hormone*) estimula la liberación de la hormona hipofisaria estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), mientras que la somatostatina y la dopamina la inhiben. La TSH estimula la síntesis y liberación de T_4 y T_3 desde la tiroides y, a su vez, inhiben la síntesis y liberación de TRH y TSH. Se necesitan pequeñas cantidades de yoduro para la producción de hormonas, pero grandes cantidades inhiben la producción y liberación de T_3 y T_4. Flechas compactas, influencia estimulante; flechas discontinuas, influencia inhibitoria. H (*hypothalamus*): hipotálamo; AP (*anterior pituitary*): hipófisis anterior.

monocarboxilato 8 [MCT8, *monocarboxylate transporter*], MCT10, y polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP1C1, *organic anion transporting polypeptide*]). Las mutaciones del transportador logran dar como resultado un síndrome clínico de retraso mental, miopatía y niveles bajos de T_4 en suero (síndrome de Allan-Herndon-Dudley). Dentro de la célula, la T_4 se convierte en T_3 por 5′-deiodinasa y la T_3 entra en el núcleo, donde se une a una proteína específica del receptor tiroideo T_3, un miembro de la familia del oncogén *c-erb*. (Esta familia también incluye los receptores de la hormona esteroidea y los receptores de las vitaminas A y D.) El receptor T_3 existe en dos formas, α y β. Las mutaciones en ambos genes α y β se han asociado con la resistencia generalizada a la hormona tiroidea. El consumo de cigarrillos y los agentes ambientales (p. ej., bifenilos policlorados) también alcanzan interferir con la acción del receptor. Diferentes concentraciones de formas de receptores en diferentes tejidos pueden explicar las variaciones en el efecto T_3 en estos tejidos.

La mayoría de los efectos de la tiroides en los procesos metabólicos parecen estar mediados por la activación de los receptores nucleares que conducen a una mayor formación de RNA y la posterior síntesis de proteínas, por ejemplo, una mayor formación de Na+/K+-ATPasa. Esto es consistente con la observación de que la acción de la tiroides se manifiesta *in vivo* con un retraso de horas o días después de su administración.

En la mayoría de los tejidos sensibles a hormonas (hipófisis, hígado, riñón, corazón, músculo esquelético, pulmón e intestino) se encuentra un gran número de receptores de hormonas tiroideas, mientras que pocos sitios receptores se encuentran en tejidos que no responden a hormonas (bazo, testículos). El cerebro, que carece de una respuesta anabólica a T_3, contiene un número intermedio de receptores. En congruencia con sus potencias biológicas, la afinidad del sitio receptor para T_4 es aproximadamente 10 veces menor que la de T_3. Bajo algunas condiciones, la cantidad de receptores nucleares consiguen alterarse para preservar la homeostasis del cuerpo. Por ejemplo, la inanición disminuye tanto la hormona T_3 circulante como los receptores celulares T_3.

Efectos de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son responsables del crecimiento, desarrollo, función y mantenimiento óptimos de todos los tejidos del cuerpo. Las cantidades excesivas o inadecuadas dan como resultado signos y síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo, respectivamente (cuadro 38-4). Dado que T_3 y T_4 son cualitativamente similares, se logran considerar como una sola hormona en la discusión que sigue.

La hormona tiroidea es esencial para el desarrollo y el funcionamiento de los tejidos nervioso, esquelético y reproductivo. Sus efectos dependen de la síntesis de proteínas y de la potenciación de la secreción y la acción de la hormona del crecimiento. La falta de tiroides en la vida temprana da como resultado un retraso mental irreversible y enanismo, típico del cretinismo congénito.

Los efectos sobre el crecimiento y la termogénesis van acompañados de una influencia generalizada en el metabolismo de los fármacos, así como en los carbohidratos, las grasas, las proteínas y las vitaminas. Muchos de estos cambios dependen de o están modificados por la actividad de otras hormonas. Por el contrario, las tasas de secreción y degradación de prácticamente todas las demás hormonas, incluidas las catecolaminas, el cortisol, los estrógenos, la testosterona y la insulina, se ven afectadas por el estado tiroideo.

Muchas de las manifestaciones de la hiperactividad tiroidea se parecen a la hiperactividad del sistema nervioso simpático (en especial en el sistema cardiovascular), aunque los niveles de catecolaminas no aumentan. Los cambios en la actividad de la adenilil ciclasa estimulada por las catecolaminas, medidos por cAMP, se encuentran con los cambios en la actividad tiroidea. La hormona tiroidea incrementa el número de receptores β y mejora la amplificación de la señal del receptor β. Otros síntomas clínicos que recuerdan a la actividad excesiva de la epinefrina (y en parte aliviados por los antagonistas de los receptores adrenérgicos) incluyen retraso y retracción del párpado, temblor, sudoración excesiva, ansiedad y nerviosismo. La constelación opuesta de efectos se ve en el hipotiroidismo (cuadro 38-4).

Preparados de tiroides

Consulte la sección "Preparados disponibles" al final de este capítulo para obtener una lista de preparados disponibles. Estos preparados pueden ser sintéticos (la levotiroxina, la liotironina, el liotrix) o de origen animal (tiroides desecada).

CUADRO 38-3 Efectos farmacológicos y función tiroidea

Efecto farmacológico	Fármacos
Cambio en la síntesis de la hormona tiroidea	
Inhibición de la secreción de TRH o TSH sin inducción de hipotiroidismo o hipertiroidismo	Bexaroteno, dopamina, bromocriptina, cabergolina, levodopa, corticosteroides, somatostatina, octreotida, metformina, interleucina-6, heroína
Inhibición de la síntesis o liberación de hormona tiroidea con la inducción de hipotiroidismo (u ocasionalmente hipertiroidismo)	Yoduros (incluida la amiodarona), litio, aminoglutetimida, tioamidas, etionamida, inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., sunitinib, sorafenib, imatinib), inhibidores de la proteasa del HIV
Alteración del transporte de la hormona tiroidea y los niveles séricos totales de T_3 y T_4, pero generalmente no hay modificación de FT_4 o TSH	
Aumento de TBG	Estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, heroína, metadona, mitotano, 5-fluorouracilo, perfenazina
Disminución de TBG	Andrógenos, esteroides anabólicos, glucocorticoides, danazol, L-asparaginasa, ácido nicotínico
Desplazamiento de T_3 y T_4 de TBG con hipertiroxinemia transitoria	Salicilatos, fenclofenaco, ácido mefenámico, furosemida intravenosa, heparina
Alteración del metabolismo de T_4 y T_3 con niveles modificados de T_3 y T_4 en suero, pero no de TSH (a menos que se administre terapia sustitutiva con la tiroxina)	
Aumento del metabolismo hepático, aumento de la degradación de la hormona tiroidea	Nicardipina, fenitoína, carbamazepina, primidona, fenobarbital, rifampina, rifabutina, inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., sunitinib, sorafenib, imatinib), sertralina, quetiapina
Inhibición de 5′-deiodinasa con disminución de T_3, aumento de rT_3	Ácido iopanoico, ipodato, amiodarona, bloqueadores β, corticosteroides, propiltiouracilo, flavonoides, interleucina-6
Otras interacciones	
Interferencia con la absorción de T_4 desde el intestino	Bifosfonatos orales, colestiramina, colesevelam, colestipol, picolinato de cromo, carbón, ciprofloxacina, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato, Kayexalato, raloxifeno, hidrocloruro de sevelamer, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso, carbonato de calcio, salvado/fibra, soja, café, orlistat
Inducción de enfermedad tiroidea autoinmune con hipotiroidismo o hipertiroidismo	Interferón α, interleucina-2, interferón β, litio, amiodarona, inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., sunitinib, sorafenib, imatinib)
Efecto de la función tiroidea en los efectos de los fármacos	
Anticoagulación	Dosis más bajas de warfarina requeridas en el hipertiroidismo, dosis más altas en el hipotiroidismo
Control de la glucosa	Aumento de la producción de glucosa hepática e intolerancia a la glucosa en el hipertiroidismo; acción deficiente de la insulina y eliminación de la glucosa en el hipotiroidismo
Fármacos cardiacos	Se requieren dosis más altas de digoxina en el hipertiroidismo; dosis más bajas en hipotiroidismo
Sedantes; analgésicos	Aumento de los efectos sedantes y depresivos respiratorios de los sedantes y opiáceos en el hipotiroidismo; lo contrario en el hipertiroidismo

Las hormonas tiroideas no son efectivas y alcanzan ser perjudiciales en el tratamiento de la obesidad, el sangrado vaginal anormal o la depresión si los niveles de la hormona tiroidea son normales. El metaanálisis reciente de T_3 coadministrada con antidepresivos mostró algunos beneficios para la depresión, pero los resultados no fueron concluyentes y se requiere confirmación adicional para su uso óptimo.

La levotiroxina sintética es el preparado de elección para la terapia de reemplazo y supresión de tiroides debido a su estabilidad, uniformidad de contenido, bajo costo, ausencia de proteína externa alergénica, fácil medición de laboratorio de los niveles séricos y larga semivida (7 días), lo que permite su administración de una vez al día a semanal. Además, la T_4 se convierte en T_3 intracelularmente; por tanto, la administración de T_4 produce ambas hormonas y la administración de T_3 es innecesaria. Las preparaciones genéricas de la levotiroxina proporcionan una eficacia comparable y son más rentables que las preparaciones de marca. Es preferible que los pacientes permanezcan con una preparación constante de levotiroxina a fin de evitar cambios en la biodisponibilidad. Una cápsula de gel blando de marca (tirosint) tuvo una disolución más rápida y más completa, y se vio menos afectada por el pH gástrico o el café que una formulación de tableta.

Aunque la liotironina (T_3) es de tres a cuatro veces más potente que la levotiroxina, no se recomienda para la terapia de reemplazo de rutina debido a su semivida más corta (24 horas), que requiere múltiples dosis diarias, y a la dificultad para controlar su adecuación de reemplazo mediante pruebas de laboratorio convencionales. La T_3 también debe evitarse en pacientes con enfermedad cardiaca debido a elevaciones significativas en los niveles máximos y un mayor riesgo de cardiotoxicidad. No se ha demostrado que el

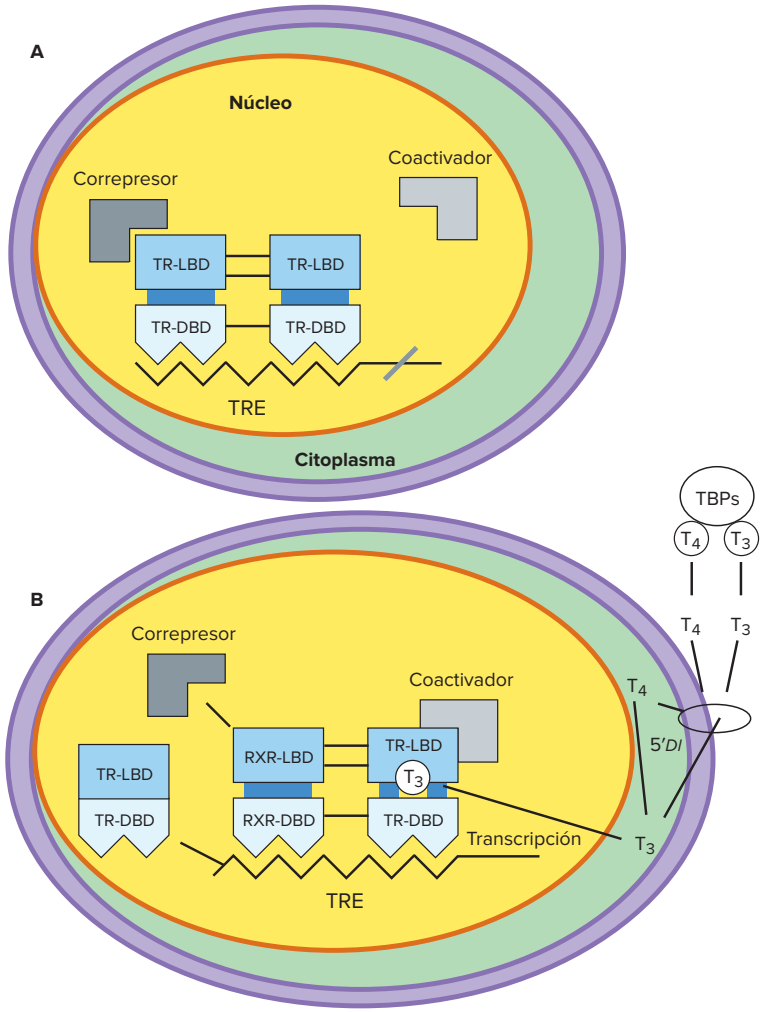


FIGURA 38-4 Modelo de la interacción de T_3 con el receptor T_3. **A:** *Fase inactiva:* el dímero del receptor T_3 sin ligando unido al elemento de respuesta de la hormona tiroidea (TRE, *thyroid hormone response element*) junto con correpresores actúa como un supresor de la transcripción génica. **B:** *Fase activa:* la T_3 y la T_4 circulan unidas a las proteínas de unión tiroidea (TBPs, *thyroid-binding proteins*). Las hormonas libres son transportadas a la célula por un sistema de transporte específico. Dentro del citoplasma, T_4 se convierte en T_3 por 5′DI (*5′-deiodinase*): 5′-deiodinasa; la T_3 se mueve luego al núcleo. Allí se une al dominio de unión al ligando del monómero TR (*thyroid receptor*): receptor de tiroides. Esto estimula la disrupción del homodímero TR y la heterodimerización con el RXR (*retinoid X receptor*): receptor retinoide X en el TRE, el desplazamiento de correpresores y la unión de coactivadores. El complejo TR-coactivador activa la transcripción génica, que conduce a la alteración en la síntesis de proteínas y el fenotipo celular. El TR-LBD (*T_3 receptor ligand-binding domain*): dominio de unión al ligando del receptor T_3; el TR-DBD (*T_3 receptor DNA-binding domain*): dominio de unión al DNA del receptor T_3; el RXR-LBD (*retinoid X receptor ligand-binding domain*): dominio de unión a ligando de receptor retinoide X; el RXR-DBD (*retinoid X receptor DNA-binding domain*): dominio de unión al DNA del receptor retinoide X; T_3, triyodotironina; T4, tetrayodotironina, L-tiroxina. (Adaptada con permiso de: Gardner DG, Shoback D [eds.]. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8a. ed. McGraw-Hill; 2007. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

uso de la combinación de dosis fija de la tiroxina más cara y de la liotironina (liotrix) y la tiroides desecada sea más efectiva que la administración de T_4 sola. La T_3 se reserva mejor para la supresión de TSH a corto plazo. Se están realizando investigaciones para aclarar si T_3 podría ser más apropiada en pacientes con un polimorfismo en el gen D2 o en aquellos que continúan reportando fatiga, aumento de peso y deterioro mental mientras toman T_4 sola.

El uso de tiroides secas en lugar de preparados sintéticos nunca se justifica, ya que las desventajas de la antigenicidad de las proteínas, la inestabilidad del producto, las concentraciones de hormonas variables y la dificultad en la monitorización de laboratorio superan con creces la ventaja de un menor costo. Cantidades significativas de T_3 encontradas en algunos extractos de tiroides pueden producir elevaciones significativas en los niveles de T_3 y toxicidad. Las dosis exactas equi-efectivas no han sido determinadas. Se ha informado acerca de la equivalencia aproximada de 60 mg de tiroides desecada (1 g) a 80-100 mcg de levotiroxina, y aproximadamente 37.5 mcg de la liotironina. Cualquier conversión de dosificación debe volver a valorarse según la respuesta clínica y de laboratorio.

La vida útil de los preparados de hormonas sintéticas es de aproximadamente 2 años, en particular si se almacenan en envases oscuros para minimizar la desyodación espontánea. La vida útil de la tiroides desecada no se conoce con certeza, pero su potencia se conserva mejor si se mantiene seca.

AGENTES ANTITIROIDEOS

La reducción de la actividad tiroidea y los efectos hormonales consiguen lograrse por agentes que interfieren con la producción de hormonas tiroideas, por agentes que modifican la respuesta tisular a hormonas tiroideas o por destrucción glandular con radiación o cirugía. Los bociógenos son agentes que suprimen la secreción de T_3 y T_4 a niveles subnormales y por tanto aumentan la TSH, que a su vez produce agrandamiento glandular (bocio). Los compuestos antitiroideos utilizados clínicamente incluyen las tioamidas, los yoduros y el yodo radiactivo.

TIOAMIDAS

Las tioamidas, el **metimazol** y el **propiltiouracilo**, son medicamentos importantes para el tratamiento de la tirotoxicosis. En el Reino Unido, el **carbimazol**, que se convierte en el metimazol *in vivo*, se usa de manera amplia. El metimazol es aproximadamente 10 veces más potente que el propiltiouracilo y es el fármaco de elección en adultos y niños. Debido a una advertencia incluida en el empaque sobre la hepatitis grave, el propiltiouracilo debe reservarse para su uso durante el primer trimestre del embarazo, en la tormenta tiroidea y en aquellos que presenten reacciones adversas al metimazol (aparte de la agranulocitosis o la hepatitis). Las estructuras químicas de estos compuestos se muestran en la figura 38-5. El grupo de la tiocarbamida es esencial para la actividad antitiroidea.

CUADRO 38-4 Manifestaciones de tirotoxicosis e hipotiroidismo

Sistema	Tirotoxicosis	Hipotiroidismo
Piel y apéndices	Piel cálida y húmeda; transpiración; intolerancia al calor; cabello fino y escaso; uñas de Plummer; dermopatía pretibial (enfermedad de Graves)	Piel, cara y manos pálidas, frías, hinchadas y amarillentas; cabello seco y quebradizo; uñas quebradizas
Ojos, cara	Retracción del párpado superior con mirada amplia; edema periorbital; exoftalmo; diplopía (enfermedad de Graves)	Caída de los párpados; edema periorbital; pérdida de la porción temporal de la ceja; edema facial, sin fóvea; glositis, disfonía
Sistema cardiovascular	Disminución de la resistencia vascular periférica; aumento del ritmo cardiaco, volumen sistólico, gasto cardiaco, presión de pulso; insuficiencia cardiaca de alto rendimiento; aumento de los efectos inotrópicos y cronotrópicos; arritmias; angina	Aumento de la resistencia vascular periférica; disminución del ritmo cardiaco, volumen sistólico, gasto cardiaco, presión de pulso; insuficiencia cardiaca de bajo gasto; ECG: bradicardia, intervalo PR prolongado, onda T plana, bajo voltaje; derrame pericárdico
Sistema respiratorio	Disnea; hipoventilación; disminución de la capacidad vital	Efusiones pleurales; hipoventilación y retención de CO_2; apnea del sueño
Sistema gastrointestinal	Apetito incrementado; aumento en la frecuencia de las evacuaciones intestinales; hipoproteinemia	Disminucion del apetito; disminución de la frecuencia de las evacuaciones intestinales , estreñimiento; ascitis
Sistema nervioso central	Nerviosismo; hiperquinesia; labilidad emocional, agitación	Letargo/fatiga; ralentización general de los procesos mentales; neuropatías; debilidad y calambres musculares
Sistema musculoesquelético	Debilidad y fatiga muscular; aumento de los reflejos tendinosos profundos; temblores; hipercalcemia; osteoporosis	Rigidez y fatiga muscular; síndrome del túnel carpiano; disminución de los reflejos tendinosos profundos; aumento de la fosfatasa alcalina, LDH, AST
Sistema renal	Poliuria leve; aumento del flujo sanguíneo renal; aumento de la tasa de filtración glomerular	Problemas de la excreción de agua; disminución del flujo sanguíneo renal; disminución de la tasa de filtración glomerular
Sistema hematopoyético	Aumento de la eritropoyesis; anemia[1]	Disminución de la eritropoyesis; anemia[1]
Sistema reproductivo	Irregularidades menstruales; amenorrea; esterilidad; aumento del metabolismo esteroideo gonadal	Menorragia; esterilidad; disminución de la libido; impotencia; oligospermia; disminución del metabolismo esteroideo gonadal
Sistema metabólico	Incremento del ritmo metabólico basal; equilibrio de nitrógeno negativo; hiperglucemia; incremento de los ácidos grasos libres; disminución del colesterol total y los triglicéridos; incremento de la degradación hormonal; incremento de los requerimientos de vitaminas solubles en grasa y en agua; incremento del metabolismo del fármaco; disminución del requerimiento de warfarina	Disminución del ritmo metabólico basal; ligero balance de nitrógeno positivo; retraso en la degradación de la insulina con mayor sensibilidad; aumento de colesterol total y triglicéridos; hiponatremia; disminución de la degradación hormonal; disminución de los requerimientos de vitaminas solubles en grasa y en agua; disminución del metabolismo del fármaco; aumento en el requerimiento de warfarina

[1]La anemia del hipertiroidismo suele ser normocrómica y se debe a un aumento del recambio de glóbulos rojos. La anemia del hipotiroidismo logra ser normocrómica, hipercrómica o hipocrómica, y puede deberse a la disminución del ritmo de producción, la disminución de la absorción de hierro, la disminución de la absorción de ácido fólico o a la anemia perniciosa autoinmune. LDH (*lactic dehydrogenase*): deshidrogenasa láctica; AST (*aspartate aminotransferase*): aspartato aminotransferasa.

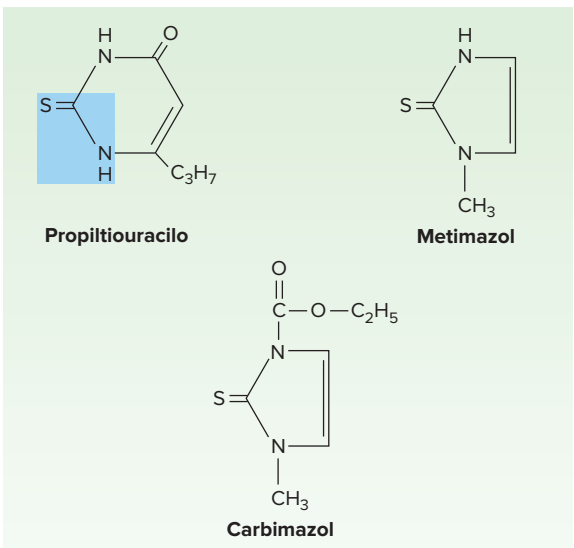


FIGURA 38-5 Estructura de las tioamidas. El resto de la tiocarbamida está sombreado en color.

Farmacocinética

El metimazol se absorbe por completo, pero a tasas variables. Se acumula con facilidad por la glándula tiroides y tiene un volumen de distribución similar al del propiltiouracilo. La excreción es más lenta que con propiltiouracilo; 65-70% de una dosis se recupera en la orina en 48 horas.

Por el contrario, el propiltiouracilo se absorbe de manera rápida, alcanzando niveles séricos máximos después de 1 hora. La biodisponibilidad de 50-80% puede deberse a una absorción incompleta o a un gran efecto de primer paso en el hígado. El volumen de distribución se aproxima al agua corporal total con acumulación en la glándula tiroides. La mayor parte de la dosis ingerida de propiltiouracilo se excreta por el riñón como el glucurónido inactivo en 24 horas.

La corta semivida plasmática de estos agentes (1.5 horas para el propenilouracilo y 6 horas para el metimazol) tiene poca influencia sobre la duración de la acción antitiroidea o el intervalo de dosificación porque ambos agentes se acumulan por la glándula tiroides. En cuanto al propiltiouracilo, la administración del fármaco cada 6-8 horas es razonable, ya que una sola dosis de 100 mg puede inhibir la organificación del yodo en un 60% durante 7 horas. Dado que una sola dosis de 30 mg de metimazol ejerce un efecto antiti-

roideo durante más de 24 horas, una sola dosis diaria es efectiva en el tratamiento del hipertiroidismo de leve a grave.

Ambas tioamidas atraviesan la barrera placentaria y se concentran en la tiroides fetal, por lo que se debe tener precaución al usar estos fármacos durante el embarazo. Debido al riesgo de hipotiroidismo fetal, ambas tioamidas se clasifican como categoría D del embarazo por la FDA (evidencia del riesgo fetal humano basado en los datos de reacciones adversas a partir de la experiencia de investigación o comercialización, consulte el capítulo 59). De los dos, el propiltiouracilo es preferible durante el primer trimestre del embarazo porque está más unido a las proteínas y, por tanto, atraviesa la placenta con menos facilidad. Además, el metimazol se ha asociado, aunque rara vez, con malformaciones congénitas. Ambas tioamidas se secretan en bajas concentraciones en la leche materna, pero se consideran seguras para el lactante.

Farmacodinámica

Las tioamidas actúan por múltiples mecanismos. La acción principal es prevenir la síntesis de hormonas al inhibir las reacciones catalizadas por la peroxidasa tiroidea y bloquear la organización del yodo. Además, bloquean el acoplamiento de las yodotirosinas. No bloquean la absorción de yoduro por la glándula. El propiltiouracilo, no así el metimazol, inhibe también la desyodación periférica de T_4 y T_3 (figura 38-1). Dado que la síntesis en lugar de la liberación de hormonas se ve afectada, la aparición de estos agentes es lenta, a menudo requiere de 3-4 semanas antes de que se agoten las reservas de T_4.

Toxicidad

Las reacciones adversas a las tioamidas ocurren en 3-12% de los pacientes tratados. La mayoría de las reacciones ocurren temprano, en especial las náuseas y el malestar gastrointestinal. Puede haber un sentido alterado del gusto o del olfato con el metimazol. El efecto adverso más común es una erupción prurítica maculopapular (4-6%), a veces acompañada de signos sistémicos como fiebre. Los efectos adversos raros incluyen una erupción urticarial, vasculitis, una reacción tipo lupus, linfadenopatía, hipoprotrombinemia, dermatitis exfoliativa, poliserositis y artralgia aguda. Se ha informado un aumento del riesgo de hepatitis grave, que a veces resulta en la muerte, con propiltiouracilo (advertencia incluida en el empaque), por lo que debe evitarse en niños y adultos a menos que no haya otras opciones disponibles. La ictericia colestásica es más común con el metimazol que con el propiltiouracilo. Las elevaciones asintomáticas en los niveles de transaminasas también pueden ocurrir.

La complicación más peligrosa es la agranulocitosis (recuento de granulocitos <500 células/mm^3), una reacción adversa infrecuente pero potencialmente fatal. Ocurre en 0.1-0.5% de los pacientes que toman tioamidas, pero el riesgo logra aumentar en pacientes mayores y, por lo general, dentro de los primeros 90 días en aquellos que reciben más de 40 mg/d de metimazol. La reacción suele ser rápidamente reversible cuando se suspende el fármaco, pero puede ser necesario un tratamiento antibiótico de amplio espectro para las infecciones complicadas. Los factores estimulantes de colonias (p. ej., G-CSF, véase capítulo 33) consigue acelerar la recuperación de los granulocitos. La sensibilidad cruzada entre el propiltiouracilo y el metimazol es de aproximadamente 50%; por tanto, no se recomienda cambiar los medicamentos en pacientes con reacciones graves.

INHIBIDORES DEL ANIÓN

Los aniones monovalentes como el perclorato (ClO_4^-), el pertecnetato (TcO_4^-) y el tiocianato (SCN^-) logran bloquear la absorción de yoduro por la glándula a través de la inhibición competitiva del mecanismo de transporte de yoduro. Dado que estos efectos se consiguen superar con grandes dosis de yoduros, su efectividad es algo impredecible.

El principal uso clínico para el perclorato de potasio es el bloqueo de la recaptura tiroidea de I^- en pacientes con hipertiroidismo inducido por yoduro (p. ej., hipertiroidismo inducido por amiodarona). Sin embargo, el perclorato de potasio raramente se usa de forma clínica porque se asocia con la anemia aplásica.

YODUROS

Antes de la introducción de las tioamidas en la década de 1940, los yoduros eran los principales agentes antitiroideos; hoy en día, rara vez se usan como terapia única.

Farmacodinámica

Los yoduros tienen varias acciones en la tiroides. Inhiben la organificación y la liberación de hormonas y disminuyen el tamaño y la vascularización de la glándula hiperplásica. En individuos sensibles, los yoduros pueden inducir hipertiroidismo (fenómeno de Jod-Basedow) o hipotiroidismo precipitado.

En dosis farmacológicas (>6 mg/d), la acción principal de los yoduros es inhibir la liberación de hormonas, posiblemente a través de la inhibición de la proteólisis de la tiroglobulina. La mejoría en los síntomas tirotóxicos ocurre de manera rápida, dentro de 2-7 días, de ahí el valor del tratamiento con yoduro en la tormenta tiroidea. Además, los yoduros disminuyen la vasculatura, el tamaño y la fragilidad de una glándula hiperplásica, por lo que los medicamentos son valiosos como preparación preoperatoria para la cirugía.

Uso clínico del yoduro

Las desventajas de la terapia con yoduro incluyen un aumento en las reservas intraglandulares de yodo, lo que logra retrasar el inicio de la terapia con la tioamida o evitar el uso de la terapia de yodo radiactivo durante varias semanas. Por tanto, los yoduros deben iniciarse después del comienzo de la terapia con la tioamida y evitarse si parece probable el tratamiento con yodo radiactivo. El yoduro no debe usarse solo, ya que la glándula escapará del bloqueo de yoduro en 2-8 semanas, y su retirada puede producir una exacerbación grave de la tirotoxicosis en una glándula enriquecida con yodo. Debe evitarse el uso crónico de yoduros en el embarazo, ya que cruzan la placenta y logran causar bocio fetal. En las emergencias de radiación que implican la liberación de isótopos de yodo radiactivos, los efectos bloqueadores de la tiroides del yoduro de potasio pueden proteger la glándula del daño posterior si se administra antes de la exposición a la radiación.

Toxicidad

Las reacciones adversas al yodo (yodación) son poco frecuentes y, en la mayoría de los casos, reversibles tras la interrupción. Incluyen erupción acneiforme (similar a la del bromismo), glándulas salivales hinchadas, úlceras de membrana mucosa, conjuntivitis, rinorrea, fiebre medicamentosa, sabor metálico, trastornos hemorrágicos y, en raras ocasiones, reacciones anafilactoides.

YODO RADIACTIVO

El ^{131}I es el único isótopo utilizado para el tratamiento de la tirotoxicosis. (Otros se usan en el diagnóstico.) Administrado por vía oral en solución como ^{131}I de sodio, se absorbe rápidamente, se concentra en la tiroides y se incorpora en los folículos de almacenamiento. Su efecto terapéutico depende de la emisión de rayos β con

una semivida efectiva de 5 días y un rango de penetración de 400-2 000 µm. Pocas semanas después de la administración, la destrucción del parénquima tiroideo se hace evidente por hinchazón epitelial y necrosis, disrupción folicular, edema e infiltración de leucocitos. Las ventajas de la radioidina incluyen fácil administración, efectividad, bajo costo y ausencia de dolor. Los temores de daño genético inducido por radiación, leucemia y neoplasia no se han hecho realidad después de más de 50 años de experiencia clínica con la terapia con yodo radiactivo para el hipertiroidismo. El yodo radiactivo no debe administrarse a mujeres embarazadas o lactantes, ya que atraviesa la placenta para destruir la glándula tiroides fetal y se excreta en la leche materna.

AGENTES BLOQUEADORES DE LOS ADRENORRECEPTORES

Los bloqueadores beta sin actividad simpaticomimética intrínseca (p. ej., el metoprolol, el propranolol, el atenolol) son complementos terapéuticos efectivos en el tratamiento de la tirotoxicosis ya que muchos de estos síntomas se asemejan a los asociados con la estimulación simpática. El propranolol ha sido el bloqueador β más ampliamente estudiado y utilizado en la terapia de la tirotoxicosis. Los bloqueadores beta causan una mejoría clínica de los síntomas hipertiroideos, pero no alteran típicamente los niveles de la hormona tiroidea. El propranolol en dosis superiores a 160 mg/d también alcanza a reducir los niveles de T_3 en aproximadamente 20% al inhibir la conversión periférica de T_4 a T_3.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE MEDICAMENTOS ANTITIROIDEOS Y TIROIDEOS

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es un síndrome que resulta de la deficiencia de hormonas tiroideas y se manifiesta en gran parte por una disminución reversible de todas las funciones corporales (cuadro 38-4). En bebés y niños existe un sorprendente retraso en el crecimiento y en el desarrollo que provoca enanismo y retraso mental irreversible.

La etiología y la patogenia del hipotiroidismo se describen en el cuadro 38-5. El hipotiroidismo puede ocurrir con o sin agrandamiento de tiroides (bocio). El diagnóstico de laboratorio de hipotiroidismo en el adulto se realiza con facilidad mediante la combinación de tiroxina baja libre y niveles elevados de TSH en suero (cuadro 38-2).

La causa más común de hipotiroidismo en Estados Unidos en este momento es probablemente la tiroiditis de Hashimoto, un trastorno inmunológico en personas genéticamente predispuestas. En esta condición, hay evidencia de inmunidad humoral en presencia de anticuerpos antitiroideos y sensibilización de linfocitos a antígenos tiroideos. Las mutaciones genéticas como se discutió con anterioridad y ciertos medicamentos también logran causar hipotiroidismo (cuadro 38-5).

MANEJO DEL HIPOTIROIDISMO

Con excepción del hipotiroidismo causado por medicamentos, que en algunos casos puede tratarse simplemente eliminando el agente depresor, la estrategia general de la terapia de reemplazo es apropiada. El preparado más satisfactorio es la levotiroxina, administrada como un preparado de marca o genérico. Múltiples pruebas han documentado que la combinación de la levotiroxina más la liotironina no es superior a la levotiroxina sola, aunque algunos pacientes no se sienten bien con la tiroxina sola. Las variaciones genéticas en las deiodinasas o transportadores de hormonas consiguen explicar parte de esta falta de eficacia.

Existe cierta variabilidad en la absorción de tiroxina; la dosificación también variará según la edad y el peso. Los bebés y niños requieren más T_4 por kilogramo de peso corporal que los adultos. La dosis promedio para un bebé de 1-6 meses de edad es de 10-15 mcg/kg por día, mientras que la dosis promedio para un adulto es de aproximadamente 1.7 mcg/kg por día (0.8 mcg/lb por día) o 125 mcg/d. Los adultos mayores (>65 años de edad) pueden requerir menos tiroxina (1.6 mcg/kg por día o 0.7 mcg/lb por día) para reemplazarla a medida que disminuye la masa corporal. En pacientes que requieren terapia de supresión posterior a la tiroidectomía para el cáncer de tiroides, la dosis diaria promedio de T_4 es de 2.2 mcg/kg o 1 mcg/lb. También se han notificado mayores requerimientos de la tiroxina en pacientes con enfermedad celiaca y gas-

CUADRO 38-5 Etiología y patogénesis del hipotiroidismo

Causa	Patogénesis	Bocio	Grado de hipotiroidismo
Tiroiditis de Hashimoto	Destrucción autoinmune de las tiroides	Presente en los inicios, ausente más tarde	Leve a severo
Inducido por drogas[1]	Boqueo en la formación de la hormona[2]	Presente	Leve a moderado
Dishormonogénesis	Alteración de la síntesis de T_4 debido a la deficiencia de la enzima	Presente	Leve a severo
Radiación, ^{131}I, rayos X, tiroidectomía	Destrucción o eliminación de la glándula	Ausente	Severo
Congénita (cretinismo)	Atireosis o tiroides ectópica, deficiencia de yodo; anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH	Ausente o presente	Severo
Secundaria (déficit de TSH)	Enfermedad hipofisaria o hipotalámica	Ausente	Leve

[1] Yoduros, litio, fluoruro, tioamidas, ácido aminosalicílico, fenilbutazona, amiodarona, perclorato, etionamida, tiocianato, citocinas (interferones, interleucinas), bexaroteno, inhibidores de la tirosina quinasa, etc. Véase cuadro 38-3.

[2] Véase el cuadro 38-3 para conocer la patogénesis específica.

tritis por *Helicobacter pylori*; las dosis de tiroxina logran ser más bajas después del tratamiento.

Dado que las interacciones con ciertos alimentos (p. ej., salvado, soja, café) y medicamentos (cuadro 38-3) pueden perjudicar su absorción, la tiroxina debe administrarse con el estómago vacío (p. ej., 60 minutos antes de las comidas, 4 horas después de las comidas o a la hora de acostarse) para mantener la TSH dentro de un rango óptimo de 0.5-2.5 mUI/L. Su larga semivida de 7 días permite una dosificación una vez al día. Los niños deben ser monitoreados para un crecimiento y desarrollo normal. La TSH sérica y la tiroxina libre siempre se deben medir antes de un cambio en la dosis para evitar alteraciones séricas transitorias. Se necesitan de 6 a 8 semanas después de comenzar una dosis determinada de la tiroxina para alcanzar niveles estables en el torrente sanguíneo. Por tanto, los cambios de dosis deben hacerse lentamente.

En pacientes más jóvenes o con enfermedades muy leves, la terapia de reemplazo completa logra iniciarse inmediatamente. En pacientes mayores (>50 años) sin enfermedad cardiaca, la levotiroxina se puede iniciar con una dosis de 50 mcg/d. En el hipotiroidismo de larga data y en pacientes mayores con enfermedad cardiaca subyacente, es imperativo comenzar con dosis reducidas de la levotiroxina, 12.5-25 mcg/d durante 2 semanas, antes de aumentar en 12.5-25 mcg/d cada 2 semanas que se observen el eutiroidismo o la toxicidad del medicamento. En pacientes cardiacos, el corazón es muy sensible al nivel de la tiroxina circulante, y si se desarrolla angina de pecho o arritmia cardiaca, es esencial detener o reducir la dosis de la tiroxina de inmediato.

La toxicidad de la tiroxina está de forma directa relacionada con el nivel de la hormona. En los niños, la inquietud, el insomnio y la aceleración de la maduración y el crecimiento óseo logran ser signos de toxicidad por la tiroxina. En los adultos, los síntomas de presentación pueden ser un aumento del nerviosismo, intolerancia al calor, episodios de palpitaciones y taquicardia, o pérdida de peso inexplicable. Si estos síntomas están presentes, es importante controlar los niveles séricos de TSH y FT_4 (cuadro 38-2), que determinarán si los síntomas se deben a niveles excesivos de la tiroxina en sangre. El sobretratamiento crónico con T_4, en particular en pacientes de edad avanzada, consigue aumentar el riesgo de fibrilación auricular y osteoporosis acelerada.

Problemas especiales en el manejo del hipotiroidismo

A. Mixedema y enfermedad de la arteria coronaria

Dado que el mixedema ocurre con frecuencia en las personas mayores, a menudo se asocia con la enfermedad arterial coronaria subyacente. En esta situación, los bajos niveles de hormona tiroidea circulante en realidad protegen al corazón contra las crecientes demandas que podrían provocar angina de pecho, fibrilación auricular o infarto de miocardio. La corrección del mixedema debe realizarse con precaución para evitar la ocurrencia de estos eventos cardiacos. Si está indicada la cirugía de la arteria coronaria debe hacerse primero, antes de la corrección del mixedema mediante la administración de la tiroxina.

B. Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es un estado final de hipotiroidismo no tratado. Se asocia con debilidad progresiva, estupor, hipotermia, hipoventilación, hipoglucemia, hiponatremia, intoxicación por agua, choque y muerte.

El coma mixedematoso es una emergencia médica. El paciente debe ser tratado en la unidad de cuidados intensivos, ya que puede requerirse intubación traqueal y ventilación mecánica. Las enfermedades asociadas, como infección o insuficiencia cardiaca, deben tratarse con una terapia adecuada.

Es importante administrar todos los preparados por vía intravenosa, porque los pacientes con coma mixedematoso absorben los medicamentos deficientemente mediante otras vías. Los líquidos intravenosos se deben administrar con precaución para evitar el ingreso excesivo de agua. Estos pacientes tienen grupos grandes de sitios de unión T_3 y T_4 vacíos que deben llenarse antes de que haya tiroxina libre adecuada para afectar el metabolismo tisular. De acuerdo con esto, el tratamiento de elección en el coma mixedematoso es la administración de una dosis de carga de levotiroxina por vía intravenosa, por lo general 300-400 mcg inicialmente, seguido de 50-100 mcg diarios. Al principio, se puede agregar T_3 intravenoso 5-20 mcg, seguido de 2.5-10 mcg cada 8 horas, pero alcanza a ser más cardiotóxico y más difícil de controlar. Las dosis más bajas de T_4 y T_3 deben considerarse para los pacientes menores o mayores, o aquellos con enfermedad cardiaca concomitante o arritmias. La hidrocortisona intravenosa está indicada si el paciente tiene una insuficiencia suprarrenal o hipofisaria asociada, pero probablemente no sea necesaria en la mayoría de los pacientes con mixedema primario. Los opiáceos y los sedantes deben usarse con extrema precaución.

C. Hipotiroidismo y embarazo

Las mujeres hipotiroideas tienen con frecuencia ciclos anovulatorios y, por tanto, son relativamente infértiles hasta la restauración del estado eutiroideo. Esto ha llevado al uso generalizado de la hormona tiroidea para la infertilidad, aunque no hay evidencia de su utilidad en pacientes eutiroideas infértiles. En una paciente embarazada con hipotiroidismo que recibe tiroxina, es extremadamente importante que la dosis diaria sea adecuada porque el desarrollo temprano del cerebro fetal depende de la tiroxina materna. En muchos pacientes con hipotiroidismo se requiere un aumento en la dosis de la tiroxina (alrededor de 25-30%) para normalizar el nivel de TSH en suero durante el embarazo. Es razonable aconsejar a las mujeres que tomen una dosis extra de su tableta de tiroxina actual dos veces por semana, separado por varios días tan pronto como estén embarazadas. La tiroxina también debe administrarse aparte de las vitaminas prenatales y el calcio por al menos 4 horas. Debido a los niveles elevados de TBG materna y, por tanto, niveles elevados de T_4 total, las dosis adecuadas de la tiroxina materna justifican el mantenimiento de TSH entre 0.1 y 3.0 mUI/L (p. ej., primer trimestre, 0.1-2.5 mUI/L; segundo trimestre, 0.2-3.0 mUI/L; tercer trimestre, 0.3-3.0 mUI/L) y la T_4 total al rango o por encima del rango superior de lo normal.

D. Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico, definido como niveles elevados de TSH y niveles normales de hormona tiroidea, ocurre en 4-10% de la población general y aumenta a 20% en mujeres mayores de 50 años. La levotiroxina debe individualizarse según los riesgos y beneficios del tratamiento. El consenso de organizaciones expertas en tiroides concluyó que la terapia con la hormona tiroidea debe considerarse para pacientes con niveles de TSH superiores a 10 mUI/L, mientras que la monitorización cercana de TSH es apropiada para aquellos con elevaciones de TSH más bajas.

E. Hipotiroidismo inducido por fármacos

El hipotiroidismo inducido por fármacos (cuadro 38-3) alcanza a tratarse satisfactoriamente mediante la terapia con la levotiroxina si

no se puede detener el agente causal. En el caso del hipotiroidismo inducido por la amiodarona, la terapia con la levotiroxina logra ser necesaria incluso después de la interrupción debido a la muy extensa semivida de la amiodarona.

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo (tirotoxicosis) es el síndrome clínico que se produce cuando los tejidos están expuestos a niveles elevados de hormona tiroidea (cuadro 38-4).

ENFERMEDAD DE GRAVES

La forma más común de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, o bocio tóxico difuso. Los signos y síntomas de presentación de la enfermedad de Graves se exponen en el cuadro 38-4.

Fisiopatología

La enfermedad de Graves se considera un trastorno autoinmune en el cual un defecto en los linfocitos supresores T estimula a los linfocitos B a sintetizar los anticuerpos (TSH-R Ab [stim]) a los antígenos tiroideos. El TSH-R Ab [stim] se dirige contra el receptor de TSH en la membrana de la célula tiroidea y estimula el crecimiento y la actividad biosintética de la célula tiroidea. La genética, el estado posparto, el tabaquismo y el estrés físico y emocional aumentan el desarrollo de TSH-R Ab [stim]. Se muestra una predisposición genética a partir de una alta frecuencia de HLA-B8 y HLA-DR3 en caucásicos, de HLA-Bw46 y HLA-B5 en chinos, y de HLA-B17 en afroamericanos. La remisión espontánea ocurre pero algunos pacientes requieren años de terapia antitiroidea.

Diagnóstico de laboratorio

En la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo, T_3, T_4, FT_4 y FT_3 se elevan y la TSH se suprime (cuadro 38-2). La captura de yodo radiactivo también suele ser marcadamente elevada. Los anticuerpos antitiroglobulina, la peroxidasa tiroidea y TSH-R Ab [stim] están por general presentes.

Manejo de la enfermedad de Graves

Los tres métodos principales para controlar el hipertiroidismo son la terapia con medicamentos antitiroideos, la destrucción de la glándula con yodo radiactivo y la tiroidectomía quirúrgica. Ninguno de estos métodos altera la patogenia subyacente de la enfermedad.

A. Terapia con medicamentos antitiroideos

La terapia farmacológica es más útil en pacientes jóvenes con glándulas pequeñas y enfermedad leve. Se administra el metimazol (preferido) o el propiltiouracilo hasta que la enfermedad se somete a remisión espontánea. Ésta es la única terapia que deja una glándula tiroides intacta, pero requiere un largo periodo de tratamiento y observación (12-18 meses), y hay una incidencia de recaída de 50-60%.

Se prefiere el metimazol al propiltiouracilo (excepto en el embarazo y la tormenta tiroidea) porque tiene un menor riesgo de daño hepático grave y puede administrarse una vez al día, lo que consigue mejorar la adhesión. La terapia con medicamentos antitiroideos se inicia por lo general con dosis divididas, cambiándose a una terapia de mantenimiento con dosis diarias únicas cuando el paciente se vuelve clínicamente eutiroideo. Sin embargo, la tirotoxicosis de leve a moderadamente severa puede controlarse a menudo con el metimazol administrado en una sola dosis matutina de 20-40 mg inicialmente durante 4-8 semanas para normalizar los niveles hormonales. La terapia de mantenimiento requiere de 5-15 mg una vez al día. De forma alternativa, la terapia se inicia con propiltiouracilo, 100-150 mg cada 6 u 8 horas hasta que el paciente esté eutiroideo, seguido de una reducción gradual de la dosis hasta el nivel de mantenimiento de 50-150 mg una vez al día. Además de inhibir la organización del yodo, el propiltiouracilo también inhibe la conversión de T_4 a T_3, por lo que reduce el nivel de hormona tiroidea activada más rápido que el metimazol. La mejor guía clínica para la remisión es la reducción en el tamaño del bocio. Las pruebas de laboratorio más útiles para controlar el curso de la terapia son los niveles séricos de FT_3, FT_4 y TSH.

Las reacciones a los medicamentos antitiroideos se han descrito con anterioridad. Una erupción menor logra controlarse a menudo con una terapia antihistamínica. Debido a que la reacción más severa de la agranulocitosis es provocada a menudo por un dolor de garganta o fiebre alta, los pacientes que reciben medicamentos antitiroideos deben recibir instrucciones para interrumpir el medicamento y buscar atención médica inmediata si se desarrollan estos síntomas. Los conteos de leucocitos y diferenciales y un cultivo de garganta están indicados en tales casos, seguidos de una terapia adecuada de antibióticos. El tratamiento también debe suspenderse si se producen elevaciones significativas de las transaminasas (de dos a tres veces el límite superior de lo normal).

B. Tiroidectomía

Una tiroidectomía casi total es el tratamiento de elección para pacientes con glándulas muy grandes o bocios multinodulares. Los pacientes son tratados con medicamentos antitiroideos hasta el eutiroidismo (aproximadamente 6 semanas). Además, durante 10-14 días antes de la cirugía, reciben una solución saturada de yoduro de potasio, cinco gotas dos veces al día, para disminuir la vascularización de la glándula y simplificar la cirugía. Alrededor de 80-90% de los pacientes necesitarán suplementos de tiroides después de una tiroidectomía casi total.

C. Yodo radiactivo

La terapia con yodo radiactivo (RAI, *Radioiodine therapy*) que utiliza ^{131}I es el tratamiento preferido para la mayoría de los pacientes mayores de 21 años. En pacientes sin enfermedad cardiaca, la dosis terapéutica consigue administrarse inmediatamente en un rango de 80-120 μCi/g de peso estimado de tiroides corregido para la captura. En pacientes con enfermedad cardiaca subyacente o tirotoxicosis severa y en pacientes de edad avanzada, se prefiere el tratamiento con medicamentos antitiroideos (preferiblemente el metimazol) hasta que el paciente sea eutiroideo. El medicamento se suspende durante 2 a 3 días antes de que se administre RAI para no interferir con la retención de RAI, pero puede reiniciarse de 3-5 días después, y luego disminuirse de manera gradual durante 4-6 semanas a medida que se normaliza la función tiroidea. Se deben evitar los yoduros para garantizar la captura máxima de ^{131}I. De seis a 12 semanas después de la administración de RAI, la glándula se encogerá de tamaño y el paciente se convertirá generalmente en eutiroideo o hipotiroideo. Puede requerirse una segunda dosis si hay una respuesta mínima 3 meses después de la RAI. El hipotiroidismo ocurre en aproximadamente 80% de los pacientes después de la RAI. Los niveles séricos de FT_4 y TSH deben controlarse regularmente. Cuando se desarrolla el hipotiroidismo, se debe instituir el reemplazo inmediato con la levotiroxina oral, 50-150 mcg al día.

D. Complementos de la terapia antitiroidea

Durante la fase aguda de la tirotoxicosis, los bloqueadores de los receptores adrenérgicos β sin actividad simpaticomimética intrínseca son apropiados en pacientes sintomáticos de 60 años o más, en aquellos con frecuencias cardiacas mayores a 90 latidos/minuto, y en aquellos con enfermedad cardiovascular. El propranolol, 20-40 mg por vía oral cada 6 horas, o el metopropil, 25-50 mg por vía oral cada 6-8 horas, controlarán la taquicardia, la hipertensión y la fibrilación auricular. Los bloqueadores receptores adrenérgicos β se retiran de manera gradual a medida que los niveles séricos de la tiroxina vuelven a la normalidad. El diltiazem, 90-120 mg tres o cuatro veces al día, se puede usar para controlar la taquicardia en pacientes en quienes los bloqueadores β están contraindicados, por ejemplo, los que tienen asma. Los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos consiguen no ser tan efectivos como el diltiazem o el verapamilo. Una nutrición adecuada y suplementos vitamínicos son esenciales. Los barbitúricos aceleran la degradación de T_4 (por inducción de enzimas hepáticas) y logran ser útiles tanto como sedantes como para disminuir los niveles de T_4. Los secuestradores de ácidos biliares (p. ej., la colestiramina) también alcanzan reducir de manera rápida los niveles de T_4 al aumentar la excreción fecal de T_4.

BOCIO UNINODULAR TÓXICO Y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Estas formas de hipertiroidismo ocurren a menudo en mujeres mayores con bocios nodulares. La tiroxina libre es elevada de manera moderada o por lo regular normal, pero la FT_3 o la T_3 es sorprendentemente elevada. Los adenomas tóxicos únicos se pueden tratar con extirpación quirúrgica del adenoma o con terapia mediante yodo radiactivo. El bocio multinodular tóxico, por lo general se asocia con un bocio grande y se trata mejor mediante un preparado con el metimazol (preferible) o el propiltiouracilo seguido de tiroidectomía subtotal.

TIROIDITIS SUBAGUDA

Durante la fase aguda de una infección viral de la glándula tiroides, hay una destrucción del parénquima tiroideo con liberación transitoria de hormonas tiroideas almacenadas. Un estado similar logra ocurrir en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Estos episodios de tirotoxicosis transitoria se han denominado *resolución espontánea del hipertiroidismo*. Por lo general, todo lo que se necesita es terapia de apoyo, como los agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos β sin actividad simpaticomimética intrínseca (p. ej., el propranolol) para la taquicardia y aspirina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos para controlar el dolor local y la fiebre. Los corticosteroides pueden ser necesarios en casos graves para controlar la inflamación.

PROBLEMAS ESPECIALES

Tormenta tiroidea

La tormenta tiroidea o crisis tirotóxica es una exacerbación aguda repentina de todos los síntomas de la tirotoxicosis, la cual se presenta como un síndrome que pone en peligro la vida. El manejo eficaz es obligatorio. El propranolol, 60-80 mg por vía oral cada 4 horas, o el propranolol intravenoso, 1-2 mg lentamente cada 5-10 minutos hasta un total de 10 mg, o el esmolol, 50-100 mg/kg por minuto, es útil para controlar las manifestaciones cardiovasculares severas. Si los bloqueadores β están contraindicados por la presencia de insuficiencia cardiaca grave o asma, la hipertensión y la taquicardia se pueden controlar con el diltiazem, 90-120 mg por vía oral tres o cuatro veces al día o 5-10 mg/h por infusión intravenosa (sólo pacientes asmáticos). La liberación de hormonas tiroideas de la glándula se retarda mediante la administración de una solución saturada de yoduro de potasio, cinco gotas por vía oral cada 6 horas, comenzando 1 hora después de administrar las tioamidas. La síntesis de hormonas se bloquea mediante la administración de propiltiouracilo, 500-1 000 mg como dosis de carga, seguido de 250 mg por vía oral cada 4 horas. Si el paciente no puede tomar propiltiouracilo por vía oral, se puede preparar una formulación rectal* y administrarla en una dosis de 400 mg cada 6 horas como un enema de retención. El metimazol también consigue prepararse para la administración rectal en una dosis de 60-80 mg diarios. La hidrocortisona, 50 mg por vía intravenosa cada 6 horas, protegerá al paciente del choque y bloqueará la conversión de T_4 a T_3, reduciendo rápidamente el nivel de material tiroactivo en la sangre.

La terapia de apoyo es esencial para controlar la fiebre, la insuficiencia cardiaca y cualquier proceso de enfermedad subyacente que pueda haber precipitado la tormenta aguda. En situaciones raras, donde los métodos anteriores no son adecuados para controlar el problema, los secuestradores de ácidos biliares orales (p. ej., la colestiramina), la plasmaféresis o la diálisis peritoneal se han utilizado para reducir los niveles de la tiroxina circulante.

Oftalmopatía

Aunque la oftalmopatía grave es rara, resulta difícil de tratar. Puede haber un riesgo de 15-20% de agravar la enfermedad ocular grave después de la RAI, especialmente en aquellos que fuman. El manejo requiere un tratamiento eficaz de la enfermedad tiroidea, por lo general mediante escisión quirúrgica total o ablación de la glándula con ^{131}I, además de terapia con la prednisona oral (véase más abajo). Además, logra ser necesaria la terapia local, p. ej., elevación de la cabeza para disminuir el edema periorbitario y lágrimas artificiales para aliviar el secado de la córnea debido a una exoftalmia. Se debe recomendar el cese del hábito de fumar para prevenir la progresión de la oftalmopatía. Para la reacción inflamatoria aguda y grave, la prednisona, 60-100 mg por vía oral durante 1 semana y luego 60-100 mg en días alternos, disminuyendo la dosis durante 6-12 semanas, puede ser efectiva. Si la terapia con esteroides falla o está contraindicada, la irradiación de la órbita posterior, usando terapia de rayos X de alta energía bien colimada, dará como resultado con frecuencia una mejora notable del proceso agudo. La pérdida de visión amenazada es una indicación para la descompresión quirúrgica de la órbita. La cirugía del párpado o del músculo ocular puede ser necesaria para corregir problemas residuales después de que el proceso agudo haya disminuido.

Dermopatía

La dermopatía o el mixedema pretibial a menudo responderán a los corticosteroides tópicos aplicados al área afectada y cubiertos con un apósito oclusivo.

Tirotoxicosis durante el embarazo

Idealmente, las mujeres con enfermedad grave en el periodo de procreación deben recibir un tratamiento definitivo con ^{131}I o tiroi-

* Para preparar un enema de propiltiouracilo en suspensión acuosa, muele ocho tabletas de 50 mg y dispersa el polvo en 90 mL de agua estéril.

dectomía subtotal *antes* del embarazo para evitar una exacerbación aguda de la enfermedad durante el embarazo o después del parto. Si la tiroxicosis se desarrolla durante el embarazo, la RAI está contraindicada porque atraviesa la placenta y puede lesionar la tiroides fetal. El propiltiouracilo (menos riesgos teratogénicos que el metimazol) se logra administrar en el primer trimestre, y luego se puede administrar el metimazol durante el resto del embarazo para evitar un posible daño hepático. La dosis de propiltiouracilo debe mantenerse en el mínimo necesario para el control de la enfermedad (es decir, <300 mg/d), ya que logra afectar la función de la glándula tiroides fetal. Alternativamente, puede realizarse una tiroidectomía subtotal de manera segura a mediados del trimestre. Es esencial darle al paciente un suplemento de tiroides durante el resto del embarazo.

Enfermedad de Graves neonatal

La enfermedad de Graves logra ocurrir en el recién nacido, ya sea debido al paso de TSH-R Ab [stim] materna a través de la placenta, estimulando la glándula tiroides del recién nacido, o a la transmisión genética del rasgo al feto. Los estudios de laboratorio revelan una T_4 libre elevada, una T_3 marcadamente elevada y una TSH baja —en contraste con el niño normal, en el que la TSH se eleva al nacer—. La TSH-R Ab [stim] se encuentra generalmente en el suero tanto del niño como de la madre.

Si es causada por TSH-R Ab [stim] materna, la enfermedad suele ser autolimitada y desaparece durante un período de 4-12 semanas, coincidiendo con la disminución del nivel de TSH-R Ab [stim] del bebé. Sin embargo, el tratamiento es necesario debido al estrés metabólico severo que experimenta el bebé. La terapia incluye propiltiouracilo a una dosis de 5-10 mg/kg al día en dosis divididas a intervalos de 8 horas; solución de Lugol (8 mg de yoduro por gota), una gota cada 8 horas, y el propranolol, 2 mg/kg al día en dosis divididas. Una terapia de apoyo cuidadosa es esencial. Si el bebé está muy enfermo, la prednisona oral, 2 mg/kg al día en dosis divididas, ayudará a bloquear la conversión de T_4 a T_3. Estos medicamentos se reducen de manera gradual a medida que mejora el cuadro clínico y pueden suspenderse entre 6 y 12 semanas.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El hipertiroidismo subclínico se define como un nivel de TSH suprimido (por debajo del rango normal) junto con niveles normales de hormona tiroidea. La toxicidad cardiaca (p. ej., fibrilación auricular), especialmente en personas mayores y en aquellos con enfermedad cardiaca subyacente, es la mayor preocupación. El consenso de los expertos en tiroides concluyó que el tratamiento del hipertiroidismo es apropiado en aquellos con TSH menor a 0.1 mUI/L, mientras que el monitoreo cercano del nivel de TSH es apropiado para aquellos con menos supresión de TSH.

Tirotoxicosis inducida por amiodarona

Además de aquellos pacientes que desarrollan hipotiroidismo causado por la amiodarona, aproximadamente 3% de los pacientes que reciben este medicamento desarrollarán hipertiroidismo en su lugar. Se han informado dos tipos de tirotoxicosis inducida por la amiodarona: inducida por yodo (tipo I), que a menudo ocurre en personas con enfermedad tiroidea subyacente (p. ej., bocio multinodular, enfermedad de Graves); y una tiroiditis inflamatoria (tipo II) que ocurre en pacientes sin enfermedad tiroidea debido al escape de la hormona tiroidea a la circulación. El tratamiento de tipo I requiere terapia con las tioamidas, mientras que el tipo II responde mejor a los glucocorticoides. Dado que no siempre es posible diferenciar entre los dos tipos, las tioamidas y los glucocorticoides a menudo se administran juntos. Si es posible, la amiodarona debe suspenderse; sin embargo, no se produce una mejoría rápida debido a su larga semivida.

BOCIO NO TÓXICO

El bocio no tóxico es un síndrome de agrandamiento de la tiroides sin una producción excesiva de hormona tiroidea. La ampliación de la glándula tiroides se debe a menudo a la estimulación de TSH a partir de la síntesis inadecuada de la hormona tiroidea. La causa más común de bocio no tóxico en todo el mundo es la deficiencia de yoduro, pero en Estados Unidos, es la tiroiditis de Hashimoto. Otras causas incluyen la línea germinal o mutaciones adquiridas en los genes implicados en la síntesis de hormonas, los bociógenos de la dieta y los neoplasmas (véase más abajo).

El bocio debido a la deficiencia de yoduro se maneja mejor con la administración profiláctica de yoduro. La ingesta diaria óptima de yoduro es de 150-200 mcg. La sal yodada y el yodato utilizado como conservantes en la harina y el pan son excelentes fuentes de yodo en la dieta. En áreas donde es difícil introducir sal yodada o conservantes de yodato, se ha administrado una solución de aceite de semilla de amapola yodada intramuscularmente para proporcionar una fuente a largo plazo de yodo inorgánico.

El bocio debido a la ingestión de bociógenos en la dieta se controla mediante la eliminación del bociógeno o mediante la adición de suficiente tiroxina para interrumpir la estimulación de la TSH. De forma similar, en la tiroiditis de Hashimoto y la dishormonogénesis, la terapia adecuada con la tiroxina —150-200 mcg/d por vía oral— suprimirá la TSH hipofisaria y dará como resultado una regresión lenta del bocio y la corrección del hipotiroidismo.

NEOPLASIAS TIROIDEAS

Los neoplasmas de la glándula tiroides pueden ser benignos (adenomas) o malignos. La prueba de diagnóstico primaria es una biopsia por aspiración con aguja fina y un examen citológico. Las lesiones benignas consiguen monitorearse en busca de crecimiento o síntomas de obstrucción local, lo que obligaría a la escisión quirúrgica. La terapia con la levotiroxina no se recomienda para la supresión de nódulos benignos, especialmente en áreas con suficiente yodo. El tratamiento del carcinoma de tiroides requiere una tiroidectomía total, terapia con yodo radiactivo posoperatorio en casos seleccionados y reemplazo de por vida con la levotiroxina. La evaluación de la recurrencia de algunas neoplasias tiroideas implica a menudo la retirada del reemplazo de la tiroxina durante 4-6 semanas, acompañada del desarrollo del hipotiroidismo. La recurrencia tumoral es probable si hay un aumento en la tiroglobulina sérica (es decir, un marcador tumoral) o una exploración positiva de ^{131}I cuando la TSH está elevada. Alternativamente, la administración de TSH humana recombinante (Thyrogen) puede producir elevaciones de TSH comparables sin suspender la tiroxina y evitar el hipotiroidismo. La TSH humana recombinante se administra por vía intramuscular una vez al día durante 2 días. Un aumento en la tiroglobulina sérica o una exploración positiva de ^{131}I indicará una recurrencia del cáncer de tiroides.

RESUMEN Fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad tiroidea

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción y efectos	Indicaciones	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
PREPARADOS DE TIROIDES			
• Levotiroxina (T_4) • Liotironina (T_3)	La activación de los receptores nucleares da como resultado la expresión génica con formación de RNA y síntesis de proteínas	Hipotiroidismo	Consulte el cuadro 38-1 • efecto máximo observado después de 6-8 semanas de terapia • *Toxicidad:* consulte el cuadro 38-4 para los síntomas de intoxicación por tiroides
AGENTES ANTITIROIDEOS **TIOAMIDAS**			
• Metimazol • Propiltiouracilo (PTU)	Inhibe las reacciones de peroxidasa tiroidea • bloquea la organificación del yodo • inhibe la desyodación periférica de T_4 y T_3 (principalmente PTU)	Hipertiroidismo	Oral • duración de la acción: 24 h (metimazol), 6-8 h (PTU) • retraso en el inicio de la acción • *Toxicidad:* náuseas, malestar gastrointestinal, erupción cutánea, agranulocitosis, hepatitis (advertencia impresa en empaque de PTU), hipotiroidismo
YODUROS			
• Solución de Lugol • Yoduro de potasio	Inhibe la organificación y la liberación de hormonas • reduce el tamaño y la vascularización de la glándula	Preparación para la tiroidectomía quirúrgica	Oral • inicio agudo dentro de 2-7 días • *Toxicidad:* rara (véase el texto)
BETABLOQUEADORES			
• Propranolol, otros bloqueadores β que carecen de actividad agonista parcial	Inhibición de los receptores adrenérgicos β • inhibición de la conversión de T_4 a T_3 (sólo el propranolol)	Hipertiroidismo, en especial la tormenta tiroidea • complemento para controlar la taquicardia, la hipertensión y la fibrilación auricular	Aparición en horas • duración de 4-6 h (propranolol oral) • *Toxicidad:* asma, bloqueo AV, hipotensión, bradicardia
YODO RADIACTIVO ^{131}I (RAI)			
	Destrucción por radiación del parénquima tiroideo	Hipertiroidismo • los pacientes deben ser eutiroideos o consumiendo bloqueadores β antes de la RAI • evitar en el embarazo y en madres lactantes	Oral • semivida de 5 días • aparición en 6-12 semanas • efecto máximo en 3-6 meses • *Toxicidad:* dolor de garganta, sialitis, hipotiroidismo

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
AGENTES TIROIDEOS	
Levotiroxina (T_4)	Genérico, Levoxyl, Levo-T, Levothroid, Levolet,* Novothyrox, Synthroid, Tirosint (cápsula), Unithroid
Liotironina (T_3)	Genérico, Cytomel, Triostat (IV)
Liotrix (una proporción 4:1 de T_4:T_3)	Thyrolar
Tiroides desecada (USP)	Genérico, Armour, Nature-Throid, Westhroid
AGENTES ANTITIROIDEOS	
Yodo radiactivo (^{131}I) sodio	Iodotope, Yoduro de sodio, I131 terapéutico
Metimazol	Genérico, Tapazole
Yoduro de potasio	
Solución oral (SSKI)	ThyroShield
Solución oral (solución de Lugol)	Solución de Lugol
Tabletas orales de yoduro de potasio	IOSAT, Thyro-Block, Thyro-Safe
Propiltiouracilo [PTU]	Genérico
AGENTE DE DIAGNÓSTICO	
Tirotropina; TSH recombinante humano	Thyrogen

* No está disponible en Estados Unidos.

REFERENCIAS

General

American Thyroid Association. Professional Guidelines. Disponible en: *www.thyroid.org/professionals/ata-professional-guidelines/*.

American Thyroid Association Task Force on Radiation Safety, *et al*. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: Practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011;21:335.

Chen AY, *et al*. American Thyroid Association Statement on Optimal Surgical Management of Goiter. *Thyroid* 2014;24:181.

Cooper DS, Ladenson PW. The thyroid gland. En: Gardner DG, Shoback D (eds.). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2011.

Haugen BR, *et al*. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1.

Rugge JB, Bougatsos C, Chou R, *et al*. Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:35.

U.S. Department of Health and Human Services: Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies. Disponible en: *www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM080542.pdf*.

Acción de la hormona tiroidea

Chatterjee VK, *et al*. Thyroid in 2012: Advances in thyroid development, hormone action and neoplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:74.

Galli E, Pingitore A, Iervasi G, *et al.* The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: Clinical evidence. *Heart Fail Rev* 2010; 15:155.

Lin JZ, *et al*. Gene specific actions of thyroid hormone receptor subtypes. *PLoS One* 2013;8:e52407.

Porcu E, *et al*. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet* 2013;9:e1003266.

Taylor PN, Peeters R, Dayan CM, *et al*. Genetic abnormalities in thyroid hormone deiodinases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:402.

Warner A, Mittag J. Thyroid hormone and the central control of homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2012;49:R29.

Manejo del hipotiroidismo

Cappola AR. Levothyroxine prescription not as simple as it seems. *JAMA Intern Med.* 2014;174:32.

Escobar-Morreale HF, *et al*. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:57.

Gereben B, *et al*. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat. Rev Endocrinol* 2015;11:642.

Jonklaas B, *et al*. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement: Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24:1670.

Visser WE, *et al*. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: Diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79: 595.

Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:164.

Hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos

Blum MR, *et al*. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: A meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2055.

Burns RB, *et al*. Should we treat for subclinical hypothyroidism? Grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med* 2016;164:764.

Hennessey JV, Espaillat R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: A review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663.

Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: A review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7:12.

Pasqualetti G, *et al*. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 4240.

Agentes antitiroideos y manejo del hipertiroidismo

Akmal A, Kung J. Propylthiouracil, and methimazole, and carbimazole-related hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1397.

Bartalena L, *et al*. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). *J Endocrinol Invest* 2016;39:1105.

Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: A review. *JAMA* 2015;314:2544.

Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS, *et al*. Thyroid storm: An updated review. *J Intensive Care Med* 2015;30:131

Ma C, *et al*. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD010094.

Ross DS, *et al*. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343.

Sundaraesh V, *et al*. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:367.

Embarazo

Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:700.

Stagnaro-Green A, *et al*. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081.

Efectos de los fármacos en la función tiroidea

Danzi S, Klein I. Amiodarone induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med* 2015;30:179.

Fallahi P, *et al*. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:723.

Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: Causes and implications. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015:8:741.

Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:793.

Kibirige D, *et al*. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: A current perspective. *Thyroid Res* 2013;6:3.

Kundra P, Burman KD. The effect of medications on thyroid function tests. *Med Clin North Am* 2012;96:283.

Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:286.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El tratamiento inicial con el metimazol fue apropiado y preferible al propiltiouracilo debido a su mayor duración de acción que permite la administración una vez al día y su perfil de seguridad mejorado. JP presenta los signos y síntomas típicos de hipotiroidismo después de RAI a pesar del reemplazo de la levotiroxina. El yodo radiactivo o la tiroidectomía son estrategias razonables y efectivas para el tratamiento definitivo de su hipertiroidismo, especialmente antes de quedar embarazada para evitar una exacerbación aguda del hipertiroidismo durante el embarazo o después del parto. Sus síntomas de hipotiroidismo deberían haberse corregido con facilidad mediante la adición de la levotiroxina dosificada de manera correcta a 1.7 mcg/kg/día o 100 mcg al día. Debido a que es joven y no tiene una enfermedad cardiaca, las dosis de reemplazo completo fueron apropiadas para comenzar. Sin embargo, su nivel elevado de TSH indica una sustitución inadecuada de la levotiroxina, que puede estar relacionado con la falta de adhesión o con la administración concomitante de calcio y el omeprazol. Para una absorción óptima, la levotiroxina debe tomarse por vía oral 60 minutos antes de las comidas con el estómago vacío o antes de acostarse, y separada por 4 horas de la administración de calcio. Las dosis bajas de la tiroxina también logran ser suficientes si se suspende el omeprazol. Una vez a la semana, las inyecciones de la tiroxina consiguen ser efectivas en aquellos con falta de adherencia continua. Las pruebas de función tiroidea deben monitorearse después de 6 a 8 semanas de terapia, obtenidas antes de la administración de la tiroxina para evitar alteraciones hormonales transitorias, y las dosis deben ser ajustadas para lograr un nivel normal de TSH y la resolución de los síntomas de hipotiroidismo.

CAPÍTULO

39

Adrenocorticosteroides y antagonistas de la corteza suprarrenal

George P. Chrousos, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 19 años se queja de anorexia, fatiga, mareos y pérdida de peso durante 8 meses. La médico que realiza el examen descubre hipotensión postural y vitiligo moderado (áreas despigmentadas de la piel), y lo somete a exámenes de sangre de rutina. Ella encuentra hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis, y sospecha de la enfermedad de Addison. Ella realiza una prueba de estimulación estándar ACTH 1-24, que revela una respuesta de cortisol plasmático insuficiente, compatible con la insuficiencia suprarrenal primaria. Se hace el diagnóstico de la enfermedad autoinmune de Addison, y el paciente debe comenzar el reemplazo de las hormonas que él mismo no puede producir. ¿Cómo se debe tratar a este paciente? ¿Qué precauciones debería tomar?

Las hormonas adrenocorticales naturales son moléculas esteroides producidas y liberadas por la corteza suprarrenal. La deficiencia de hormonas adrenocorticales causa los signos y síntomas de la **enfermedad de Addison**. La producción en exceso causa el **síndrome de Cushing**. Ambos corticosteroides, naturales y sintéticos, se usan para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la función suprarrenal. También se usan —más a menudo y en dosis mucho mayores— para el tratamiento de una variedad de trastornos inflamatorios e inmunológicos.

La secreción de esteroides adrenocorticales, en especial los glucocorticoides, está controlada por la liberación en la hipófisis de la **corticotropina** (**ACTH**, *corticotropin*) (véase capítulo 37). La corticotropina se extrae de una proteína más grande sintetizada en la glándula hipofisaria, la **proopiomelanocortina** (**POMC,** *pro-opiomelanocortin*). La secreción de la aldosterona hormonal que retiene la sal está en primer lugar bajo la influencia de la angiotensina circulante y el potasio. La corticotropina tiene algunas acciones que no dependen de su efecto en la secreción adrenocortical. Sin embargo, su valor farmacológico como un agente antiinflamatorio, y su uso en las pruebas de la función suprarrenal, dependen de su acción secretora. Aquí su farmacología sólo se examina brevemente.

Los inhibidores de la síntesis, o antagonistas de la acción de los esteroides adrenocorticales, son importantes en el tratamiento de varias condiciones. Estos agentes se describen al final de este capítulo.

ADRENOCORTICOSTEROIDES

La corteza suprarrenal libera una gran cantidad de esteroides en la circulación. Algunos tienen una actividad biológica mínima y funcionan principalmente como precursores, y hay algunos para los que no se ha establecido función alguna. Los esteroides hormonales se pueden clasificar como aquellos que tienen efectos importantes sobre el metabolismo intermedio y la función inmune (**glucocorticoides**), los que tienen esencialmente actividad de retención de sal (**mineralocorticoides**) y los que tienen actividad **androgénica** o **estrogénica** (véase capítulo 40). En humanos el principal glucocorticoide es el **cortisol**, y el mineralocorticoide más importante es la **aldosterona**. Cuantitativamente, la dehidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) en su forma sulfatada (DHEAS) es el principal andrógeno suprarrenal. Sin embargo, la DHEA y otros dos andrógenos suprarrenales, la androstenediona y el androstenediol, son andrógenos débiles y el androstenediol es un potente estrógeno. La androstenediona se puede convertir en testosterona y estradiol en los tejidos extrasuprarrenales (figura 39-1). Los andrógenos suprarrenales constituyen los principales precursores endógenos del estrógeno en mujeres después de la menopausia, y en pacientes más jóvenes en quienes la función ovárica es deficiente o está ausente.

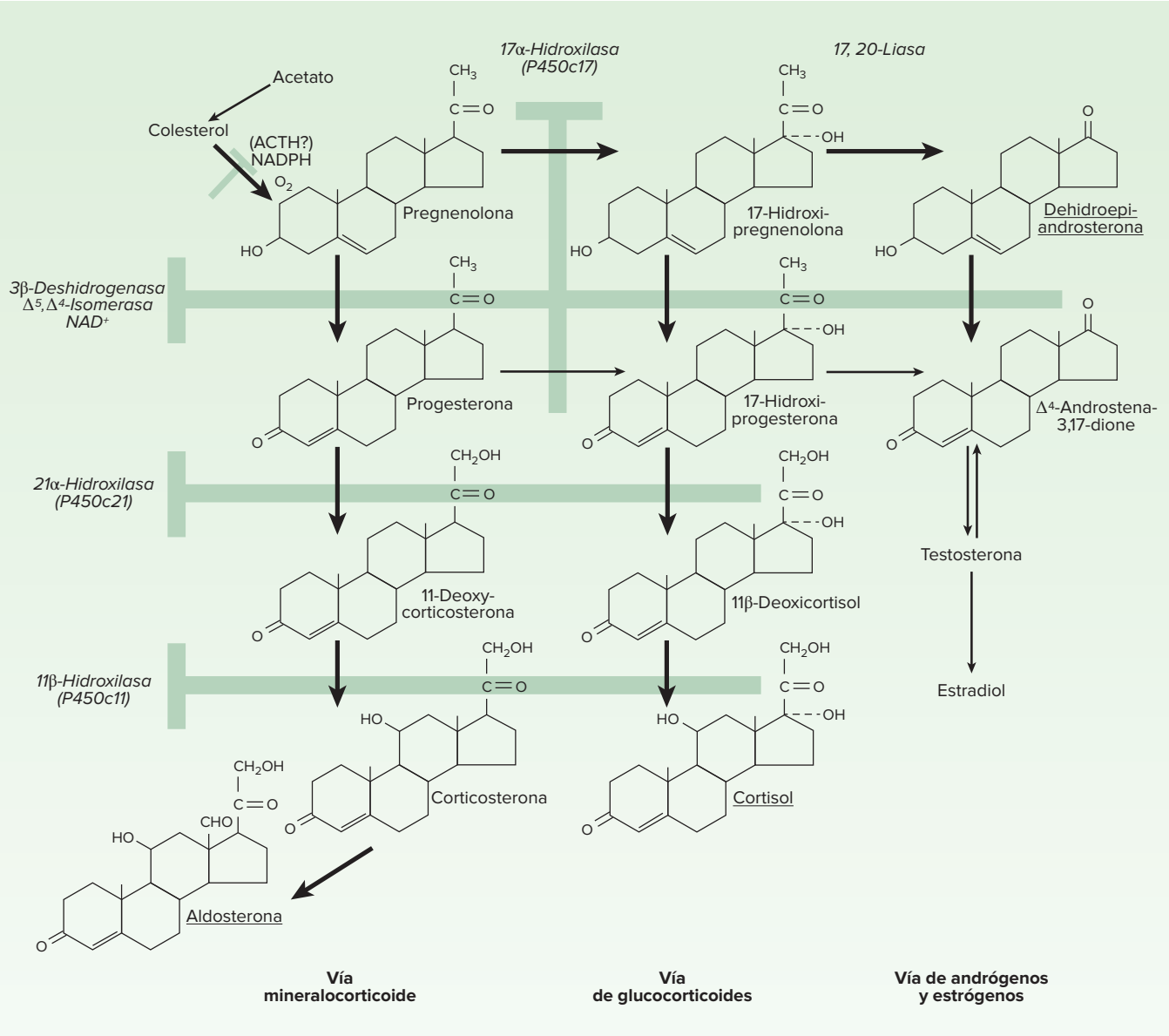


FIGURA 39-1 Esquema de las principales vías en la biosíntesis de la hormona adrenocortical. Los principales productos secretores están subrayados. La pregnenolona es el principal precursor de la corticosterona y la aldosterona, y la 17-hidroxipregnenolona es el principal precursor del cortisol. Las enzimas y cofactores de las reacciones que progresan hacia abajo en cada columna se muestran a la izquierda, y entre las columnas en la parte superior de la figura. Cuando una enzima particular es deficiente, la producción de hormonas se bloquea en los puntos indicados por las barras sombreadas. (Reproducida con permiso de Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. McGraw-Hill; 2005. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

GLUCOCORTICOIDES QUE OCURREN NATURALMENTE; CORTISOL (HIDROCORTISONA)

Farmacocinética

El cortisol (también llamado hidrocortisona, compuesto F) ejerce una amplia gama de efectos fisiológicos, incluida la regulación del metabolismo intermedio, la función cardiovascular, el crecimiento, y la inmunidad. Su síntesis y secreción están estrechamente reguladas por el sistema nervioso central, que es muy sensible a la retroalimentación negativa del cortisol circulante y los glucocorticoides exógenos (sintéticos). El cortisol se sintetiza a partir del colesterol (como se muestra en figura 39-1). Los mecanismos que controlan su secreción se discuten en el capítulo 37.

La velocidad de secreción sigue un ritmo circadiano (figura 39-2), regido por pulsos de ACTH que alcanzan su punto máximo en las primeras horas de la mañana y después de las comidas. En el plasma, el cortisol se une a las proteínas circulantes. La **globulina de unión a corticosteroides** (**CBG,** *corticosteroid-binding globulin*), una globulina α_2 sintetizada por el hígado, se une aproximadamente al

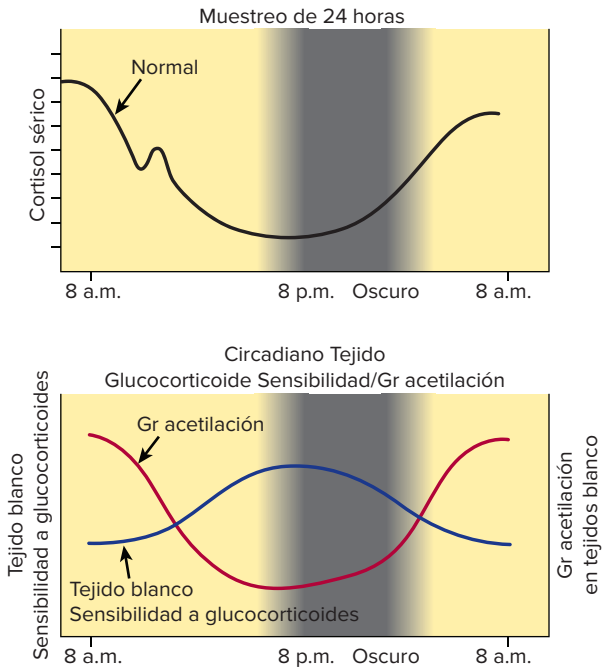


FIGURA 39-2 Variación circadiana en el cortisol plasmático a lo largo del día de 24 horas (panel superior). La sensibilidad de los tejidos a los glucocorticoides también es circadiana, pero inversa a la del cortisol, con baja sensibilidad al final de la mañana y alta sensibilidad por la tarde y temprano en la noche (panel inferior). La sensibilidad de los tejidos a los glucocorticoides está relacionada inversamente con la acetilación del receptor de glucocorticoides (GR, *glucocorticoid receptor*) por el factor de transcripción CLOCK; el receptor acetilado tiene actividad transcripcional disminuida. (Adaptada con permiso de Nader N, Chrousos GP, Kino T, *et al*. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:277. Copyright Elsevier.)

90% de la hormona circulante en condiciones normales. El resto está libre (alrededor de 5-10%) o está poco ligado a la albúmina (alrededor de 5%), y está disponible para ejercer su efecto sobre las células blanco. Cuando los niveles plasmáticos de cortisol superan los 20-30 mcg/dL, la CBG se satura y la concentración de cortisol libre aumenta con rapidez. La CBG aumenta en el embarazo con la administración de estrógenos, y en el hipertiroidismo. Éste se reduce por el hipotiroidismo, por defectos genéticos en la síntesis, y por estados de deficiencia de proteínas. La albúmina tiene una gran capacidad pero baja afinidad por el cortisol y, para fines prácticos, el cortisol unido a la albúmina debe considerarse libre. Los corticosteroides sintéticos, como la dexametasona, están en gran parte más ligados a la albúmina que al CBG.

La semivida del cortisol en la circulación es normalmente de 60-90 minutos; puede aumentar cuando se administra la hidrocortisona (la preparación farmacéutica del cortisol) en grandes cantidades, o cuando hay estrés, hipotiroidismo o enfermedad hepática. Sólo 1% del cortisol se excreta inalterado en la orina como cortisol libre; alrededor de 20% del cortisol se convierte en cortisona por la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa en el riñón y otros tejidos con receptores mineralocorticoides antes de llegar al hígado (véase a continuación). La mayoría del cortisol se metaboliza en el hígado. Cerca de un tercio del cortisol producido diariamente se excreta en la orina como metabolitos de dihidroxicetona, y se mide como 17-hidroxiesteroides (consúltese figura 39-3 para la numeración del carbono). Muchos metabolitos del cortisol se conjugan en el hígado con el ácido glucurónico, o sulfato, en los hidroxilos C_3 y C_{21} respectivamente, y luego se excretan en la orina.

En algunas especies (p. ej., las ratas), la corticosterona es el glucocorticoide principal. Está ligada menos firmemente a la proteína y, por tanto, se metaboliza con más rapidez. Los caminos de su degradación son similares a aquellos del cortisol.

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

La mayoría de los efectos conocidos de los glucocorticoides están mediados por receptores intracelulares de glucocorticoides ampliamente distribuidos. Estas proteínas son miembros de la superfamilia de receptores nucleares, que incluye esteroides, esteroles (vitamina D), tiroides, ácido retinoico y muchos otros receptores con ligandos desconocidos o inexistentes (receptores huérfanos). Todos estos receptores interactúan con los promotores —y regulan la transcripción de— genes blanco (figura 39-4). En ausencia del ligando hormonal, los receptores de glucocorticoides son principalmente citoplásmicos, en complejos oligoméricos con proteínas chaperonas de choque térmico (hsp). Las más importantes de éstas son dos moléculas de hsp90, aunque otras proteínas (p. ej., Hsp40, hsp70, FKBP5) también están implicadas. La hormona libre del plasma y el líquido intersticial ingresan a la célula y se unen al receptor, induciendo cambios conformacionales que le permiten disociarse de las proteínas de choque térmico y dimerizar. Entonces, el complejo receptor dimérico unido por ligando se transporta activamente al núcleo, donde interactúa con el DNA y las proteínas nucleares. Como un homodímero, se une a los **elementos receptores glucocorticoides** (**GREs**, *glucocorticoid receptor elements*) en los promotores de genes de respuesta. El GRE se compone de dos secuencias palindrómicas, que se unen al dímero del receptor de la hormona.

Además de unirse a los GRE, el receptor unido por ligando también forma complejos, e influye en la función de otros factores de transcripción, como AP1 y el factor nuclear kappa-B (NF-κB, *nuclear factor kappa-B*), que actúan sobre promotores que no contienen GRE, para contribuir a la regulación de la transcripción de sus genes de respuesta. Estos factores de transcripción tienen amplias acciones sobre la regulación de factores de crecimiento, citocinas proinflamatorias, etc., y en gran medida median los efectos anticrecimiento, antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides.

Se han identificado dos genes para el receptor de corticoides: uno que codifica el receptor de glucocorticoides clásico (**GR**) y el otro que codifica el receptor de mineralocorticoides (**MR**, *mineralocorticoid receptor*). El corte y empalme alternativo del pre-mRNA del receptor de glucocorticoides humanos genera dos isoformas altamente homólogas, denominadas hGRα y hGRβ. El GRα humano es el receptor clásico de glucocorticoides activado por ligandos que, en el estado hormona-ligando, modula la expresión de genes que responden a los glucocorticoides. Por el contrario, el hGRβ no se une a los glucocorticoides y es transcripcionalmente inactivo. Sin embargo, el hGRβ es capaz de inhibir los efectos del hGRα activado por hormonas en genes sensibles a los glucocorticoides, desempeñando el papel de un inhibidor endógeno fisiológicamente relevante de la acción de los glucocorticoides. Recientemente se ha

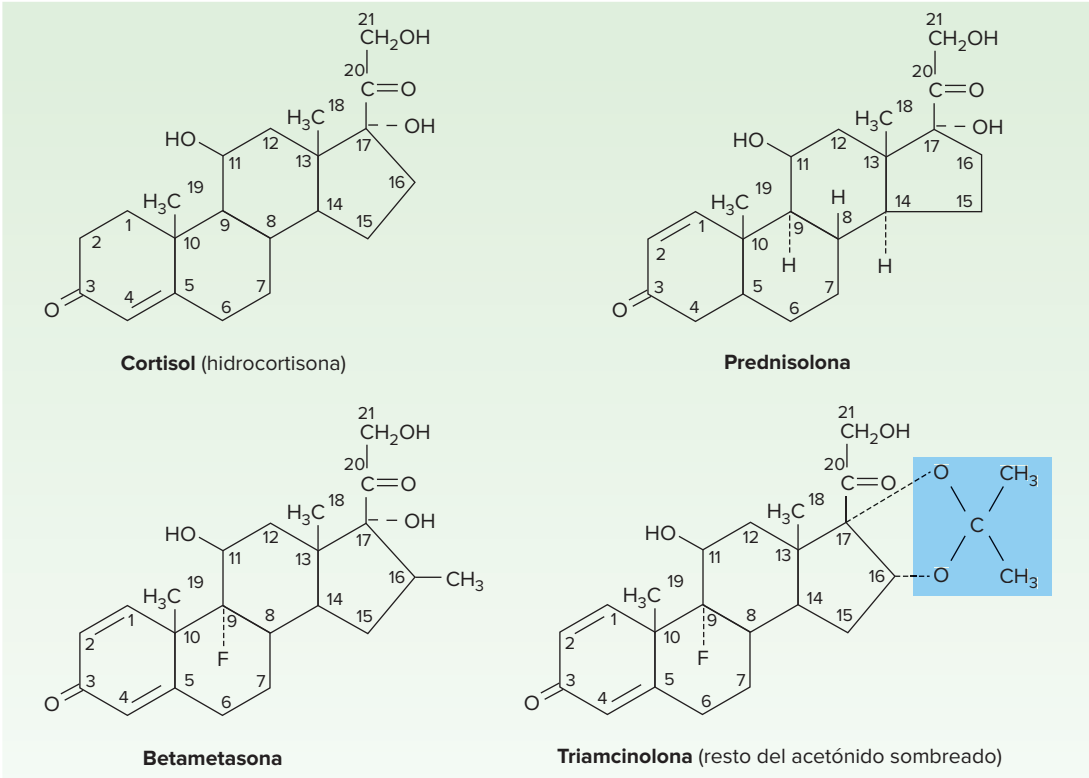


FIGURA 39-3 Estructuras químicas de varios glucocorticoides. Los derivados sustituidos con acetónido (p. ej., el acetónido de triamcinolona) tienen una mayor actividad superficial y son útiles en dermatología. La dexametasona es idéntica a la betametasona, excepto por la configuración del grupo metilo en C_{16}: en la betametasona es beta (se proyecta hacia arriba desde el plano de los anillos); en la dexametasona es alfa.

demostrado que las dos transcripciones alternativas hGR tienen ocho diferentes sitios de iniciación traslacional —es decir, en una célula humana pueden haber hasta 16 isoformas GRα y GRβ, que pueden formar hasta 256 homodímeros y heterodímeros con diferentes actividades de transcripción, y posiblemente de no transcripción—. Esta variabilidad sugiere que esta importante clase de receptores de esteroides posee actividades estocásticas complejas. Además, las mutaciones raras en las hGR pueden dar como resultado una resistencia a los glucocorticoides parciales. Las personas afectadas tienen aumentada la secreción de ACTH debido a una retroalimentación hipofisaria reducida, y anomalías endocrinas adicionales (véase más abajo).

El prototipo de isoforma de GR está compuesto por aproximadamente 800 aminoácidos y se puede dividir en tres dominios funcionales (véase figura 2-6). El dominio de unión a glucocorticoides está ubicado en el terminal carboxilo de la molécula. El dominio de unión al DNA se encuentra en el medio de la proteína, y contiene nueve residuos de cisteína. Esta región se pliega en una estructura de "dos dedos", estabilizada por iones de zinc conectados a cisteínas para formar dos tetraedros. Esta parte de la molécula se une a los GRE que controlan la acción de los glucocorticoides, en los genes regulados por éstos. Los dedos de zinc representan la estructura básica mediante la cual el dominio de unión al DNA reconoce secuencias específicas de ácido nucleico. El dominio aminoterminal está implicado en la actividad de transactivación del receptor, y aumenta su especificidad.

La interacción de los receptores de glucocorticoides con los GRE, u otros factores de transcripción, se ve facilitada o inhibida por varias familias de proteínas, llamadas *correguladoras* de receptores de esteroides, divididas en *coactivadoras* y *correpresoras*. Las correguladoras hacen esto sirviendo como puentes entre los receptores y otras proteínas nucleares, y expresando actividades enzimáticas como la histona acetilasa o la desacetilasa, que alteran la conformación de los nucleosomas y la transcripción de los genes.

Entre 10 y 20% de los genes expresados en una célula están regulados por glucocorticoides. El número y la afinidad de receptores para la hormona, el complemento de factores de transcripción y correguladores, y los eventos posteriores a la transcripción, determinan la especificidad relativa de las acciones de estas hormonas en varias células. Los efectos de los glucocorticoides se deben principalmente a las proteínas sintetizadas a partir del mRNA transcrito de sus genes blanco.

Algunos de los efectos de los glucocorticoides se pueden atribuir a su unión a receptores mineralocorticoides. De hecho, los MR unen la aldosterona y el cortisol con similar afinidad. Un efecto mineralocorticoide, de los niveles más altos de cortisol en algunos tejidos (p. ej., riñón, colon, glándulas salivales), se evita mediante la expresión de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, la enzima responsable de la biotransformación a su derivado 11-ceto (cortisona), que tiene una acción mínima sobre los receptores de aldosterona.

El GR también interactúa con otros reguladores de la función celular. Una de estas moléculas es la CLOCK/BMAL-1, un dímero del factor de transcripción expresado en todos los tejidos, y que genera el ritmo circadiano de la secreción de cortisol (figura 39-2) en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La CLOCK es una ace-

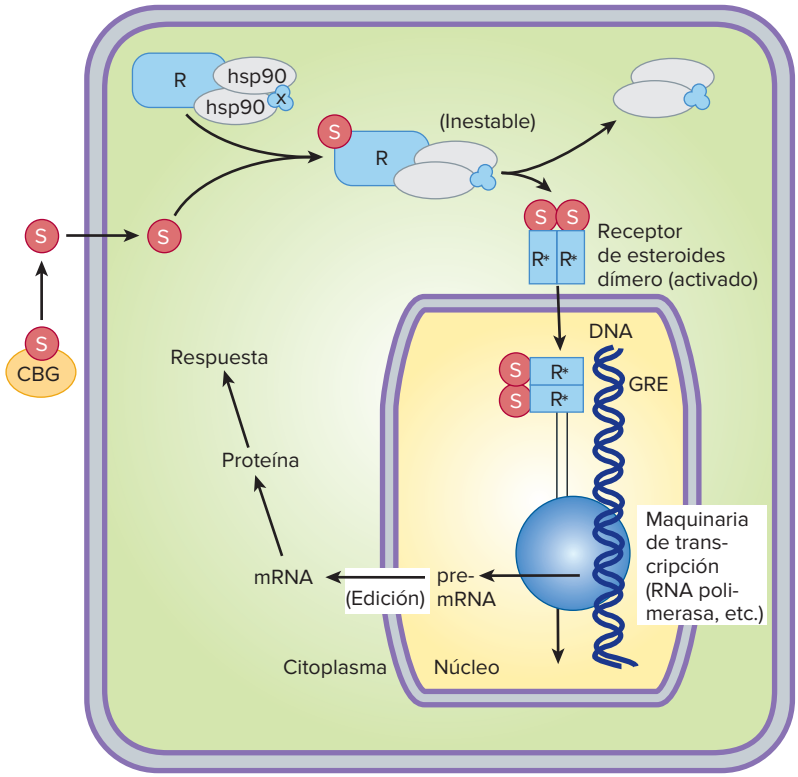


FIGURA 39-4 Un modelo de la interacción de un esteroide, S (p. ej., el cortisol), y su receptor R, y los eventos posteriores en una célula blanco. El esteroide está presente en la sangre en forma unida a la globulina fijadora de corticosteroides (CBG, *corticosteroid-binding globulin*), pero entra a la célula como una molécula libre. El receptor intracelular se une a proteínas estabilizadoras, que incluyen dos moléculas de proteína de choque térmico 90 (hsp90, *heat-shock protein 90*) y varias otras que incluyen FKBP5, denominadas "X" en la figura. Este complejo receptor es incapaz de activar la transcripción. Cuando el complejo se une a una molécula de cortisol, se crea un complejo inestable y se liberan la hsp90 y las moléculas asociadas. El complejo receptor de esteroides ahora se puede dimerizar, ingresar al núcleo, unirse a un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE, *glucocorticoid response element*) en la región reguladora del gen, y regular la transcripción por la RNA polimerasa II y los factores de transcripción asociados. Una variedad de factores reguladores (no mostrados) pueden participar para facilitar (coactivadores) o inhibir (correpresores) la respuesta a los esteroides. El mRNA resultante se edita y se exporta al citoplasma, para la producción de proteína que produce la respuesta hormonal final. Una alternativa a la interacción del complejo esteroide-receptor con un GRE es una interacción y alteración de la función de otros factores de transcripción, como el NF-κB en el núcleo de las células.

tiltransferasa que acetila la región bisagra del GR, neutraliza su actividad transcripcional y, por tanto, hace que los tejidos objeto sean resistentes a los glucocorticoides. Como se muestra en el panel inferior de la figura 39-2, el ritmo de sensibilidad del tejido blanco de glucocorticoides generado está en fase inversa al de las concentraciones circulantes de cortisol, lo que explica la mayor sensibilidad del organismo a la administración nocturna de glucocorticoides. El GR también interactúa con el NF-κB, un regulador de la producción de citocinas y otras moléculas involucradas en la inflamación.

Los efectos inmediatos, como la supresión de la retroalimentación inicial de la ACTH hipofisaria, se producen en minutos, y son demasiado rápidos para ser explicados sobre la base de la transcripción génica y la síntesis de proteínas. No se sabe cómo están mediados estos efectos. Entre los mecanismos propuestos están los efectos directos sobre los receptores de la membrana celular de la hormona, o los efectos no genómicos del clásico receptor de glucocorticoides unido a la hormona. Los supuestos receptores de membrana podrían ser completamente diferentes de los receptores intracelulares conocidos. Por ejemplo, estudios recientes en ratas implican receptores de membrana acoplados a la proteína G en la respuesta de neuronas glutamatérgicas a glucocorticoides. Además, se ha demostrado que todos los receptores de esteroides (excepto los MR) tienen diseños de palmitoilación, que permiten la adición enzimática de palmitato y una mayor localización de los receptores en las proximidades de las membranas plasmáticas. Tales receptores están disponibles para interacciones directas y efectos sobre diversas proteínas citoplásmicas, o asociados a la membrana sin la necesidad de entrar en el núcleo e inducir acciones transcripcionales.

B. Efectos fisiológicos

Los glucocorticoides tienen efectos generalizados porque influyen en la función de la mayoría de las células del cuerpo. Las principales consecuencias metabólicas de la secreción o administración de glucocorticoides se deben a las acciones directas de estas hormonas en la célula. Sin embargo, algunos efectos importantes son el resultado de respuestas homeostáticas por la insulina y el glucagón. Aunque muchos de los efectos de los glucocorticoides están relacionados con la dosis, y se magnifican cuando se administran grandes cantidades para fines terapéuticos, también existen otros —llamados efectos *permisivos*— sin los cuales muchas funciones

normales se vuelven deficientes. Por ejemplo, la respuesta de los músculos lisos vasculares y bronquiales a las catecolaminas disminuye en ausencia del cortisol, y se restablece mediante cantidades fisiológicas de este glucocorticoide. De manera similar, las respuestas lipolíticas de las células grasas a las catecolaminas, ACTH y la hormona del crecimiento, se atenúan en ausencia de glucocorticoides.

C. Efectos metabólicos

Los glucocorticoides tienen importantes efectos asociados a las dosis en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas. Los mismos efectos son responsables de algunas de las graves consecuencias adversas relacionadas a su uso en dosis terapéuticas. Los glucocorticoides estimulan y son necesarios para la gluconeogénesis y la síntesis del glucógeno en ayunas. Estimulan la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, la glucosa-6-fosfatasa y la glucógeno sintasa, y la liberación de aminoácidos en el curso del catabolismo muscular.

Los glucocorticoides aumentan los niveles de glucosa sérica y, por tanto, estimulan la liberación de insulina, pero inhiben la captación de glucosa por las células musculares, mientras que estimulan la lipasa sensible a las hormonas y, de este modo, la lipólisis. El aumento de la secreción de insulina estimula la lipogénesis y en menor grado inhibe la lipólisis, lo que lleva a un aumento neto de la deposición de grasa combinada, con una mayor liberación de ácidos grasos y glicerol en la circulación.

Los resultados netos de estas acciones son más evidentes en el estado de ayuno, cuando el suministro de glucosa a partir de la gluconeogénesis, la liberación de aminoácidos del catabolismo muscular, la inhibición de la captación de glucosa periférica, y la estimulación de la lipólisis, contribuyen al mantenimiento de un suministro adecuado de glucosa al cerebro.

D. Efectos catabólicos y antianabólicos

Aunque los glucocorticoides estimulan la síntesis de RNA y proteínas en el hígado, tienen efectos catabólicos y antianabólicos en el tejido linfático y conectivo, los músculos, la grasa periférica y la piel. Las cantidades suprafisiológicas de glucocorticoides conducen a una disminución de la masa muscular, a la debilidad y al adelgazamiento de la piel. Los efectos catabólicos y antianabólicos en el hueso son la causa de la osteoporosis en el síndrome de Cushing, e imponen una gran limitación en el uso terapéutico de los glucocorticoides a largo plazo. En los niños, los glucocorticoides reducen el crecimiento. Este efecto se puede prevenir, de manera parcial, con la administración de la hormona del crecimiento en dosis altas, pero este uso de la hormona del crecimiento no se recomienda.

E. Efectos antiinflamatorios e inmunosupresores

Los glucocorticoides reducen drásticamente las manifestaciones de la inflamación. Esto se debe a sus profundos efectos sobre la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos, y a sus efectos supresores sobre las citocinas y quimiocinas inflamatorias, y sobre otros mediadores de la misma. La inflamación, con independencia de su causa, se caracteriza por la extravasación e infiltración de leucocitos en el tejido afectado. Estos eventos están mediados por una serie compleja de interacciones de las moléculas de adhesión de glóbulos blancos con las de las células endoteliales, y son inhibidos por los glucocorticoides. Después de una dosis única de un glucocorticoide de acción corta, la concentración de neutrófilos en la circulación aumenta mientras que disminuyen los linfocitos (células T y B), monocitos, eosinófilos y basófilos. Los cambios son máximos a las 6 horas y se disipan en 24 horas. El aumento de los neutrófilos se debe, tanto a la mayor afluencia a la sangre desde la médula ósea, como a la disminución de la migración desde los vasos sanguíneos, lo que conduce a una reducción en el número de células en el sitio de la inflamación. La disminución de los linfocitos circulantes, monocitos, eosinófilos y basófilos es principalmente el resultado de su movimiento desde el lecho vascular al tejido linfático.

Los glucocorticoides también inhiben las funciones de los macrófagos tisulares y otras células que presentan antígenos. La capacidad de estas células para responder a antígenos y mitógenos se reduce. El efecto sobre los macrófagos es particularmente marcado, y limita su capacidad para fagocitar y matar microorganismos, y para producir el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 1, metaloproteinasas y el activador del plasminógeno. Tanto los macrófagos como los linfocitos producen menos interleucina 12 e interferón γ, inductores importantes de la actividad de las células TH1 y de la inmunidad celular.

Además de sus efectos sobre la función de los leucocitos, los glucocorticoides influyen en la respuesta inflamatoria al inhibir la fosfolipasa A_2, y así reducir la síntesis del ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas y los leucotrienos, y del factor activador de las plaquetas. Finalmente, los glucocorticoides reducen la expresión de la ciclooxigenasa 2, la forma inducible de esta enzima, en las células inflamatorias, reduciendo así la cantidad de enzima disponible para producir prostaglandinas (véanse capítulos 18 y 36).

Los glucocorticoides causan vasoconstricción cuando se aplican directamente sobre la piel, quizás al suprimir la degranulación de los mastocitos. También disminuyen la permeabilidad capilar al reducir la cantidad de histamina liberada por los basófilos y los mastocitos.

Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides se deben en gran parte a las acciones descritas con anterioridad. En los humanos, la activación del complemento no se altera, pero sus efectos son inhibidos. La producción de anticuerpos se puede reducir con grandes dosis de esteroides, aunque no se ve afectada por dosis moderadas (p. ej., 20 mg/d de la prednisona).

Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de estos agentes son ampliamente útiles en la terapéutica, pero también son responsables de algunos de sus efectos adversos más graves (véase texto que sigue).

F. Otros efectos

Los glucocorticoides tienen importantes efectos sobre el sistema nervioso. La insuficiencia suprarrenal provoca una marcada desaceleración del ritmo alfa del electroencefalograma, y se asocia con la depresión. El aumento de las cantidades de glucocorticoides a menudo produce alteraciones de la conducta en humanos: en un inicio insomnio y euforia, y depresión con posterioridad. Grandes dosis de glucocorticoides pueden aumentar la presión intracraneal (pseudotumor *cerebri*).

Los glucocorticoides administrados crónicamente suprimen la liberación de ACTH, de la hormona del crecimiento, de la estimulante de la tiroides y de la luteinizante en la hipófisis.

Grandes dosis de glucocorticoides se han asociado con el desarrollo de la úlcera péptica, posiblemente mediante la supresión de la respuesta inmune local contra el *Helicobacter pylori*. También promueven la redistribución de grasa en el cuerpo, con aumento de la grasa visceral, facial, nucal y supraclavicular, y parecen antagonizar el efecto de la vitamina D sobre la absorción de calcio. Los glucocorticoides también tienen importantes efectos sobre el siste-

ma hematopoyético. Además de sus efectos sobre los leucocitos, aumentan la cantidad de plaquetas y glóbulos rojos.

La deficiencia de cortisol produce un deterioro de la función renal (en particular el filtrado glomerular), aumento de secreción de vasopresina y disminución de la capacidad de excretar una carga de agua.

Los glucocorticoides tienen importantes efectos sobre el desarrollo de los pulmones fetales. De hecho, los cambios estructurales y funcionales en los pulmones a corto plazo, incluida la producción del material activo de superficie pulmonar requerido para la respiración con aire (surfactante), son estimulados por los glucocorticoides.

Recientemente se descubrió que los glucocorticoides tienen efectos directos sobre la regulación epigenética de genes-objeto específicos, al alterar las actividades de las metiltransferasas del DNA y las enzimas que participan en la epigénesis. Esto es de particular importancia en el tratamiento prenatal de las madres embarazadas, o en el tratamiento de bebés y niños pequeños, cuando los efectos de los glucocorticoides pueden ser a largo plazo, o incluso permanentes. Estos efectos pueden predisponer a estos pacientes a trastornos conductuales o somáticos, como depresión u obesidad, y síndrome metabólico.

CORTICOSTEROIDES SINTÉTICOS

Los glucocorticoides se han convertido en agentes importantes para el uso en el tratamiento de muchos trastornos inflamatorios, inmunológicos, hematológicos y de otros desórdenes. Esto ha estimulado el desarrollo de muchos esteroides sintéticos con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora.

Farmacocinética

Los esteroides farmacéuticos por lo general se sintetizan a partir del ácido cólico obtenido del ganado, o de las sapogeninas esteroideas que se encuentran en las plantas. Modificaciones adicionales de estos esteroides han llevado a la comercialización de un gran grupo de esteroides sintéticos con características especiales, que son farmacológica y terapéuticamente importantes (cuadro 39-1, figura 39-3).

El metabolismo de los esteroides suprarrenales naturales se ha discutido con anterioridad. Los corticosteroides sintéticos (cuadro 39-1) en la mayoría de los casos se absorben rápida y completamente cuando se administran por vía oral. Aunque son transportados y metabolizados de forma similar a los esteroides endógenos, existen diferencias importantes.

Las alteraciones en la molécula de glucocorticoides influyen en su afinidad por los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides, así como en su afinidad en la unión a proteínas, la estabilidad de la cadena lateral, la velocidad de eliminación y los productos metabólicos. La halogenación en la posición 9, la insaturación del enlace Δ1-2 del anillo A y la metilación en la posición 2 o 16 prolongan la semivida en más de 50%. Los compuestos Δ1 se excretan en forma libre. En algunos casos, el agente dado es un profármaco; por ejemplo, la prednisona se convierte con rapidez en el producto activo prednisolona en el cuerpo.

CUADRO 39-1 Algunos corticosteroides sintéticos y naturales usados comúnmente para empleo general. Véase cuadro 61-2 para corticosteroides dermatológicos

Agente	Actividad[1]			Dosis oral equivalente (mg)	Formas disponibles
	Antiinflamatoria	*Tópica*	*Retención de sal*		
Glucocorticoides de acción corta a media					
Hidrocortisona (cortisol)	1	1	1	20	Oral, inyectable, tópico
Cortisona	0.8	0	0.8	25	Oral
Prednisona	4	0	0.3	5	Oral
Prednisolona	5	4	0.3	5	Oral, inyectable
Metilprednisolona	5	5	0.25	4	Oral, inyectable
Meprednisona[2]	5		0	4	Oral, inyectable
Glucocorticodes de acción intermedia					
Triamcinolona	5	5[3]	0	4	Oral, inyectable, tópico
Parametasona[2]	10		0	2	Oral, inyectable
Fluprednisolona[2]	15	7	0	1.5	Oral
Glucocorticoides de acción prolongada					
Betametasona	25-40	10	0	0.6	Oral, inyectable, tópico
Dexametasona	30	10	0	0.75	Oral, inyectable, tópico
Mineralocorticoides					
Fludrocortisona	10	0	250	2	Oral
Desoxicorticosterona acetato[2]	0	0	20		Inyectable, pastillas

[1] Potencia relativa a la hidrocortisona.

[2] Fuera de Estados Unidos.

[3] Acetónido de triamcinolona: hasta 100.

Farmacodinámica

Las acciones de los esteroides sintéticos son similares a las del cortisol (véase arriba). Se unen a las proteínas receptoras intracelulares específicas, y producen los mismos efectos, pero tienen diferentes proporciones de potencia de glucocorticoides a mineralocorticoides (cuadro 39-1).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

A. Diagnóstico y tratamiento de la función adrenal alterada

1. *Insuficiencia adrenocortical*

a. Crónica (enfermedad de Addison): La insuficiencia adrenocortical crónica se caracteriza por debilidad, fatiga, pérdida de peso, hipotensión, hiperpigmentación e incapacidad para mantener el nivel de glucosa en sangre durante el ayuno. En tales individuos, los estímulos nocivos, traumáticos o infecciosos menores pueden producir insuficiencia suprarrenal aguda, con choque circulatorio e incluso la muerte.

En la insuficiencia adrenal primaria se deben administrar entre 20 y 30 mg de hidrocortisona diariamente, con mayores cantidades durante los periodos de estrés. Aunque la hidrocortisona tiene cierta actividad mineralocorticoidea, se debe completar con una cantidad apropiada de una hormona retenedora de sal, como la fludrocortisona. Los glucocorticoides sintéticos de acción prolongada, y carentes de actividad de retención de sal, no se deben administrar a estos pacientes.

b. Aguda: Cuando se sospecha una insuficiencia adrenocortical aguda, el tratamiento se debe iniciar de inmediato. La terapia consiste en grandes cantidades de hidrocortisona parenteral, además de la corrección de las anormalidades de líquidos y electrólitos, y el tratamiento de los factores desencadenantes.

Se administra el succinato de sodio o el fosfato de hidrocortisona, en dosis de 100 mg por vía intravenosa cada 8 horas, hasta que el paciente esté estable. La dosis se reduce de manera gradual, alcanzando la dosis de mantenimiento en 5 días.

La administración de la hormona retenedora de sal se reanuda cuando la dosificación total de la hidrocortisona se ha reducido a 50 mg/d.

2. *Hipofunción e hiperfunción adrenocortical*

a. Hiperplasia adrenal congénita: Este grupo de trastornos se caracteriza por defectos específicos en la síntesis de cortisol. En los embarazos de alto riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita, los fetos se pueden proteger de las anomalías genitales mediante la administración de la dexametasona a la madre.

El defecto más común es una disminución de la actividad, o la ausencia, de la P450c21 (21α-hidroxilasa).* Como se puede ver en la figura 39-1, esto conduciría a una reducción en la síntesis de cortisol, y produciría un aumento compensatorio en la liberación de ACTH. La suprarrenal se vuelve hiperplásica y produce cantidades anormalmente grandes de precursores como la 17-hidroxiprogesterona, que puede ser desviada a la vía andrógena, lo que conduce a la virilización y puede resultar en genitales ambiguos en el feto femenino. El metabolismo de este compuesto en el hígado conduce al pregnanetriol, el cual en este trastorno es característico que se excrete en la orina en grandes cantidades, y se puede usar para el diagnóstico y para controlar la eficacia de la sustitución de glucocorticoides. Sin embargo, el método más confiable para detectar este trastorno es la respuesta incrementada de la 17-hidroxiprogesterona en plasma a la estimulación con ACTH.

Si el defecto está en la 11-hidroxilación, se producen grandes cantidades de desoxicorticosterona y, debido a que este esteroide tiene actividad mineralocorticoide, se produce hipertensión, con o sin alcalosis hipopotasémica. Cuando la 17-hidroxilación es defectuosa en las glándulas suprarrenales y gónadas, el hipogonadismo también está presente. Sin embargo, se forman mayores cantidades de 11-deoxicorticosterona, y también se observan los signos y síntomas asociados con el exceso de mineralocorticoides, como la hipertensión y la hipopotasemia.

Cuando se le ve por primera vez, el bebé con hiperplasia suprarrenal congénita puede estar en una crisis suprarrenal aguda, y se debe tratar como se describió con anterioridad, utilizando soluciones de electrólitos apropiadas y una preparación intravenosa de la hidrocortisona en dosis de estrés. Una vez estabilizado el paciente, se inicia la hidrocortisona oral, 12-18 mg/m^2 por día, en dos dosis divididas de forma desigual (dos tercios de la mañana, un tercio al final de la tarde). La dosificación se ajusta para permitir el crecimiento normal y la maduración ósea, y para prevenir el exceso de andrógenos. La terapia de días alternos con la prednisona también se ha usado para lograr una mayor supresión de ACTH, sin aumentar la inhibición del crecimiento. La fludrocortisona 0.05-0.2 mg/d también se debe administrar por vía oral, con sal añadida para mantener la presión arterial normal, la actividad de la renina plasmática y los electrólitos.

b. Síndrome de Cushing: El síndrome de Cushing es por lo regular el resultado de una hiperplasia suprarrenal bilateral, secundaria a un adenoma hipofisario que secreta ACTH (enfermedad de Cushing), pero en ocasiones se debe a tumores o hiperplasia nodular de la glándula suprarrenal, o producción ectópica de ACTH por otros tumores. Las manifestaciones son las asociadas a la presencia crónica de glucocorticoides en exceso. Cuando la hipersecreción de glucocorticoides es marcada y prolongada, un rostro redondeado y pletórico, y la obesidad en el tronco, son de apariencia llamativa. La pérdida de proteína puede ser significativa e incluye desgaste muscular, adelgazamiento, estrías púrpuras y fácil aparición de moretones en la piel, mala curación de heridas y osteoporosis. Otras alteraciones graves incluyen trastornos mentales, hipertensión y diabetes. Este trastorno se trata mediante la extirpación quirúrgica del tumor que produce ACTH o cortisol, la irradiación del tumor hipofisario, o la resección de una o ambas glándulas suprarrenales. Estos pacientes deben recibir grandes dosis de cortisol, durante y después del procedimiento quirúrgico. Se pueden administrar dosis de hasta 300 mg de hidrocortisona soluble, como infusión intravenosa continua, el día de la cirugía. La dosis se debe reducir lentamente a niveles normales de reemplazo, ya que la reducción rápida de la dosis puede producir síntomas de abstinencia, que incluyen fiebre y dolor en las articulaciones. Si se ha realizado adrenalectomía, el mantenimiento a largo plazo es similar al descrito con anterioridad para la insuficiencia suprarrenal.

c. Resistencia primaria generalizada a glucocorticoides (síndrome de Chrousos): Esta rara afección genética esporádica o familiar suele deberse a mutaciones inactivantes del

* Los nombres para las enzimas sintéticas esteroides suprarrenales incluyen los siguientes: P450c11 (11β-hidroxilasa), P450c17 (17α-hidroxilasa), P450c21 (21α-hidroxilasa).

gen del receptor de glucocorticoides. Las hiperfunciones del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*), en un intento de compensar el defecto y el aumento de la producción de ACTH, conducen a altos niveles circulantes de cortisol y de precursores de cortisol como la corticosterona y la 11-deoxicorticosterona, con actividad mineralocorticoide, así como de andrógenos suprarrenales. Estos niveles aumentados pueden causar hipertensión, con o sin alcalosis hipopotasémica, e hiperandrogenismo expresado como virilización y pubertad precoz en niños, y acné, hirsutismo, calvicie de patrón masculino, e irregularidades menstruales en las mujeres (principalmente oligoamenorrea e hipofertilidad). La terapia de este síndrome es de altas dosis de glucocorticoides sintéticos como la dexametasona, sin actividad mineralocorticoide inherente. Estas dosis se valoran para normalizar la producción del cortisol, de precursores de cortisol y de andrógenos suprarrenales.

d. Aldosteronismo: El aldosteronismo primario por lo general es el resultado de la producción excesiva de aldosterona por un adenoma suprarrenal. Sin embargo, también puede ser el resultado de la secreción anormal de glándulas hiperplásicas, o de un tumor maligno. Los hallazgos clínicos de hipertensión, debilidad, y tetania están relacionados con la pérdida renal continua de potasio, que conduce a hipopotasemia, alcalosis y elevación de las concentraciones séricas de sodio. Este síndrome también se puede producir en trastornos de la biosíntesis de esteroides suprarrenales mediante la secreción excesiva de deoxicorticosterona, corticosterona o compuestos de la 18-hidroxicorticosterona —todos con actividad inherente mineralocorticoide—.

En contraste, los pacientes con aldosteronismo secundario (véase texto siguiente), éstos tienen niveles bajos (suprimidos) de actividad de renina plasmática y angiotensina II. Cuando se tratan con la fludrocortisona (0.2 mg dos veces al día por vía oral durante 3 días), o el acetato de deoxicorticosterona (20 mg/d por vía intramuscular durante 3 días —no disponible en Estados Unidos—), los pacientes no retienen sodio y la secreción de aldosterona no se reduce en forma significativa. Cuando el trastorno es leve, puede escapar a la detección si los niveles séricos de potasio se utilizan para la detección. Sin embargo, se puede detectar por un cociente incrementado de aldosterona/renina en el plasma. Los pacientes por lo general mejoran cuando se los trata con espironolactona, un agente bloqueador del receptor de aldosterona, y la respuesta a este agente tiene valor diagnóstico y terapéutico.

3. *Uso de glucocorticoides para fines diagnóstico:* Algunas veces es necesario suprimir la producción de ACTH para identificar la fuente de una hormona particular, o para establecer si su producción está influenciada por la secreción de ACTH. En estas circunstancias, es ventajoso usar una sustancia muy potente como la dexametasona, porque el uso de pequeñas cantidades reduce la posibilidad de confusión en la interpretación de los ensayos hormonales en sangre u orina. Por ejemplo, si se logra la supresión completa mediante el uso de 50 mg de cortisol, los 17-hidroxicorticosteroides urinarios serán de 15-18 mg/24h, ya que un tercio de la dosis administrada se recuperará en la orina como 17-hidroxicorticosteroide. Si se usa una dosis equivalente de 1.5 mg de la dexametasona, la excreción urinaria será de sólo 0.5 mg/24 h, y los niveles sanguíneos serán bajos.

La **prueba de supresión con la dexametasona** se usa para el diagnóstico del síndrome de Cushing, y también se ha manejado en el diagnóstico diferencial de estados psiquiátricos depresivos. Como una prueba de detección, se administra 1 mg de la dexametasona por vía oral a las 11 p.m., y se obtiene una muestra de plasma a la mañana siguiente. En individuos normales, la concentración de cortisol por la mañana es usualmente <3 mcg/dL, mientras que en el síndrome de Cushing el nivel es usualmente >5 mcg/dL. Los resultados no son confiables en el paciente con depresión, ansiedad, enfermedad concurrente u otras condiciones estresantes, o en aquel que está recibiendo un medicamento que mejora el catabolismo de la dexametasona en el hígado. Para distinguir entre hipercortisolismo debido a ansiedad, depresión y alcoholismo (síndrome pseudo-Cushing) y el síndrome de Cushing genuino, se realiza una prueba combinada, que consiste en la dexametasona (0.5 mg por vía oral cada 6 horas durante 2 días) seguida por una prueba estándar de liberación de hormona corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) (1 mg/kg administrada como una infusión intravenosa en bolo, 2 horas después de la última dosis de dexametasona).

En aquellos pacientes en que el diagnóstico de síndrome de Cushing se ha establecido clínicamente, confirmado por un hallazgo de cortisol elevado libre en la orina, la supresión con grandes dosis de la dexametasona ayudará a distinguir a los pacientes con enfermedad de Cushing de aquellos con tumores productores de esteroides de la corteza suprarrenal, o con el síndrome de ACTH ectópico. La dexametasona se dispone en una dosis de 0.5 mg por vía oral cada 6 horas durante 2 días, seguida de 2 mg por vía oral cada 6 horas durante 2 días, y entonces se analiza la orina para detectar cortisol o sus metabolitos (prueba de Liddle); o la dexametasona se administra como una dosis única de 8 mg a las 11 p.m. y el cortisol plasmático se mide a las 8 a.m. del día siguiente. En pacientes con la enfermedad de Cushing, el efecto supresor de la dexametasona generalmente produce una reducción de 50% en los niveles hormonales. En pacientes en quienes no se produce supresión, el nivel de ACTH será bajo en presencia de un tumor suprarrenal productor de cortisol, y elevado en aquellos con un tumor ectópico que produce ACTH.

B. Corticosteroides y estimulación de la maduración pulmonar en el feto

La maduración pulmonar en el feto está regulada por la secreción fetal de cortisol. El tratamiento de la madre con grandes dosis de glucocorticoides reduce la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria en los bebés que nacen prematuramente. Cuando se anticipa el parto antes de las 34 semanas de gestación, se usa comúnmente la betametasona intramuscular, 12 mg, seguida de una dosis adicional de 12 mg 18-24 horas después. La betametasona se elige porque la unión de la proteína materna y el metabolismo placentario de este corticosteroide es menor que la del cortisol, lo que permite una mayor transferencia a través de la placenta hacia el feto. Un estudio de más de 10 000 bebés nacidos entre las 23 y 25 semanas de gestación, indicó que la exposición a corticosteroides exógenos antes del nacimiento redujo la tasa de mortalidad y la evidencia de deterioro del neurodesarrollo.

C. Corticosteroides y trastornos no suprarrenales

Los análogos sintéticos del cortisol son útiles en el tratamiento de un grupo diverso de enfermedades no relacionadas con ninguna alteración conocida de la función suprarrenal (cuadro 39-2). La utilidad de los corticosteroides en estos trastornos está en función de su capacidad para suprimir respuestas inflamatorias e inmunes, y para alterar la función leucocitaria, como se describió previamente (véase también capítulo 55). Estos agentes son útiles en trastornos en los que la respuesta del huésped es la causa de las principales

CUADRO 39-2 Algunas indicaciones terapéuticas para el uso de glucocorticoides en trastornos no suprarrenales

Desorden	Ejemplos
Reacciones alérgicas	Edema angioneurótico, asma, picaduras de abejas, dermatitis de contacto, reacciones a medicamentos, rinitis alérgica, enfermedad del suero, urticaria
Trastornos colágeno-vasculares	Arteritis de células gigantes, lupus eritematoso, síndromes mixtos del tejido conectivo, polimiositis, polimialgia reumática, artritis reumatoide, arteritis temporal
Enfermedades de los ojos	Uveítis aguda, conjuntivitis alérgica, coroiditis, neuritis óptica
Enfermedades gastrointestinales	Enfermedad inflamatoria intestinal, esprue no tropical, necrosis hepática subaguda
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, leucemia, linfoma, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, mieloma múltiple
Inflamación sistémica	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (la terapia sostenida con dosis moderadas acelera la recuperación y disminuye la mortalidad)
Infecciones	Síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis
Condiciones inflamatorias de huesos y articulaciones	Artritis, bursitis, tenosinovitis
Náuseas y vómitos	Una gran dosis de la dexametasona reduce los efectos eméticos de la quimioterapia y la anestesia general
Trastornos neurológicos	Edema cerebral (se administran dosis grandes de la dexametasona a pacientes después de una cirugía cerebral para minimizar el edema cerebral en el periodo posoperatorio), esclerosis múltiple
Trasplante de órganos	Prevención y tratamiento del rechazo (inmunosupresión)
Enfermedades pulmonares	Neumonía por aspiración, asma bronquial, prevención prenatal del síndrome de distrés respiratorio infantil, sarcoidosis
Trastornos renales	Síndrome nefrótico
Enfermedades de la piel	Dermatitis atópica, dermatosis, liquen simple crónico (neurodermatitis localizada), micosis fungoide, pénfigo, psoriasis, dermatitis seborreica, xerosis
Enfermedades de la tiroides	Exoftalmos maligno, tiroiditis subaguda
Diversos	Hipercalcemia, mal de montaña

manifestaciones de la enfermedad. En los casos en que la respuesta inflamatoria o inmune es importante para controlar el proceso patológico, la terapia con corticosteroides puede ser peligrosa, pero justificada para evitar un daño irreparable por una respuesta inflamatoria —si se usa junto con una terapia específica para el proceso de la enfermedad—.

Como los corticosteroides por lo regular no son curativos, el proceso patológico puede progresar mientras se suprimen las manifestaciones clínicas. Por tanto, la terapia crónica con estos medicamentos se debe realizar con gran cuidado, y sólo cuando la gravedad del trastorno justifique su uso y se hayan agotado las medidas menos peligrosas.

En general, se debe hacer el intento de controlar el proceso de la enfermedad utilizando glucocorticoides de acción media a intermedia como la prednisona y la prednisolona (cuadro 39-1), así como todas las medidas auxiliares posibles para mantener la dosis baja. Donde sea posible, se debe emplear la terapia de días alternos (véase siguiente texto). Ésta no se debe disminuir ni detener de forma abrupta. Cuando se anticipa una terapia prolongada, es útil obtener una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina, ya que la terapia con glucocorticoides puede reactivar la tuberculosis latente. Se debe tener en cuenta la presencia de diabetes, úlcera péptica, osteoporosis y trastornos psicológicos, y evaluar la función cardiovascular.

El tratamiento para el rechazo de trasplantes es una aplicación muy importante de los glucocorticoides. La eficacia de estos agentes se basa en su capacidad para reducir la expresión de antígeno del tejido injertado, retrasar la revascularización, e interferir con la sensibilización de los linfocitos T citotóxicos y la generación de células formadoras de anticuerpos primarios.

Toxicidad

Los beneficios obtenidos de los glucocorticoides varían considerablemente. El uso de estos medicamentos se debe sopesar de manera cuidadosa en cada paciente para evitar sus efectos generalizados. Las principales consecuencias indeseables de los glucocorticoides son el resultado de sus acciones hormonales, que conducen al cuadro clínico del síndrome de Cushing iatrogénico (véase más adelante en el texto).

Cuando los glucocorticoides se usan por periodos cortos (<2 semanas), es poco común ver efectos adversos graves, incluso con dosis moderadamente grandes. Sin embargo, el insomnio, los cambios de comportamiento (sobre todo la hipomanía) y las úlceras pépticas agudas se observan de manera ocasional, incluso después de unos pocos días de tratamiento. La pancreatitis aguda es un efecto adverso agudo poco común, pero grave, de los glucocorticoides en dosis altas.

A. Efectos metabólicos

La mayoría de los pacientes que reciben dosis diarias de 100 mg o más de la hidrocortisona (o la cantidad equivalente de esteroides sintéticos) durante más de 2 semanas experimentan una serie de cambios, que se han denominado **síndrome de Cushing iatrogénico**. La tasa de desarrollo es una función de la dosis y el fondo gené-

tico del paciente. El redondeo de la cara, edema, la deposición de grasa y la plétora suelen aparecer (facie de luna llena). De manera similar, la grasa tiende a ser redistribuida desde las extremidades hasta el tronco, la parte posterior del cuello y las fosas supraclaviculares. Hay un aumento en el crecimiento del vello fino en la cara, los muslos y el tronco. El acné puntuado inducido por esteroides puede aparecer, y se observa insomnio y aumento del apetito. En el tratamiento de trastornos peligrosos o incapacitantes, estos cambios pueden no requerir el cese de la terapia. Sin embargo, los cambios metabólicos subyacentes que lo acompañan logran ser muy graves cuando se vuelven obvios. El desglose continuo de proteínas y la desviación de aminoácidos a la producción de glucosa aumentan la necesidad de insulina, y con el tiempo resultan en un incremento de peso, deposición de grasa visceral, miopatía y desgaste muscular, adelgazamiento de la piel con estrías y hematomas, hiperglucemia y, eventualmente, osteoporosis, diabetes y necrosis aséptica de la cadera. La curación de las heridas también se ve afectada en estas circunstancias. Cuando aparece la diabetes, se trata con dieta e insulina. Estos pacientes a menudo son resistentes a la insulina pero rara vez desarrollan cetoacidosis. En general, los pacientes tratados con corticosteroides deben estar con dietas ricas en proteínas y potasio.

B. Otras complicaciones

Otros efectos adversos graves de los glucocorticoides son las úlceras pépticas y sus consecuencias. Los hallazgos clínicos asociados con ciertos trastornos, particularmente infecciones bacterianas y micóticas, pueden ser enmascarados por los corticosteroides, y los pacientes deben ser monitoreados con cuidado para evitar un contratiempo grave cuando se usan dosis grandes. La miopatía grave es más frecuente en pacientes tratados con glucocorticoides de acción prolongada. La administración de tales compuestos se ha asociado con náuseas, mareos y pérdida de peso en algunos pacientes. Estos efectos se tratan cambiando los medicamentos, reduciendo la dosis y aumentando la ingesta de potasio y proteína.

Puede ocurrir hipomanía o psicosis aguda, particularmente en pacientes que reciben dosis muy grandes de corticosteroides. La terapia a largo plazo con esteroides de acción intermedia y larga se asocia con la depresión y el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores. El seguimiento psiquiátrico y el examen periódico con lámpara de hendidura están indicados en dichos pacientes. El aumento de la presión intraocular es común, y se puede inducir glaucoma. La hipertensión intracraneal benigna también ocurre. En una dosificación de 45 mg/m^2 por día o más de la hidrocortisona, o su equivalente, tiene lugar el retraso del crecimiento en los niños. Los glucocorticoides de acción media, intermedia y prolongada tienen una mayor potencia supresora del crecimiento que el esteroide natural en dosis equivalentes.

Cuando se administran en cantidades mayores que las fisiológicas, los esteroides como la cortisona y la hidrocortisona, que tienen efectos mineralocorticoides además de los efectos de los glucocorticoides, causan retención de sodio y líquidos, y pérdida de potasio. En pacientes con función cardiovascular y renal normal, esto conduce a una alcalosis hipopotasémica e hipoclorémica y, finalmente, a un aumento de la presión arterial. En pacientes con hipoproteinemia, enfermedad renal o enfermedad hepática, también puede haber edema. En pacientes con enfermedad cardiaca, incluso pequeños niveles de retención de sodio pueden provocar insuficiencia cardiaca. Estos efectos se pueden minimizar mediante el uso de esteroides sintéticos que no retienen la sal, la restricción de sodio y cantidades razonables de suplementos de potasio.

C. Supresión suprarrenal

Cuando se administran corticosteroides durante más de 2 semanas, se puede producir una supresión suprarrenal. Si el tratamiento dura semanas o meses, se debe suministrar al paciente una terapia complementaria adecuada en momentos de estrés menor (aumento de dosis doble durante 24-48 horas), o estrés severo como trauma accidental o cirugía mayor (aumento de dosis hasta 10 veces durante 48-72 horas). Si se va a reducir la dosificación de corticosteroides, se debe hacer gradualmente. Si se va a detener la terapia, el proceso de reducción debe ser bastante lento cuando la dosis alcance niveles de reemplazo. Pueden transcurrir de 2 a 12 meses para que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal funcione de manera aceptable, y los niveles de cortisol puede que no vuelvan a la normalidad durante otros 6-9 meses. La supresión inducida por los glucocorticoides no es un problema de la hipófisis, y el tratamiento con ACTH no reduce el tiempo requerido para el retorno de la función normal.

Si la dosis se reduce demasiado rápido en pacientes que reciben glucocorticoides para cierto trastorno, los síntomas del trastorno pueden reaparecer o aumentar en intensidad. Sin embargo, aquellos sin un trastorno subyacente (p. ej., pacientes curados quirúrgicamente de la enfermedad de Cushing) también desarrollan síntomas con reducciones rápidas en los niveles de corticosteroides. Estos síntomas incluyen anorexia, náuseas o vómitos, pérdida de peso, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor articular o muscular, e hipotensión postural. Aunque muchos de estos síntomas pueden reflejar una verdadera deficiencia de glucocorticoides, también pueden ocurrir en presencia de niveles plasmáticos normales de cortisol, o incluso elevados, lo que sugiere una dependencia de los glucocorticoides.

Contraindicaciones y precauciones

A. Precauciones especiales

Los pacientes que reciben glucocorticoides se deben controlar con cuidado para detectar hiperglucemia, glucosuria, retención de sodio con edema o hipertensión, hipopotasemia, úlcera péptica, osteoporosis e infecciones ocultas.

La dosis debe mantenerse lo más baja posible, y se debe administrar de manera intermitente (p. ej., en días alternos) cuando se pueden obtener resultados terapéuticos satisfactorios con este programa. Incluso los pacientes mantenidos con dosis relativamente bajas de corticosteroides pueden requerir terapia suplementaria en momentos de estrés, como cuando se realizan procedimientos quirúrgicos u ocurren enfermedades o accidentes intercurrentes.

B. Contraindicaciones

Los glucocorticoides se deben usar con gran precaución en pacientes con úlcera péptica, enfermedad cardiaca o hipertensión con insuficiencia cardiaca, ciertas enfermedades infecciosas como varicela y tuberculosis, psicosis, diabetes, osteoporosis o glaucoma.

Selección del horario de medicación y dosis

Las preparaciones de glucocorticoides difieren con respecto al efecto antiinflamatorio y mineralocorticoide relativo, la duración de la acción, el costo y las formas de dosificación disponibles (cuadro 39-1), y estos factores se deben tener en cuenta al seleccionar el fármaco que se utilizará.

A. ACTH *versus* esteroides adrenocorticales

En pacientes con suprarrenales normales, la ACTH se usó en el pasado para inducir la producción endógena del cortisol para obtener

efectos similares. Sin embargo, excepto cuando es deseable un aumento de andrógenos, se ha abandonado el uso de la ACTH como agente terapéutico. Las instancias en las que se afirmó que la ACTH era más efectiva que los glucocorticoides se debieron probablemente a la administración de cantidades menores de corticosteroides que las producidas por la dosificación de ACTH.

B. Dosis

Al determinar el régimen de dosificación que se utilizará, el médico debe considerar la gravedad de la enfermedad, la cantidad de fármaco que probablemente se requiera para obtener el efecto deseado y la duración de la terapia. En algunas enfermedades, la cantidad requerida para el mantenimiento del efecto terapéutico esperado es menor que la dosis necesaria para obtener el efecto inicial, y la dosis más baja posible para el efecto necesario se debe determinar bajando de manera gradual la dosis, hasta que se note un pequeño aumento en los signos o los síntomas.

Cuando es necesario mantener niveles plasmáticos de corticosteroides continuamente elevados para suprimir la ACTH, se requiere una preparación parenteral de absorción lenta, o pequeñas dosis orales a intervalos frecuentes. La situación opuesta existe con respecto al uso de corticosteroides en el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos. La misma cantidad total administrada en algunas dosis puede ser más efectiva que la suministrada en muchas dosis más pequeñas, o en forma parenteral de absorción lenta.

Las afecciones autoinmunes severas que involucran órganos vitales se deben tratar de manera agresiva, y el tratamiento insuficiente es tan peligroso como el sobretratamiento. Para minimizar la deposición de complejos inmunes y la afluencia de leucocitos y macrófagos, inicialmente se requiere 1 mg/kg por día de la prednisona en dosis divididas. Esta dosificación se mantiene hasta que responden las manifestaciones serias. Entonces la dosificación se puede reducir de manera paulatina.

Cuando se requieren grandes dosis durante periodos prolongados, se puede intentar administrar el compuesto en días alternos. Cuando se usa de esta manera, a veces se pueden suministrar cantidades muy grandes (p. ej., 100 mg de la prednisona) con efectos adversos menos marcados, porque existe un periodo de recuperación entre cada dosis. La transición a un programa de días alternos se puede hacer después de que el proceso de la enfermedad esté bajo control. Se debe hacer gradualmente, y con medidas adicionales de apoyo entre las dosis.

Cuando se selecciona un medicamento para su uso en grandes dosis, es aconsejable un esteroide sintético de acción media o intermedia, con poco efecto mineralocorticoide. Si es posible, se debe administrar como una dosis única matutina.

C. Formas especiales de dosificación

La terapia local, como las preparaciones tópicas para la enfermedad de la piel, formas oftálmicas para la enfermedad ocular, inyecciones intraarticulares para enfermedades articulares, esteroides inhalados para el asma y enemas de hidrocortisona para la colitis ulcerosa, proporciona un medio de administrar grandes cantidades de esteroides al tejido enfermo con efectos sistémicos reducidos.

El dipropionato de beclometasona y varios otros glucocorticoides —principalmente la budesonida, la flunisolida y el furoato de mometasona, suministrados en forma de aerosoles— se han encontrado extremadamente útiles en el tratamiento del asma (véase capítulo 20).

El dipropionato de beclometasona, el acetónido de triamcinolona, la budesonida, la flunisolida, la fluticasona y otros, están disponibles como aerosoles nasales para el tratamiento tópico de la rinitis alérgica. Son efectivos en dosis que en la mayoría de los pacientes resultan en niveles plasmáticos que son demasiado bajos para influir en la función suprarrenal, o tienen algún otro efecto sistémico (una o dos aspersiones; una, dos o tres veces al día).

Los corticosteroides incorporados en ungüentos, cremas, lociones y aerosoles se usan ampliamente en dermatología. Estas preparaciones se discuten con más detalle en el capítulo 61.

Recientemente se desarrollaron nuevas tabletas de la hidrocortisona de liberación prolongada para el tratamiento de reemplazo en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita y addisoniana. Estas tabletas producen niveles de cortisol en plasma similares a los secretados normalmente de forma circadiana.

MINERALOCORTICOIDES (ALDOSTERONA, DEOXICORTICOSTERONA, FLUDROCORTISONA)

El mineralocorticoide más importante en los humanos es la aldosterona. Sin embargo, también se forman y liberan pequeñas cantidades de desoxicorticosterona (DOC, *deoxycorticosterone*). Aunque habitualmente la cantidad es insignificante, el DOC tenía cierta importancia terapéutica en el pasado. Sus acciones, efectos y metabolismo son cualitativamente similares a los descritos a continuación para la aldosterona. La fludrocortisona, un corticosteroide sintético, es la hormona de retención salina que por lo común más se prescribe.

Aldosterona

La aldosterona se sintetiza principalmente en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. Su estructura y síntesis se ilustran en la figura 39-1. La rapidez de secreción de la aldosterona está sujeta a varias influencias. La ACTH produce una estimulación moderada de su liberación, pero este efecto no se mantiene durante más de unos días en la persona normal. Aunque la aldosterona es al menos un tercio tan efectiva como el cortisol para suprimir la ACTH, la cantidad de aldosterona producida por la corteza suprarrenal y su concentración plasmática son insuficientes para participar en cualquier control significativo de retroalimentación de la secreción de ACTH.

Sin la ACTH, la secreción de aldosterona cae a alrededor de la mitad de la producción normal, lo que indica que otros factores, como la angiotensina, son capaces de mantener, y quizá regular, su secreción (véase capítulo 17). Variaciones independientes entre la secreción de cortisol y la aldosterona también se pueden demostrar mediante lesiones en el sistema nervioso como la descerebración, que disminuye la secreción de cortisol mientras que aumenta la secreción de aldosterona.

A. Efectos fisiológicos y farmacológicos

Los esteroides de aldosterona, y otros con propiedades mineralocorticoides, promueven la reabsorción de sodio desde la parte distal del túbulo renal contorneado distal, y desde los túbulos colectores corticales, acoplados ligeramente a la excreción de iones de potasio e hidrógeno. También aumenta la reabsorción de sodio en el sudor y las glándulas salivales, la mucosa gastrointestinal, y en general a través de las membranas celulares. Los niveles excesivos de aldosterona producidos por tumores, o por la sobredosis con mineralocorticoides sintéticos, provocan hipopotasemia, alcalosis metabólica, aumento del volumen plasmático e hipertensión.

Los mineralocorticoides actúan uniéndose al receptor mineralocorticoide en el citoplasma de las células objeto, especialmente en las células principales de los túbulos distales retorcidos y en los túbulos colectores del riñón. El complejo fármaco-receptor activa una serie de eventos, similares a los descritos con anterioridad para los glucocorticoides, y se ilustran en la figura 39-4. Resulta de interés que este receptor tenga la misma afinidad por el cortisol, que está presente en concentraciones mucho más altas en el fluido extracelular. La especificidad de los mineralocorticoides en el riñón parece estar conferida, al menos en parte, por la presencia —en el riñón— de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, que convierte el cortisol en cortisona. Esta última tiene baja afinidad por el receptor, y es inactiva como mineralocorticoide o glucocorticoide en el riñón. El efecto principal de la activación del receptor de aldosterona es la expresión aumentada de la Na^+/K^+-ATPasa y el canal de sodio epitelial (ENaC, *epithelial sodium channel*).

B. Metabolismo

La aldosterona se secreta a razón de 100-200 mcg/d en individuos normales con una ingesta moderada de sal en la dieta. El nivel plasmático en los hombres (en decúbito supino) es de aproximadamente 0.007 mcg/dL. La semivida de la aldosterona inyectada en cantidades de trazador es de 15-20 minutos, y no parece estar firmemente unida a las proteínas séricas.

El metabolismo de la aldosterona es similar al del cortisol, alrededor de 50 mcg/24 h aparecen en la orina como tetrahidroaldosterona conjugada. Aproximadamente 5-15 mcg/24 h se excreta libre o como 3-oxoglucurónido.

Deoxicorticosterona (DOC)

La DOC, que también sirve como precursor de la aldosterona (figura 39-1), por lo regular se secreta en cantidades de aproximadamente 200 mcg/d. Su semivida cuando se inyecta en la circulación humana es de alrededor de 70 minutos. Los estimados preliminares de su concentración en plasma son de cerca de 0.03 mcg/dL. El control de su secreción difiere de la aldosterona en que la secreción de DOC está principalmente bajo el control de la ACTH. Aunque la respuesta a la ACTH se ve reforzada por la restricción de sodio en la dieta, debido a adaptaciones de una alimentación baja en sal, no aumenta la secreción de DOC. La secreción de DOC puede aumentar notablemente en condiciones anormales, como en caso de carcinoma adrenocortical e hiperplasia suprarrenal congénita, con actividad reducida de la P450c11 o la P450c17.

Fludrocortisona

Este compuesto, un esteroide potente con actividad glucocorticoide y mineralocorticoide, es el mineralocorticoide más utilizado. Las dosis orales de 0.1 mg de dos a siete veces por semana tienen una potente actividad de retención de sal, y se usan en el tratamiento de la insuficiencia adrenocortical asociada con la deficiencia de mineralocorticoides. Estas dosis son demasiado pequeñas como para tener importantes efectos antiinflamatorios o de anticrecimiento.

ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

La corteza suprarrenal secreta grandes cantidades de DHEA, y cantidades más pequeñas de androstenediona y testosterona. Aunque se cree que estos andrógenos contribuyen al proceso normal de maduración, no estimulan ni apoyan los principales cambios puberales andrógeno-dependientes en los seres humanos. Los estudios sugieren que la DHEA y su sulfato pueden tener importantes acciones fisiológicas. Si esto es correcto, esos resultados probablemente se deben a la conversión periférica de DHEA a andrógenos más potentes, o a los estrógenos y a la interacción con los receptores de andrógenos y estrógenos, respectivamente. Se pueden ejercer efectos adicionales a través de una interacción con los receptores $GABA_A$ y glutamato en el cerebro, o con un receptor nuclear en varios sitios centrales y periféricos. Se ha explorado el uso terapéutico de la DHEA en humanos, pero la sustancia ya ha sido adoptada con entusiasmo acrítico por los adeptos a la cultura de drogas deportivas y la de suplementos vitamínicos y alimenticios.

Se han reportado resultados de un ensayo controlado con placebo de DHEA en pacientes con lupus eritematoso sistémico, así como los de un estudio del reemplazo de la DHEA en mujeres con insuficiencia suprarrenal. En ambos estudios se observó un pequeño efecto beneficioso, con una mejoría significativa de la enfermedad en el primero, y una sensación de bienestar claramente añadida en este último. Las acciones androgénicas o estrogénicas de la DHEA podrían explicar los efectos del compuesto en ambas situaciones. En contraste, no hay evidencia para apoyar el uso de la DHEA para aumentar la fuerza muscular o mejorar la memoria.

■ ANTAGONISTAS DE AGENTES ADRENOCORTICALES

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y ANTAGONISTAS GLUCOCORTICOIDES

Los inhibidores de la síntesis de esteroides actúan en varios pasos diferentes y un antagonista de glucocorticoides actúa como nivel del receptor.

Aminoglutetimida

La aminoglutetimida (figura 39-5) bloquea la conversión de colesterol en pregnenolona (véase figura 39-1) y causa una reducción en la síntesis de todos los esteroides hormonalmente activos. Se ha utilizado, junto con la dexametasona o la hidrocortisona, para reducir o eliminar la producción de estrógenos en pacientes con carcinoma de mama. En una dosis de 1 g/d fue bien tolerada; sin embargo, con dosis más altas, el letargo y la erupción cutánea fueron efectos comunes. El uso de la aminoglutetimida en pacientes con cáncer de mama ahora ha sido suplantado por el tamoxifeno o por otra clase de medicamentos, los inhibidores de la aromatasa (véanse capítulos 40 y 54). La aminoglutetimida se puede usar, junto con la metirapona o el ketoconazol, para reducir la secreción de esteroides en pacientes con síndrome de Cushing debido al cáncer de la corteza suprarrenal que no responde al mitotano.

Aparentemente, la aminoglutetimida también aumenta la eliminación de algunos esteroides. Se ha demostrado que mejora el metabolismo de la dexametasona, reduciendo su semivida desde 4-5 horas hasta las 2 horas.

Ketoconazol

El ketoconazol, un derivado de imidazol antifúngico (véase capítulo 48), es un potente inhibidor no selectivo de la síntesis de esteroides adrenal y gonadal. Este compuesto inhibe la división de la cadena lateral del colesterol, las enzimas P450c17, C17,20-liasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y P450c11, necesarias para la síntesis de la hormona esteroidea. La sensibilidad de las enzimas P450 a este compuesto en tejidos de mamíferos es mucho menor

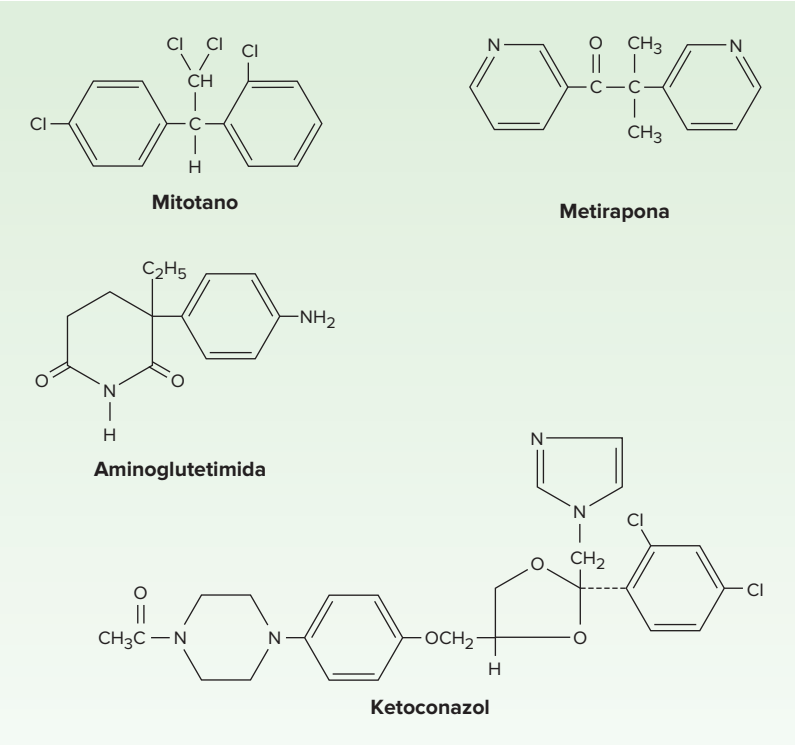


FIGURA 39-5 Algunos bloqueadores adrenocorticales. Debido a su toxicidad, algunos de estos compuestos ya no están disponibles en Estados Unidos.

que la necesaria para tratar infecciones fúngicas, de modo que sus efectos inhibitorios sobre la biosíntesis de esteroides se observan sólo en dosis altas.

El ketoconazol se ha usado en el tratamiento de pacientes con síndrome de Cushing debido a varias causas. Las dosis de 200-1 200 mg/d han causado una reducción en los niveles hormonales y una mejoría clínica en algunos pacientes. Este fármaco tiene cierta hepatoxicidad y se debe iniciar a 200 mg/d y aumentar lentamente en 200 mg/d cada 2-3 días, hasta una dosis diaria total de 1 000 mg.

Etomidato

El etomidato [R-1-(1-etilfenil)imidazol-5-etil éster] se usa para la inducción de anestesia general y sedación. A dosis subhipnóticas de 0.1 mg/kg por hora, este fármaco inhibe la esteroidogénesis suprarrenal a nivel de 11β-hidroxilasa, y se ha utilizado como la única medicación parenteral disponible en el tratamiento del síndrome de Cushing severo.

Metirapona

La metirapona (figura 39-5) es un inhibidor relativamente selectivo del esteroide 11-hidroxilación, que interfiere con la síntesis de cortisol y corticosterona. En presencia de una glándula hipofisaria normal, hay un aumento compensatorio en la liberación de ACTH hipofisaria y la secreción del 11-deoxicortisol suprarrenal. Esta respuesta es una medida de la capacidad de la hipófisis anterior para producir ACTH, y se ha adaptado para uso clínico como prueba de diagnóstico. Aunque la toxicidad de la metirapona es mucho menor que la del mitotano (véase texto siguiente), el medicamento puede producir mareos transitorios y trastornos gastrointestinales. Este agente no se ha usado ampliamente en el tratamiento del síndrome de Cushing. Sin embargo, en dosis de 0.25 g dos veces al día a 1 g cuatro veces al día, la metirapona puede reducir la producción de cortisol a niveles normales en algunos pacientes con síndrome de Cushing endógeno. Por tanto, puede ser útil en el tratamiento de las manifestaciones graves del exceso de cortisol, mientras se determina la causa de esta afección, o junto con la radiación o el tratamiento quirúrgico. La metirapona es el único medicamento inhibidor suprarrenal que puede administrarse a mujeres embarazadas con síndrome de Cushing. Los principales efectos adversos observados son la retención de sal y agua, y el hirsutismo como resultado de la desviación del precursor de 11-desoxicortisol a DOC y la síntesis de andrógenos.

La metirapona se usa comúnmente en las pruebas de la función suprarrenal. Los niveles en sangre del 11-deoxicortisol y la excreción urinaria del 17-hidroxicorticoide se miden antes y después de la administración del compuesto. Por lo regular, la excreción urinaria del 17-hidroxicorticoide aumenta al doble o más. A menudo se usa una dosis de 300-500 mg cada 4 horas en seis entregas, y las recolecciones de orina se realizan el día anterior y el día después del tratamiento.

En pacientes con síndrome de Cushing, una respuesta normal a la metirapona indica que el exceso de cortisol no es el resultado de un carcinoma suprarrenal o adenoma secretor de cortisol, ya que la secreción de dichos tumores produce supresión de ACTH y atrofia de la corteza suprarrenal normal.

La función hipofisaria también se puede analizar administrando la metirapona, 2-3 g por vía oral a medianoche, y midiendo el nivel de ACTH o de 11-deoxycortisol en la extracción de sangre a las 8 a.m., o comparando la excreción del 17-hidroxicorticosteroide en la orina durante periodos de 24 horas anteriores y posteriores a la administración del medicamento. En pacientes con lesiones sos-

pechosas o conocidas de la hipófisis, este procedimiento es un medio para estimar la capacidad de la glándula para producir ACTH. La metirapona se ha retirado del mercado en Estados Unidos, pero está disponible sobre bases compasivas.

Trilostano

El trilostano es un inhibidor de la hidroxiesteroide deshidrogenasa 3β-17 que interfiere con la síntesis de las hormonas adrenal y gonadal, y es comparable a la aminoglutetimida. Los efectos adversos del trilostano son de predominio gastrointestinal; estos efectos ocurren en aproximadamente 50% de los pacientes con este inhibidor y con la aminoglutetimida. No existe resistencia cruzada o superposición de efectos secundarios entre estos compuestos. El trilostano no está disponible en Estados Unidos.

Abiraterona

La abiraterona es el más nuevo de los inhibidores de la síntesis de esteroides en ser aprobado. Éste bloquea la 17α-hidroxilasa (P450c17) y la 17,20-liasa (figura 39-1) y, previsiblemente, reduce la síntesis del cortisol en los esteroides suprarrenales y gonadales en las gónadas. Un aumento compensatorio se produce en la síntesis de ACTH y aldosterona, pero esto se puede prevenir mediante la administración concomitante de la dexametasona. La abiraterona es un profármaco esteroideo activo por vía oral, y está aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata refractario.

Mifepristona (RU-486)

La búsqueda de un antagonista del receptor de glucocorticoides finalmente tuvo éxito a principios de la década de 1980 con el desarrollo del 19-norsteroide sustituido con 11β-aminofenilo llamado RU-486, más tarde denominado mifepristona. A diferencia de los inhibidores de enzimas discutidos con anterioridad, la mifepristona es un antagonista farmacológico en el receptor de esteroides. Este compuesto tiene una fuerte actividad antiprogestina, e inicialmente se propuso como un agente anticonceptivo-contragestivo. Las dosis altas de la mifepristona ejercen actividad antiglucocorticoide al bloquear el receptor de glucocorticoides, ya que la mifepristona se une a ella con alta afinidad, causando 1) cierta estabilización del complejo receptor hsp-glucocorticoide, e inhibición de la disociación del receptor de glucocorticoides RU-486-ligado de las proteínas chaperonas hsp, y 2) alteración de la interacción del receptor de glucocorticoides con los correguladores, favoreciendo la formación de un complejo transcripcionalmente inactivo en el núcleo celular. El resultado es la inhibición de la activación del receptor de glucocorticoides.

La semivida de la mifepristona es de 20 horas. Ésta es más larga que el de muchos agonistas de glucocorticoides naturales y sintéticos (la dexametasona tiene una semivida de 4-5 horas). Menos de 1% de la dosis diaria se excreta en la orina, lo que sugiere un papel menor de los riñones en la eliminación del compuesto. La semivida plasmática prolongada de la mifepristona es el resultado de una unión extensa y fuerte a proteínas plasmáticas. Menos de 5% del compuesto se encuentra en forma libre cuando el plasma se analiza mediante diálisis de equilibrio. La mifepristona se puede unir a la albúmina y la glicoproteína α_1-ácido, pero no tiene afinidad por la globulina fijadora de corticosteroides.

En humanos, la mifepristona causa resistencia generalizada a los glucocorticoides. Suministrada por vía oral a varios pacientes con síndrome de Cushing debido a la producción de ACTH ectópica o carcinoma suprarrenal, fue capaz de revertir el fenotipo cushingoide, eliminar la intolerancia a carbohidratos, normalizar la presión arterial, corregir la supresión gonadal y hormonal, y mejorar las secuelas psicológicas de hipercortisolismo en estos pacientes. En la actualidad, este uso de la mifepristona sólo se puede recomendar a pacientes inoperables con secreción de ACTH ectópica, o carcinoma suprarrenal, que no han respondido a otras manipulaciones terapéuticas. Su farmacología y uso en mujeres como antagonista de la progesterona se analizan en el capítulo 40.

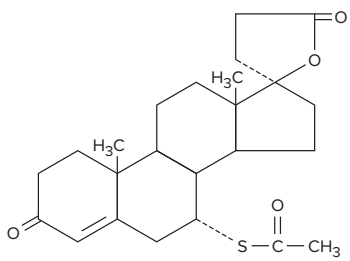
Mitotano

El mitotano (figura 39-5), un medicamento relacionado a la clase de insecticidas DDT, tiene una acción citotóxica no selectiva en la corteza suprarrenal en perros, y en menor medida en humanos. Este medicamento se administra por vía oral en dosis divididas de hasta 12 g al día. Alrededor de un tercio de los pacientes con carcinoma suprarrenal muestran una reducción en la masa tumoral. En 80% de los pacientes los efectos tóxicos son bastante graves como para requerir una reducción de la dosis. Éstos incluyen diarrea, náuseas, vómitos, depresión, somnolencia y erupciones cutáneas. El medicamento ha sido retirado del mercado en Estados Unidos, pero está disponible en una base compasiva.

ANTAGONISTAS MINERALOCORTICOIDES

Además de los agentes que interfieren con la síntesis de aldosterona (véase arriba), existen esteroides que compiten con la aldosterona por su receptor, y disminuyen su efecto de manera periférica. La progesterona es levemente activa a este respecto.

La **espironolactona** es una 7α-acetiltiospirolactona. Su inicio de acción es lento y los efectos duran de 2 a 3 días tras suspender el medicamento. Se utiliza en el tratamiento del aldosteronismo primario en dosis de 50-100 mg/d. Este agente revierte muchas de las manifestaciones del aldosteronismo. Ha sido útil para establecer el diagnóstico en algunos pacientes, y para mejorar los signos y síntomas cuando se retrasa la extirpación quirúrgica de un adenoma. Cuando se usan como diagnóstico para la detección del aldosteronismo en pacientes hipopotasémicos con hipertensión, las dosis de 400-500 mg/d durante 4-8 días —con una ingesta adecuada de sodio y potasio— restablecen los niveles de potasio a, o cerca de, la normalidad. La espironolactona también es útil para preparar a estos pacientes para la cirugía. La dosificación de 300-400 mg/d durante 2 semanas se usa para este propósito, y puede reducir la incidencia de arritmias cardiacas.



Espironolactona

La espironolactona es también un antagonista de los andrógenos y, como tal, a veces se utiliza en el tratamiento del hirsutismo y el acné en las mujeres. Las dosis de 50-200 mg/d causan una reducción en la densidad del vello facial, su diámetro y su velocidad de crecimiento, en pacientes con hirsutismo idiopático o hirsutismo secundario al exceso de andrógenos. El efecto por lo general se puede ver en 2 meses, y se vuelve máximo en alrededor de 6.

La espironolactona como diurético se discute en el capítulo 15. El medicamento tiene beneficios en la insuficiencia cardiaca, mayores que los previstos sólo por sus efectos diuréticos (véase capítulo 13). Los efectos adversos informados para la espironolactona incluyen hiperpotasemia, arritmia cardiaca, anomalías menstruales, ginecomastia, sedación, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales y erupciones cutáneas.

La eplerenona, otro antagonista de la aldosterona, está aprobada para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca (véanse capítulos 11, 13 y 15). Al igual que la espironolactona, también se ha encontrado que la eplerenona reduce la mortalidad en la insuficiencia cardiaca. Este antagonista del receptor de la aldosterona es algo más selectivo que la espironolactona, y no tiene efectos reportados sobre los receptores de andrógenos. La dosis estándar en la hipertensión es 50-100 mg/d. La toxicidad más común es la hiperpotasemia, pero esta generalmente es leve.

La drospirenona, una progestina, es un anticonceptivo oral (véase capítulo 40) y también antagoniza los efectos de la aldosterona.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
GLUCOCORTICOIDES PARA USO ORAL Y PARENTERAL*	
Acetato de hidrocortisona	Genérico
Acetato de metilprednisolona	Genérico, Depo-Medrol
Betametasona	Celestone
Betametasona sodio fosfato	Genérico, Celestone Fosfato
Budesonida	Genérico, Entocort EC
Cortisona	Genérico
Dexametasona	Genérico, Decadron
Dexametasona sodio fosfato	Genérico
Hidrocortisona (cortisol)	Genérico, Cortef
Hidrocortisona sodio fosfato	Hydrocortone
Hidrocortisona sodio succinato	Genérico, Solu-Cortef, otros
Metilprednisolona	Genérico, Medrol
Metilprednisolona sodio succinato	Genérico, Solu-Medrol, otros
Prednisolona	Genérico, Prelone, otros
Prednisolona acetato	Genérico, Flo-Pred
Prednisolona sodio fosfato	Genérico, Hydeltrasol
Prednisona	Genérico, Deltasone, Prednicot
Triamcinolona acetónido	Genérico, Kenalog, Azmacort
Triamcinolona hexacetónido	Aristospan
MINERALOCORTICOIDES	
Acetato de fludrocortisona	Genérico, Florinef Acetato, Cortineff Acetato
INHIBIDORES ESTEROIDES SUPRARRENALES	
Abiraterona	Zytiga
Etomidato	Amidate
Ketoconazol	Genérico, Nizoral
Mifepristona	Mifeprex, Korlym
Mitotane	Lysodren

* Glucocorticoides para uso respiratorio: véase capítulo 20. Glucocorticoides para uso dermatológico: véase capítulo 61. Glucocorticoides para uso gastrointestinal: véase capítulo 62.

REFERENCIAS

Alesci S, *et al*. Glucocorticoid-induced osteoporosis: From basic mechanisms to clinical aspects. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:1.

Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP, *et al*. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996;17:245.

Charmandari E, *et al*. Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. *PLoS One* 2011;6:e25612.

Charmandari E, Kino T. Chrousos syndrome: A seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signaling changes. *Eur J Clin Invest* 2010;40:932.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP, *et al*. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152.

Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP, *et al*. Neuroendocrinology of stress. *Ann Rev Physiol* 2005;67:259.

Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:374.

Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell: Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. En: Glucocorticoids and mood: Clinical manifestations, risk factors, and molecular mechanisms. *Proc NY Acad Sci* 2009;1179:153.

Cutolo M, Chrousos GP, Pincus T, *et al*. Special issue on glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:3.

Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, TH1/TH2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:359.

Elenkov IJ, *et al*. Cytokine dysregulation, inflammation, and wellbeing. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:255.

Franchimont D, *et al*. Glucocorticoids and inflammation revisited: The state of the art. *Neuroimmunomodulation* 2002–2003;10:247.

Graber AL, *et al*. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:11.

Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP, *et al*. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev* 2003;24:523.

Kalantaridou S, Chrousos GP. Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2481.

Kino T, Charmandari E, Chrousos G (eds.). Glucocorticoid action: Basic and clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 2004;1024.

Kino T, *et al*. The GTP-binding (G) protein β interacts with the activated glucocorticoid receptor and suppresses its transcriptional activity in the nucleus. *J Cell Biol* 2005;20:885.

Koch CA, Chrousos GP (eds.). Endocrine hypertension: Underlying mechanisms and therapy. En: *Contemporary Endocrinology*, vol XIII. Springer; 2013.

Koch CA, Pacak K, Chrousos GP, *et al*. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5367.

Mao J, Regelson W, Kalimi M, *et al*. Molecular mechanism of RU 486 action: A review. *Mol Cellular Biochem* 1992;109:1.

Marik PE, *et al*. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical illness: Recommendations of an international task force. *Crit Care Med* 2008;36:1937.

Markou A, *et al*. Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2857.

Meduri GU, *et al*. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: Rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 2009;136: 1631.

Meduri GU, *et al*. Steroid treatment in ARDS: A critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intens Care Med* 2008;34: 61.

Merke DP, *et al*. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002;136:320.

Nader N, Chrousos GP, Kino T, *et al*. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:277.

Papanastasiou L, *et al*. Primary aldosteronism in hypertensive patients: Clinical implications and target therapy. *Eur J Clin Invest*. 2014;44: 697.

Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP, *et al*. Assessment of metabolic profile in a clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:589.

Preda VA, *et al*. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: A review. *Eur J Endocrinol* 2012;167:137.

Tsigos C, Chrousos GP. Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Annu Rev Med* 1996;47:443.

Whitaker MJ, *et al*. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2014;80:554.

Zannas AS, Chrousos GP. Glucocorticoid signaling drives epigenetic and transcription factors to induce key regulators of human parturition. *Sci Signal* 2015;8:fs19.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El paciente debe recibir la hidrocortisona oral de reemplazo a razón de 10 mg/m^2 por día y la fludrocortisona a 75 mcg/d. Se le debe dar un brazalete MedicAlert, e instrucciones para un tratamiento intensivo con dosis de glucocorticoides dos veces mayor que la estándar para el estrés menor, durante 24 horas, y 10 veces el reemplazo de la hidrocortisona para un estrés mayor durante 48 horas.

CAPÍTULO

40 Las hormonas gonadales y los inhibidores

George P. Chrousos, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 25 años con menarquia a los 13 años y periodos menstruales hasta hace aproximadamente 1 año se queja de sofocos, sequedad vaginal y de la piel, debilidad, trastornos de sueño y periodos menstruales escasos y poco frecuentes de un año de duración. Visita a su ginecólogo, quien obtiene niveles plasmáticos de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, ambos niveles moderadamente elevados. Se le diagnostica insuficiencia ovárica prematura y se recomienda la terapia de reemplazo de estrógenos y progesterona. Una absorciometría de energía dual (DEXA, *dual-energy absorptiometry scan*) revela una puntuación t de densidad ósea <2.5 SD, es decir, osteoporosis franca. ¿Cómo deberían reemplazarse las hormonas ováricas que le faltan? ¿Qué medidas adicionales debe tomar para su osteoporosis mientras recibe tratamiento?

EL OVARIO (ESTRÓGENOS, PROGESTÁGENOS, OTRAS HORMONAS OVÁRICAS, ANTICONCEPTIVOS ORALES, INHIBIDORES Y ANTAGONISTAS, Y AGENTES INDUCTORES DE LA OVULACIÓN)

El ovario tiene importantes funciones gametogénicas que se integran con su actividad hormonal. En la mujer, la gónada es relativamente inactiva durante la niñez, el periodo de rápido crecimiento y maduración. En la pubertad, el ovario comienza en un periodo de 30 a 40 años de función cíclica llamada **ciclo menstrual** debido a los episodios regulares de sangrado que son su manifestación más obvia. Luego no responde a las gonadotropinas secretadas por la hipófisis anterior, y el cese del sangrado cíclico que se produce se llama **menopausia**.

Se piensa que el mecanismo responsable del inicio de la función ovárica en el momento de la pubertad es de origen neural, porque la gónada inmadura puede ser estimulada por las gonadotropinas ya presentes en la hipófisis y porque la misma responde a la hormona exógena **hipotalámica liberadora de gonadotropina** (**GnRH**, *gonadotropin-releasing hormone*). A pesar de la extensa investigación en el campo, el mecanismo de iniciación de la pubertad sigue siendo un enigma. La secreción de gonadotropina hipofisiaria pulsátil bajo la guía de GnRH definitivamente constituye una condición *sine qua non* para el inicio de la pubertad. Sin embargo, la secreción de GnRH en el hipotálamo humano está regulada por la kisspeptina y su receptor, así como por las señales permisivas u opuestas mediadas por la neuroquinina B y la dinorfina que actúan sobre sus respectivos receptores. Estos tres reguladores supra-GnRH componen el **sistema de neuronas kisspeptina**, **neuroquinina B** y **dinorfina** (**KNDy**, **kisspeptin**, *neurokinin B, and dynorphin*), un componente clave en el inicio y progresión de la pubertad. Recientemente, la proteína de dedo anular makorin 3 (MKRN3, *makorin 3*) también estuvo implicada en el inicio de la pubertad al contribuir a la regulación del sistema KNDy. Sin embargo, las señales inhibitorias (ácido gamma-amino butírico, neuropéptido Y y péptido relacionado con RFamida-3) y estimulante (glutamato) que actúan corriente arriba de KNDy cuestionan el papel principal de MKRN3 como el guardián de la pubertad. Recientemente, los mecanismos epigenéticos que implican la desrepresión de los genes, como el de la kisspeptina, han sido implicados en el inicio de la pubertad. En última instancia, la retirada de un efecto inhibitorio relacionado con la niñez sobre las neuronas del núcleo arqueado hipotalámico permite a estas neuronas producir GnRH en pulsos con la amplitud apropiada, que estimulan la liberación de la **hormona foliculoestimulante** (**FSH**, *follicle-stimulating hormone*) y la **hormona luteinizante** (**LH,** *luteinizing hormone*) (véase capítulo 37). Al principio, pequeñas cantidades de las últimas dos hormonas se liberan durante la noche, y las cantidades limitadas de estrógeno ovárico secretadas en respuesta comienzan a causar el desarrollo de las mamas. Posteriormente, la FSH y la LH se secretan durante el día y la noche, causando la secreción de mayores cantidades de estrógeno y provocando una mayor expansión mamaria, alteraciones en la distribución de la grasa y un crecimiento acelerado que culmina en el cierre de la epífisis en los huesos largos. El cambio de la función ovárica en la pubertad se llama **gonadarquia**. Aproximadamente un año después de la misma, se produce suficiente estrógeno para inducir cambios endometriales y sangramientos periódicos (**menarquia**). Después de los primeros ciclos irregulares, que pueden ser anovulatorios, se establece la función cíclica normal.

ACRÓNIMOS

CBG	globulina de unión a corticosteroides (transcortina)
DHEA	dehidroepiandrosterona
DHEAS	sulfato de dehidroepiandrosterona
ERE	elemento de respuesta al estrógeno
FSH	hormona estimuladora folicular
GnRH	hormona liberadora de gonadotropina
HDL	lipoproteína de alta densidad
HRT	terapia de reemplazo hormonal (también llamada HT)
LDL	lipoproteínas de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
PRE	elemento de respuesta de progesterona
SERM	modulador selectivo del receptor de estrógeno
SHBG	globulina fijadora de hormonas sexuales
TBG	globulina fijadora de tiroxina

Al comienzo de cada ciclo, una cantidad variable de folículos (folículos vesiculares), que contienen cada uno un óvulo, comienza a aumentar en respuesta a la FSH. Después de 5 o 6 días, un folículo, llamado folículo dominante, comienza a desarrollarse de manera más rápida. La teca externa y las células de la granulosa interna de este folículo se multiplican y, bajo la influencia de LH, sintetizan y liberan estrógenos a un ritmo creciente. Los estrógenos parecen inhibir la liberación de FSH y pueden conducir a la regresión de los folículos más pequeños y menos maduros. El folículo ovárico dominante maduro consiste en un óvulo rodeado por un antro lleno de líquido revestido por células de la granulosa y la teca. La secreción de estrógenos alcanza un pico justo antes del ciclo medio y las células de la granulosa comienzan a secretar progesterona. Estos cambios estimulan el breve aumento en la liberación de LH y FSH que precede y causa la ovulación. Cuando el folículo se rompe, el óvulo se libera en la cavidad abdominal cerca de la abertura de la trompa uterina o de Falopio. Después de los eventos anteriores, la cavidad del folículo roto se llena de sangre (cuerpo hemorrágico), y la teca luteinizada y las células de la granulosa proliferan y reemplazan la sangre para formar el cuerpo lúteo. Las células de esta estructura producen estrógenos y progesterona por el resto del ciclo, o más si ocurre un embarazo.

Si no ocurre gestación, el cuerpo lúteo comienza a degenerar y cesa la producción de hormonas, convirtiéndose finalmente en un cuerpo albicans. El endometrio, que proliferó durante la fase folicular y desarrolló su función glandular durante la fase lútea, se elimina en el proceso de la menstruación. Estos eventos se resumen en la figura 40-1

El ovario por lo regular cesa su función gametogénica y endocrina con el tiempo. Este cambio se acompaña de un cese en el sangrado uterino (menopausia) y se produce a una edad promedio de 52 años en Estados Unidos. Aunque el ovario deja de secretar estrógeno, en muchas mujeres persisten niveles significativos de estrógenos como resultado de la conversión de esteroides suprarrenales y ováricos como la androstenediona a la estrona y el estradiol en el tejido adiposo y probablemente en otros tejidos no endocrinos.

A. Alteraciones en la función ovárica

Las alteraciones de la función cíclica son comunes incluso durante los años pico de reproducción. Una minoría de estos resultados son procesos inflamatorios o neoplásicos que influyen en las funciones del útero, los ovarios o la hipófisis. Muchas de las alteraciones menores que conducen a periodos de amenorrea o ciclos anovulatorios son autolimitadas. A menudo se asocian con estrés emocional o físico y reflejan alteraciones temporales en los centros de estrés en el cerebro que controlan la secreción de GnRH. Los ciclos anovulatorios también se asocian con trastornos alimentarios (bulimia, anorexia nerviosa) y con ejercicio severo, como correr a distancia y nadar. Entre las causas orgánicas más comunes de las alteraciones ovulatorias persistentes se encuentran los prolactinomas hipofisarios y los síndromes y los tumores caracterizados por la producción excesiva de andrógenos ováricos o suprarrenales. La función ovárica normal puede ser modificada por los andrógenos producidos por la corteza suprarrenal o los tumores que surgen de ella. El ovario también da lugar a neoplasias productoras de andrógenos, como los arrenoblastomas, así como a tumores de células de la granulosa productora de estrógenos.

LOS ESTRÓGENOS

La actividad estrogénica es compartida por una gran cantidad de sustancias químicas. Además de la variedad de estrógenos esteroideos derivados de fuentes animales, se han sintetizado numerosos

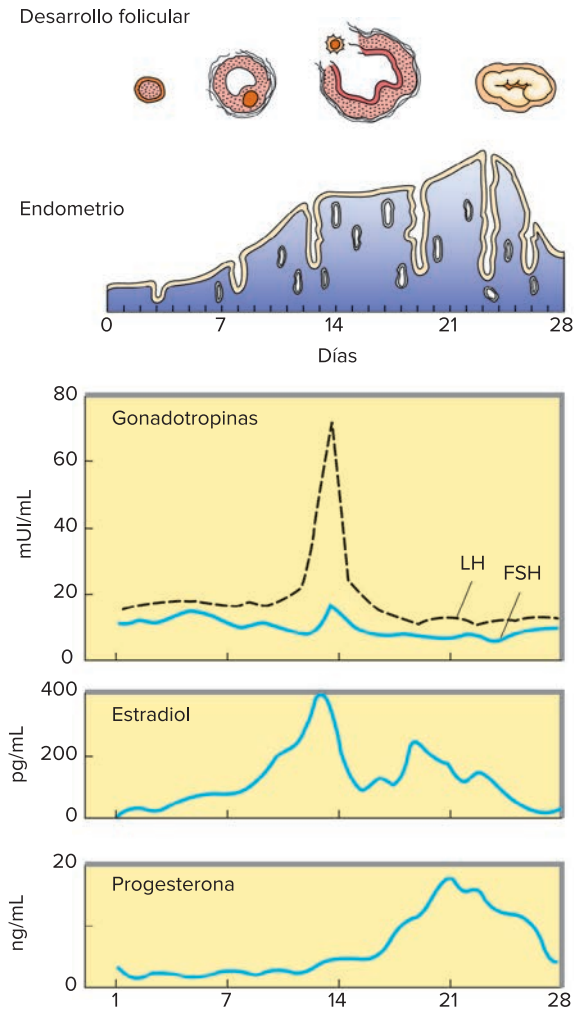


FIGURA 40-1 El ciclo menstrual, que muestra los niveles plasmáticos de hormonas hipofisarias y ováricas y el cambio histológico.

estrógenos no esteroideos. Muchos fenoles son estrogénicos y la actividad estrogénica se ha identificado en diversas formas de vida, incluidas las que se encuentran en los sedimentos oceánicos. Compuestos miméticos de estrógenos (flavonoides) se encuentran en muchas plantas, incluida la palma enana americana, la soja y otros alimentos. Una dieta rica en estos productos vegetales puede causar efectos estrogénicos leves. Además, algunos compuestos usados en la fabricación de plásticos (bisfenoles, alquilfenoles, ftalatofenoles) son estrogénicos. Se ha propuesto que estos agentes se asocian con una mayor incidencia de cáncer de mama tanto en mujeres como en hombres en el mundo industrializado.

Estrógenos naturales

Los principales estrógenos producidos por las mujeres son **estradiol** (estradiol-17β, E_2), **estrona** (E_1) y **estriol** (E_3) (figura 40-2). El estradiol es el principal producto secretor del ovario. Aunque se produce algo de estrona en el ovario, la mayoría de la estrona y el estriol se forman en el hígado a partir del estradiol o en los tejidos periféricos de la androstenediona y otros andrógenos (véase figura 39-1). Como se señaló con anterioridad, durante la primera parte del ciclo menstrual los estrógenos se producen en el folículo ovárico por las células de la teca y la granulosa. Después de la ovulación, los estrógenos y la progesterona son sintetizados por la granulosa luteinizada y las células de teca del cuerpo lúteo, y las vías de biosíntesis son ligeramente diferentes.

Durante el embarazo, una gran cantidad de estrógeno se sintetiza por la unidad fetoplacentaria, que consiste en la zona suprarrenal fetal, secretora de precursor de andrógenos y la placenta, que lo aromatiza en estrógeno. El estriol sintetizado por la unidad fetoplacentaria se libera en la circulación materna y se excreta en la orina. El análisis repetido de la excreción urinaria del estriol en la madre se ha utilizado en la evaluación del bienestar fetal.

Una de las fuentes naturales más prolíficas de sustancias estrogénicas es el caballo semental, que libera más de estas hormonas que la yegua gestante o la mujer embarazada. Los estrógenos equinos —equilenina y equilina— y sus congéneres están insaturados tanto en el anillo B como en el anillo A y se excretan en grandes cantidades en la orina, de donde pueden recuperarse y utilizarse con fines medicinales.

En mujeres normales, el estradiol se produce a una velocidad que varía durante el ciclo menstrual, lo que da como resultado niveles plasmáticos tan bajos como 50 pg/mL en la fase folicular temprana hasta 350-850 pg/mL en el momento del pico preovulatorio (figura 40-1).

Estrógenos sintéticos

Una variedad de alteraciones químicas se han aplicado a los estrógenos naturales. El efecto más importante de estas alteraciones ha sido aumentar su eficacia oral. Algunas estructuras se muestran en la figura 40-3. Aquellos con uso terapéutico se enumeran en el cuadro 40-1.

Además de los estrógenos esteroideos, se han sintetizado y utilizado clínicamente una variedad de compuestos no esteroideos con actividad estrogénica. Éstos incluyen el dienestrol, el dietiles-

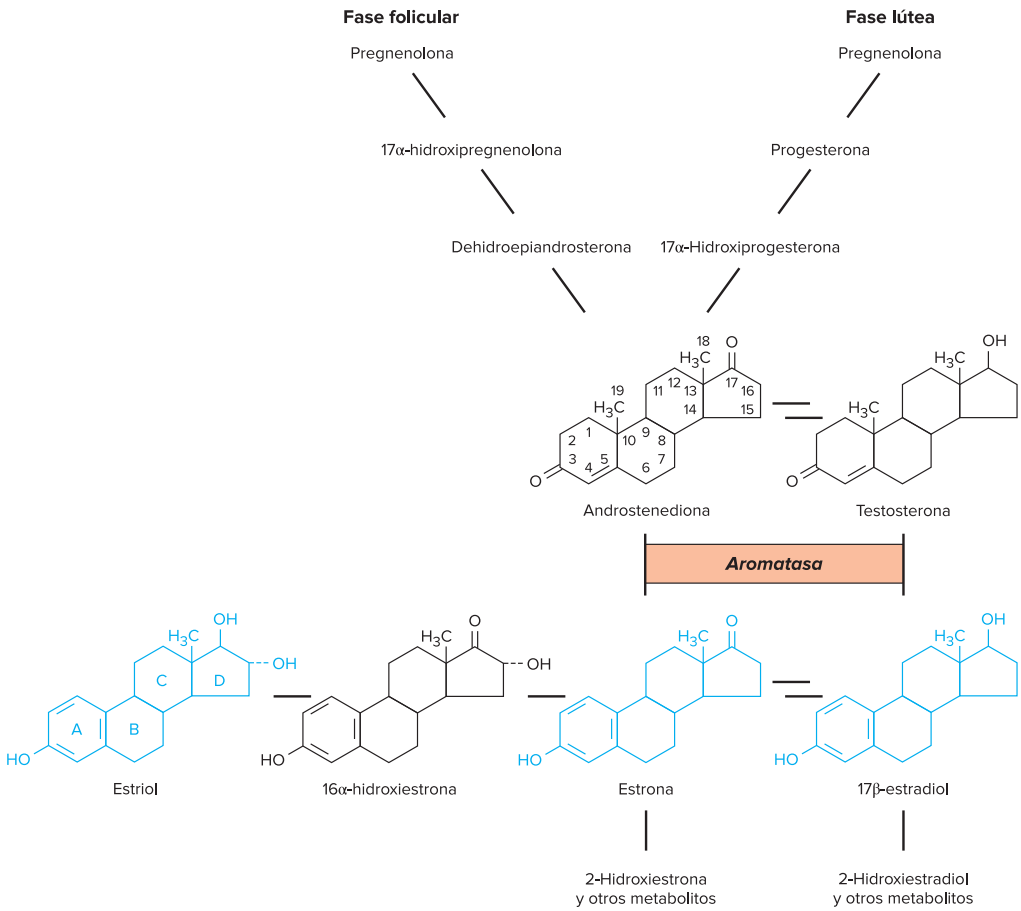


FIGURA 40-2 Biosíntesis y metabolismo de estrógenos y testosterona.

tilbestrol, el benzestrol, el hexestrol, el metestrol, el metalenestril y el clorotrianiseno.

Farmacocinética

Cuando se libera en la circulación, el estradiol se une fuertemente a una globulina α_2 (globulina fijadora de hormonas sexuales [SHBG, *sex hormone-binding globulin*]) y con una menor afinidad por la albúmina. El estrógeno fijado no está disponible para la difusión en las células, y es la fracción libre que resulta fisiológicamente activa. El estradiol se convierte por el hígado y otros tejidos en estrona y estriol (figura 40-2) y sus derivados 2-hidroxilados y metabolitos conjugados (que son demasiado insolubles en los lípidos para atravesar con facilidad la membrana celular) y se excretan en la bilis. La estrona y el estriol tienen baja afinidad por el receptor de estrógeno. Sin embargo, los conjugados alcanzan hidrolizarse en el intestino a compuestos activos y reabsorbibles. Los estrógenos también se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna de las madres lactantes.

Debido a que cantidades significativas de estrógenos y sus metabolitos activos se excretan en la bilis y se reabsorben del intestino, la circulación enterohepática resultante asegura que los estrógenos administrados por vía oral tendrán una alta proporción de efectos hepáticos a periféricos. Como se señala a continuación, se cree que los efectos hepáticos son responsables de algunas acciones indeseables, como aumento de la síntesis de factores de la coagulación y el sustrato de renina en plasma. Los efectos hepáticos del estrógeno se logran minimizar mediante rutas que eviten la exposición hepática de primer paso, es decir, vaginal, transdérmica o mediante inyección.

Efectos fisiológicos

A. Mecanismo

Los estrógenos en la sangre y el líquido intersticial se unen a SHBG, desde donde se disocian para atravesar la membrana celular, ingresan al núcleo y se unen a su receptor. Dos genes codifican dos isoformas de receptores de estrógenos, α y β, que son miembros de la superfamilia de esteroides, esteroles, ácido retinoico y receptores tiroideos. A diferencia de los receptores de glucocorticoides, los receptores de estrógeno se encuentran predominantemente en el núcleo, donde están obligados a calentar las proteínas de choque que los estabilizan (véase figura 39-4).

La unión de la hormona a su receptor altera la conformación del receptor y lo libera de las proteínas estabilizadoras (predominantemente Hsp90). El complejo receptor-hormona forman dímeros (generalmente ERα-ERα, ERβ-ERβ o ERα-ERβ) que se unen a una secuencia específica de nucleótidos, llamados **elementos de respuesta de estrógenos** (**EREs**, *estrogen response elements*), en las regiones reguladoras de varios genes y regulan su transcripción. El ERE se compone de dos medios sitios organizados como un palíndromo separados por un pequeño grupo de nucleótidos llamado espaciador. La interacción de un dímero receptor con el ERE también involucra una cantidad de proteínas nucleares, los correguladores, así como

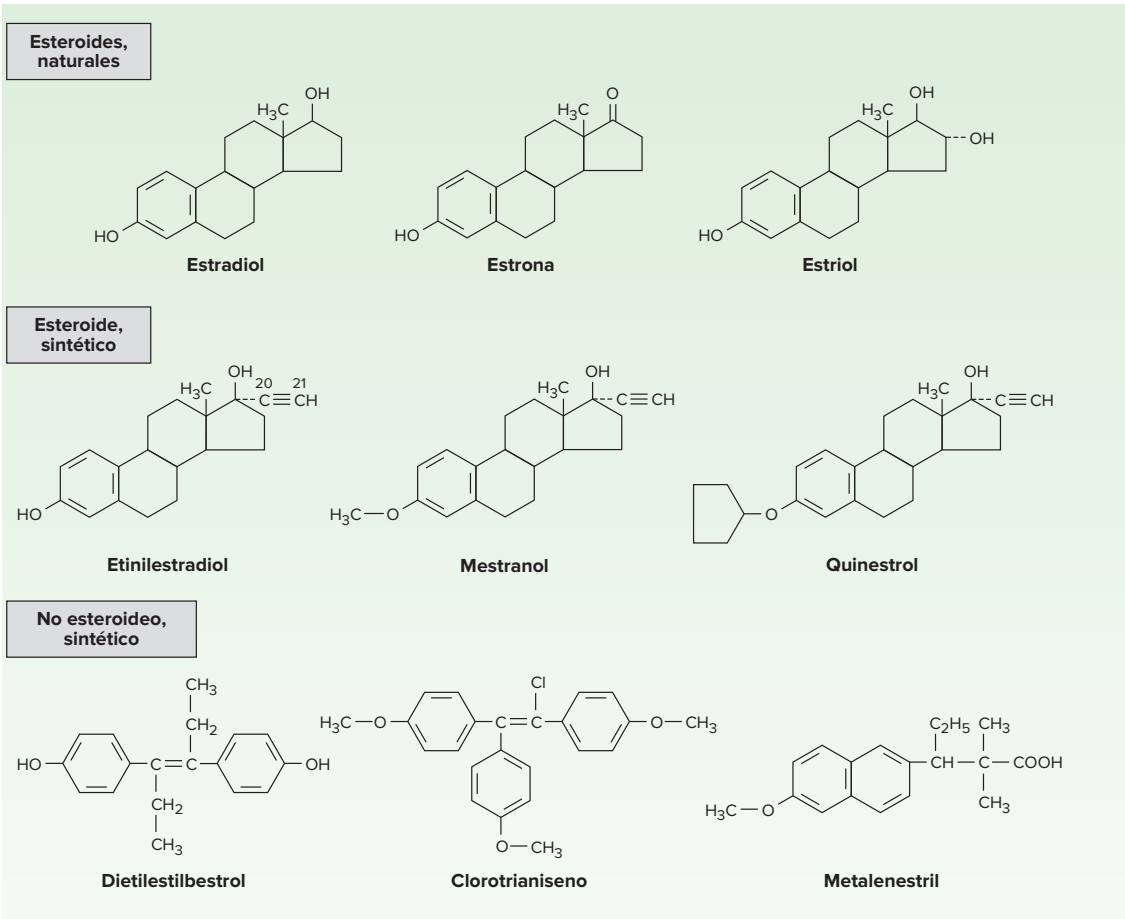


FIGURA 40-3 Compuestos con actividad estrogénica.

CUADRO 40-1 Estrógenos comúnmente usados

Preparación	Dosis promedio de reemplazo
Etinilestradiol	0.005-0.02 mg/d
Estradiol micronizado	1-2 mg/d
Cipionato de estradiol	2-5 mg cada 3-4 semanas
Valerato de estradiol	2-20 mg/semana
Estropipato	1.25-2.5 mg/d
Sustancias estrogénicas conjugadas, esterificadas o mixtas:	
Oral	0.3-1.25 mg/d
Inyectable	0.2-2 mg/d
Transdérmico	Parche
Quinestrol	0.1-0.2 mg/semana
Chlorotrianiseno	12-25 mg/d
Metalenestril	3-9 mg/d

componentes de la maquinaria de transcripción. Las interacciones complejas con varios correguladores parecen ser responsables de algunos de los efectos específicos del tejido que rigen las acciones de los **moduladores selectivos del receptor de estrógenos** (**SERMs**, *selective estrogen receptor modulators,* véase a continuación). El receptor también puede unirse a otros factores de transcripción para influir en los efectos de estos factores en sus genes receptivos. Curiosamente, aunque ERβ tiene sus propias acciones separadas de ERα, también actúa como un inhibidor negativo dominante de ERα. Por tanto, aunque ERα tiene muchas propiedades promotoras del crecimiento, ERβ tiene efectos contra el crecimiento. Muchos fitoestrógenos actúan a través de las células protectoras ERβ de los efectos pro-crecimiento de ERα.

Las concentraciones relativas y los tipos de receptores, correguladores de receptores y factores de transcripción confieren la especificidad celular de las acciones de la hormona. Los efectos genómicos de los estrógenos se deben principalmente a las proteínas sintetizadas por la traducción del RNA transcrito a partir de un gen receptivo. Algunos de los efectos de los estrógenos son indirectos, mediados por las acciones autocrinas y paracrinas de los autacoides, como los factores de crecimiento, los lípidos, los glucolípidos y las citocinas producidos por las células blanco en respuesta al estrógeno.

Los efectos rápidos inducidos por los estrógenos, como la captación de Ca^{2+} de las células granulosas y el aumento del flujo sanguíneo uterino, no requieren activación génica. Éstos parecen estar mediados por efectos no genómicos del clásico complejo estrógeno receptor-estrógeno, lo que influye en varias vías de señalización intracelular.

En la actualidad, se ha demostrado que todos los receptores de esteroides, excepto los receptores de mineralocorticoides, tienen motivos de palmitoilación que permiten la adición enzimática de palmitato y una mayor localización de los receptores en las proximidades de las membranas plasmáticas. Dichos receptores están disponibles para interacciones directas con, y efectos sobre, diversas proteínas citoplásmicas o asociadas a la membrana sin la necesidad de entrar en el núcleo e inducir acciones transcripcionales.

B. Maduración femenina

Los estrógenos son necesarios para la maduración sexual normal y el crecimiento de la hembra. Estimulan el desarrollo de la vagina, el útero y las trompas uterinas, así como las características sexuales secundarias. Estimulan el desarrollo del estroma y el crecimiento ductal en la mama y son responsables de la fase de crecimiento acelerado y el cierre de las epífisis de los huesos largos que se producen en la pubertad. Contribuyen al crecimiento del vello púbico y axilar y alteran la distribución de la grasa corporal para producir contornos corporales femeninos típicos. Cantidades más grandes también estimulan el desarrollo de pigmentación en la piel, más prominente en la región de los pezones y las areolas y en la región genital.

C. Efectos endometriales

Además de sus efectos de crecimiento en el músculo uterino, el estrógeno desempeña un papel importante en el desarrollo del revestimiento endometrial. Cuando la producción de estrógenos se coordina adecuadamente con la producción de progesterona durante el ciclo menstrual humano normal, se producen hemorragias periódicas y desprendimiento del revestimiento endometrial. La exposición continua a los estrógenos durante periodos prolongados, conduce a la hiperplasia del endometrio que por lo general se asocia con patrones de sangramiento anormales.

D. Efectos metabólicos y cardiovasculares

Los estrógenos tienen varios efectos metabólicos y cardiovasculares importantes. Parecen ser en parte responsables del mantenimiento de la estructura y funciones normales de la piel y los vasos sanguíneos en las mujeres. Los estrógenos también disminuyen la tasa de reabsorción ósea promoviendo la apoptosis de los osteoclastos y antagonizando los efectos osteoclastogénicos y pro osteoclásticos de la hormona paratiroidea y la interleucina 6. Los estrógenos también estimulan la producción de leptina en el tejido adiposo y en parte son responsables de los niveles más altos de esta hormona en mujeres que en los hombres.

Además de estimular la síntesis de enzimas y factores de crecimiento que conducen al crecimiento y la diferenciación del útero y las mamas, los estrógenos alteran la producción y la actividad de muchas otras proteínas en el cuerpo. Las alteraciones metabólicas en el hígado son especialmente importantes, de modo que existe un mayor nivel circulante de proteínas como la transcortina (globulina de unión a corticosteroides [CBG, *corticosteroid-binding globulin*]), globulina de unión a tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*), SHBG, transferrina, sustrato de renina y fibrinógeno. Esto conduce a un aumento de los niveles circulantes de tiroxina, estrógeno, testosterona, hierro, cobre y otras sustancias.

Las alteraciones en la composición de los lípidos plasmáticos causadas por los estrógenos se caracterizan por un aumento en las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*), una ligera reducción en las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) y una disminución en los niveles plasmáticos de colesterol total. Los niveles de triglicéridos en el plasma aumentan. Los estrógenos disminuyen la oxidación hepática del lípido del tejido adiposo a las cetonas e incrementan la síntesis de triglicéridos.

E. Efectos sobre la coagulación de la sangre

Los estrógenos incrementan la coagulabilidad de la sangre. Se han informado muchos cambios en los factores que influyen en la coagulación, incluidos el aumento de los niveles circulantes de los factores II, VII, IX y X, y la disminución de la antitrombina III, en parte como resultado de los efectos hepáticos mencionados anteriormente. También se han encontrado niveles aumentados de plasminógeno y disminución de la adhesividad de las plaquetas (véase "Contracepción hormonal", más adelante).

F. Otros efectos

Los estrógenos inducen la síntesis de los receptores de progesterona. Son responsables del comportamiento del celo en los animales y consiguen influir en el comportamiento y la libido en los humanos. La administración de estrógenos estimula los componentes centrales del sistema de estrés, incluida la producción de hormona liberadora de corticotropina y la actividad del sistema simpático, y promueve una sensación de bienestar cuando se administra a mujeres con deficiencia de estrógeno. También facilitan la pérdida de líquido intravascular en el espacio extracelular, produciendo edema. La disminución resultante en el volumen de plasma causa una retención compensatoria de sodio y agua por el riñón. Los estrógenos también modulan el control del sistema nervioso simpático de la función del músculo liso.

Usos clínicos*

A. Hipogonadismo primario

Los estrógenos se han utilizado ampliamente para la terapia de reemplazo en pacientes con deficiencia de estrógenos. La deficiencia de estrógenos puede deberse a una falla primaria del desarrollo de los ovarios, la menopausia prematura, la castración o la menopausia.

El tratamiento del hipogonadismo primario por lo general se inicia entre los 11 y 13 años de edad para estimular el desarrollo de características sexuales secundarias y las menstruaciones, estimular el crecimiento óptimo, prevenir la osteoporosis y evitar las consecuencias psicológicas del retraso de la pubertad y la deficiencia de estrógenos. El tratamiento intenta imitar la fisiología de la pubertad. Se inicia con pequeñas dosis de estrógeno (0.3 mg de estrógenos conjugados o 5-10 mcg de etinilestradiol) los días 1-21 cada mes y se aumenta lentamente a dosis para adultos y luego se mantiene hasta la edad de la menopausia (aproximadamente 51 años de edad). Se agrega un progestágeno después de la primera hemorragia uterina. Cuando se completa el crecimiento, la terapia crónica consiste principalmente en la administración de dosis para adultos de estrógenos y progestágenos, como se describe a continuación.

B. Terapia hormonal posmenopáusica

Además de los signos y síntomas que siguen de cerca al cese de la función ovárica normal, como la pérdida de periodos menstruales, síntomas vasomotores, alteraciones del sueño y atrofia genital, existen cambios más duraderos que influyen en la salud y el bienestar de las mujeres posmenopáusicas. Éstos incluyen una aceleración de la pérdida ósea, que en las mujeres susceptibles puede provocar fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca; y cambios en los lípidos, que pueden contribuir a la aceleración de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica observada en mujeres posmenopáusicas. Los efectos de los estrógenos en el hueso se han estudiado ampliamente, y los efectos de la retirada de las hormonas se han caracterizado bien. Sin embargo, el papel de los estrógenos y los progestágenos en la causa y la prevención de las enfermedades cardiovasculares, que es responsable de 350 000 muertes por año, y el cáncer de mama, que causa 35 000 muertes por año, no se comprende tan bien.

Cuando la función ovulatoria normal cesa y los niveles de estrógeno disminuyen después de la menopausia, la ooforectomía o la insuficiencia ovárica prematura, hay un aumento acelerado en las concentraciones plasmáticas de colesterol y LDL, mientras que los receptores de LDL disminuyen. El HDL no se ve muy afectado, y los niveles siguen siendo más altos que en los hombres. Los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad y de triglicéridos también son relativamente poco afectados. Dado que los trastornos cardiovasculares representan la mayoría de las muertes en este grupo de edad, el riesgo de estos trastornos constituye una consideración importante para decidir si la terapia hormonal de "reemplazo" (HRT, *hormonal replacement therapy*, también llamada correctamente HT) está indicada e influye en la selección de hormonas a administrar. La terapia de reemplazo de estrógenos tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos circulantes y las lipoproteínas, y se pensó antes que esto iba acompañado de una reducción en el infarto de miocardio de aproximadamente 50% y de accidentes cerebrovasculares fatales hasta en 40%. Estos hallazgos, sin embargo, han sido cuestionados por los resultados de un gran estudio del proyecto Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, *Women's Health Initiative*) que no muestra beneficios cardiovasculares de la terapia de reemplazo de estrógeno más progestágeno en pacientes posmenopáusicas mayores o perimenopáusicas. De hecho, puede haber un pequeño aumento en los problemas cardiovasculares, así como el cáncer de mama en las mujeres que recibieron la terapia de reemplazo. Curiosamente, se observó un pequeño efecto protector contra el cáncer de colon. Aunque las pautas clínicas actuales no recomiendan la terapia hormonal de rutina en mujeres posmenopáusicas, la validez del informe WHI ha sido cuestionada. En cualquier caso, no existe un mayor riesgo de cáncer de mama si la terapia se administra inmediatamente después de la menopausia y durante los primeros 7 años, mientras que el riesgo cardiovascular depende del grado de aterosclerosis al inicio de la terapia. La administración transdérmica o vaginal de estrógenos puede estar asociada con una disminución del riesgo cardiovascular debido a la circulación colateral del hígado. Las mujeres con menopausia prematura definitivamente deben recibir terapia hormonal.

En algunos estudios, se observó un efecto protector de la terapia de reemplazo de estrógenos contra la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, otros estudios no han respaldado estos resultados.

Los progestágenos antagonizan los efectos del estrógeno sobre LDL y HDL en un grado variable. Sin embargo, un gran estudio ha demostrado que la adición de un progestágeno a la terapia de reemplazo de estrógenos no influye en el riesgo cardiovascular.

El manejo óptimo de la paciente posmenopáusica requiere una evaluación cuidadosa de sus síntomas, así como la consideración de su edad y la presencia de (o los riesgos de) enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de mama y cáncer de endometrio. Teniendo en cuenta los efectos de las hormonas gonadales en cada uno de estos trastornos, se pueden definir los objetivos de la terapia y evaluar y discutir los riesgos de la terapia con la paciente.

Si la indicación principal para la terapia son los sofocos y las alteraciones del sueño, se recomienda la terapia con la dosis más baja de estrógeno requerida para el alivio sintomático. Es posible que se requiera tratamiento sólo por un periodo limitado y se evite el posible mayor riesgo de cáncer de mama. En mujeres que se han sometido a una histerectomía, los estrógenos sólo pueden administrarse 5 días a la semana o de manera continua, ya que no se requieren progestágenos para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. En general, los estrógenos alivian los rubores, la sudoración, el insomnio y la vaginitis atrófica; muchas pacientes experimentan una mayor sensación de bienestar; y la depresión climatérica y otros estados psicopatológicos mejoran.

* El uso de estrógenos en la anticoncepción se analiza más adelante en este capítulo.

El papel de los estrógenos en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se ha estudiado de manera cuidadosa (véase capítulo 42). La cantidad de hueso presente en el cuerpo es máximo en el adulto joven activo en la tercera década de la vida y comienza a disminuir más rápidamente en la mediana edad tanto en hombres como en mujeres. El desarrollo de la osteoporosis también depende de la cantidad de hueso presente al inicio de este proceso, de la ingesta de vitamina D y calcio, y del grado de actividad física. El riesgo de osteoporosis es más alto en los fumadores que son delgados, caucásicos e inactivos, y tienen una ingesta baja de calcio y un historial familiar fuerte de osteoporosis. La depresión también es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la osteoporosis en las mujeres.

Los estrógenos deben usarse en la dosis más pequeña compatible con el alivio de los síntomas. En mujeres que no se han sometido a una histerectomía, es más conveniente recetar estrógenos los primeros 21-25 días de cada mes. Las dosis recomendadas de estrógeno son 0.3-1.25 mg/d de estrógeno conjugado o 0.01-0.02 mg/d de etinilestradiol. Se ha demostrado que las dosis en el medio de estos rangos son máximamente efectivas para prevenir la disminución en la densidad ósea que ocurre en la menopausia. Desde este punto de vista, es importante comenzar la terapia tan pronto como sea posible después de la menopausia para obtener el máximo efecto. En estos pacientes y en otros que no toman estrógenos, son útiles los suplementos de calcio que aportan una ingesta diaria total de calcio de hasta 1 500 mg.

Las pacientes con bajo riesgo de desarrollar osteoporosis que manifiesten vaginitis atrófica leve pueden tratarse con preparaciones tópicas. La vía de aplicación vaginal también es útil en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario en estos pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que aunque los estrógenos administrados localmente escapan al efecto de primer paso (de modo que se reducen algunos efectos hepáticos indeseables), se absorben casi completamente en la circulación y estas preparaciones deben administrarse cíclicamente.

Como se observa a continuación, la administración de estrógenos se asocia con un mayor riesgo de carcinoma endometrial. La administración de un agente progestacional con el estrógeno previene la hiperplasia endometrial y reduce marcadamente el riesgo de este cáncer. Cuando se administra estrógeno durante los primeros 25 días del mes y se agrega progestágeno medroxiprogesterona (10 mg/d) durante los últimos 10 a 14 días, el riesgo es sólo la mitad en las mujeres que no reciben terapia de reemplazo hormonal. En este régimen, algunas mujeres experimentarán un retorno de los síntomas durante el periodo de administración de estrógenos. En estos pacientes, el estrógeno puede administrarse continuamente. Si el progestágeno produce sedación u otros efectos indeseables, su dosis logra reducirse a 2.5-5 mg durante los últimos 10 días del ciclo con un ligero aumento en el riesgo de hiperplasia endometrial. Estos regímenes suelen ir acompañados de hemorragia al final de cada ciclo. Algunas mujeres experimentan migrañas durante los últimos días del ciclo. El uso de un régimen de estrógeno continuo a menudo evitará la ocurrencia. Las mujeres que se oponen al sangrado cíclico asociado con la terapia secuencial también pueden considerar la terapia continua. La terapia diaria con 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2.5-5 mg de medroxiprogesterona eliminará la hemorragia cíclica, controlará los síntomas vasomotores, evitará la atrofia genital, mantendrá la densidad ósea y mostrará un perfil lipídico favorable con una pequeña disminución del LDL y un incremento de las concentraciones de HDL. Estas mujeres tienen atrofia endometrial en la biopsia. Alrededor de la mitad de estas pacientes experimenta sangrado intermenstrual durante los primeros meses de terapia. Alrededor de 70-80% se vuelven amenorreicas después de los primeros 4 meses, y la mayoría lo sigue siendo. La principal desventaja de la terapia continua es la necesidad de una biopsia uterina si el sangrado ocurre después de los primeros meses.

Como se indicó con anterioridad, los estrógenos también se pueden administrar por vía vaginal o transdérmica. Cuando los estrógenos se administran por estas vías, el hígado se pasa por alto en la primera circulación y se reduce la relación entre los efectos hepáticos y los efectos periféricos.

En pacientes en los que la terapia de reemplazo de estrógenos está contraindicada, como aquellas con tumores sensibles a estrógenos, se alcanza obtener alivio de los síntomas vasomotores mediante el uso de la clonidina.

C. Otros usos

Los estrógenos combinados con progestágenos logran usarse para suprimir la ovulación en pacientes con dismenorrea intratable o cuando la supresión de la función ovárica se usa en el tratamiento del hirsutismo y la amenorrea debido a la secreción excesiva de andrógenos por el ovario. Bajo estas circunstancias, logra ser necesaria una mayor supresión, y es posible que se requieran anticonceptivos orales que contengan 50 mcg de estrógeno o una combinación de una píldora baja en estrógeno con supresión de GnRH.

Efectos adversos

Se han informado efectos adversos de gravedad variable con el uso terapéutico de estrógenos. Muchos otros efectos informados junto con los anticonceptivos hormonales consiguen estar relacionados con su contenido de estrógeno. Éstos se discuten a continuación.

A. Hemorragia uterina

La terapia con estrógenos es una causa importante de hemorragia uterina posmenopáusica. Lamentablemente, el sangrado vaginal en este momento de la vida también puede deberse a un carcinoma del endometrio. Para evitar confusiones, las pacientes deben ser tratadas con la menor cantidad de estrógeno posible. Debe administrarse de manera cíclica para que la hemorragia, si ocurre, sea más probable durante el periodo de la supresión. Como se indicó con anterioridad, la hiperplasia endometrial se logra prevenir mediante la administración de un agente progestacional con estrógenos en cada ciclo.

B. Cáncer

La relación de la terapia de estrógeno con el cáncer continúa siendo objeto de investigación activa. Aunque no se ha demostrado ningún efecto adverso de la terapia estrogénica a corto plazo sobre la incidencia de cáncer de mama, un pequeño aumento en la incidencia de este tumor puede ocurrir con la terapia prolongada. Sin embargo el factor de riesgo es pequeño (1.25), el impacto consigue ser grande ya que este tumor ocurre en 10% de las mujeres, y la adición de progesterona no confiere un efecto protector. Los estudios indican que después de la ablación unilateral del cáncer de mama, las mujeres que reciben el tamoxifeno (un agonista parcial de estrógeno, véase a continuación) muestran una disminución de 35% en el cáncer de mama contralateral en comparación con los controles. Estos estudios también demuestran que el tamoxifeno es bien tolerado por la mayoría de las pacientes, produce alteraciones similares a los estrógenos en los niveles de lípidos en plasma y estabiliza la pérdida de minerales óseos. Los estudios sobre la posible eficacia del tamoxifeno y el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas

con alto riesgo de cáncer de mama muestran una disminución del riesgo durante al menos 5 años, pero con una duración adicional desconocida. Otro estudio mostró que la terapia posmenopáusica de reemplazo hormonal con estrógenos más progestágenos se asoció con una mayor proliferación y densidad de células epiteliales de mama que con estrógenos solos o sin terapia de reemplazo. Además, con los estrógenos más los progestágenos, la proliferación de las mamas se localizó en la unidad del conducto terminal-lobular de la mama, que es el principal sitio de desarrollo del cáncer de mama. Por tanto, se necesitan más estudios para evaluar de manera concluyente la posible asociación entre los progestágenos y el riesgo de cáncer de mama.

Muchos estudios muestran un mayor riesgo de carcinoma endometrial en pacientes que toman estrógenos solos. El riesgo parece variar con la dosis y la duración del tratamiento: 15 veces mayor en pacientes que toman grandes dosis de estrógeno durante 5 o más años, en contraste con dos a cuatro veces mayor en pacientes que reciben dosis más bajas durante periodos cortos. Sin embargo, como se señaló anteriormente, el uso concomitante de un progestágeno previene este aumento del riesgo y, de hecho, consigue reducir la incidencia de cáncer de endometrio menos aún que en la población general.

Ha existido una serie de informes de adenocarcinoma de la vagina en mujeres jóvenes cuyas madres fueron tratadas con grandes dosis de dietilestilbestrol al principio del embarazo. Estos cánceres son más comunes en mujeres jóvenes (entre 14 y 44 años). La incidencia es inferior a una por 1 000 mujeres expuestas, demasiado baja para establecer una relación de causa y efecto con certeza. Sin embargo, también aumentan los riesgos de infertilidad, embarazo ectópico y parto prematuro. Ahora se reconoce que no hay indicaciones para el uso de dietilestilbestrol durante el embarazo, y se debe evitar. No se sabe si otros estrógenos tienen un efecto similar o si los fenómenos observados son peculiares del dietilestilbestrol. Este agente debe usarse sólo en el tratamiento del cáncer (p. ej., de la próstata) o como un anticonceptivo "del día siguiente" (véase página 736).

C. Otros efectos

Las náuseas y la sensibilidad en los senos son comunes y se pueden minimizar mediante el uso de la dosis efectiva más pequeña de estrógeno. La hiperpigmentación también ocurre. La terapia con estrógenos se asocia con un incremento en la frecuencia de migrañas, colestasis, enfermedad de la vesícula biliar e hipertensión.

Contraindicaciones

Los estrógenos no deben usarse en pacientes con neoplasias dependientes de estrógenos como carcinoma de endometrio o en aquellos con alto riesgo de carcinoma de mama. Deben evitarse en pacientes con hemorragia genital no diagnosticada, enfermedad hepática o antecedentes de trastorno tromboembólico. Además, los fumadores empedernidos deben evitar el uso de estrógenos.

Preparaciones y dosis

Las dosis de las preparaciones naturales y sintéticas comúnmente usadas se enumeran en el cuadro 40-1. Aunque todos los estrógenos producen casi los mismos efectos hormonales, sus potencias varían tanto entre los agentes como según la vía de administración. Como se señaló con anterioridad, el estradiol es el estrógeno endógeno más activo y tiene la mayor afinidad por el receptor de estrógeno. Sin embargo, sus metabolitos estrona y estriol tienen efectos uterinos débiles.

Para un nivel dado de supresión de gonadotropinas, las preparaciones de estrógenos orales tienen más efecto sobre los niveles circulantes de CBG, SHBG y una serie de otras proteínas hepáticas, incluido el angiotensinógeno, que las preparaciones transdérmicas. La vía de administración oral permite que mayores concentraciones de hormona lleguen al hígado, aumentando así la síntesis de estas proteínas. Las preparaciones transdérmicas se desarrollaron para evitar este efecto. Cuando se administra por vía transdérmica, 50-100 mcg de estradiol tiene efectos similares a los de 0.625-1.25 mg de estrógenos orales conjugados en las concentraciones de gonadotropinas, el endometrio y el epitelio vaginal. Además, las preparaciones de estrógenos transdérmicos no aumentan de manera significativa las concentraciones del sustrato de renina, CBG y TBG y no producen los cambios característicos en los lípidos séricos. Las preparaciones orales combinadas que contienen 0.625 mg de estrógenos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona están disponibles para la terapia de reemplazo menopáusica. Las tabletas que contienen 0.625 mg de estrógenos conjugados y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona están disponibles para usarse junto con estrógenos conjugados de forma secuencial. Los estrógenos sólo se toman en los días 1-14 y la combinación en los días 15-28.

LOS PROGESTÁGENOS

Progestágenos naturales: progesterona

La progesterona es el progestágeno más importante en los humanos. Además de tener importantes efectos hormonales, sirve como un precursor de los estrógenos, los andrógenos y los esteroides adrenocorticales. Se sintetiza en el ovario, los testículos y la corteza suprarrenal a partir del colesterol circulante. La placenta también sintetiza y libera grandes cantidades durante el embarazo.

En el ovario, la progesterona se produce principalmente por el cuerpo lúteo. Los hombres normales parecen secretar 1-5 mg de progesterona al día, lo que da como resultado niveles plasmáticos de aproximadamente 0.03 mcg/dL. El nivel es sólo un poco más alto en la hembra durante la fase folicular del ciclo, cuando sólo se secretan unos pocos miligramos por día de la progesterona. Durante la fase lútea, los niveles plasmáticos varían de 0.5 mcg/dL a más de 2 mcg/dL (figura 40-1). Los niveles plasmáticos de progesterona están más elevados y alcanzan sus niveles máximos en el tercer trimestre del embarazo.

Progestágenos sintéticos

Se han sintetizado una variedad de compuestos progestacionales. Algunos son activos cuando se administran por vía oral. No son un grupo uniforme de compuestos, y todos difieren de la progesterona en uno o más aspectos (véase cuadro 40-2). En general, los compuestos de 21 carbonos (la hidroxiprogesterona, la medroxiprogesterona, el megestrol y la dimetisterona) son los más estrechamente relacionados, tanto farmacológicamente como químicamente, con la progesterona. Se ha introducido un nuevo grupo de progestágenos sintéticos de tercera generación, en principio como componentes de anticonceptivos orales. Estos compuestos esteroideos "19-nor, 13-etil" incluyen el desogestrel (figura 40-4), el gestodeno y el norgestimato. Se dice que tienen una menor actividad androgénica que las progestágenos sintéticos más antiguos.

Farmacocinética

La progesterona se absorbe de manera rápida después de la administración por cualquier vía. Su semivida en el plasma es de apro-

CUADRO 40-2 Propiedades de algunos agentes progestacionales

	Vía	Duración de la acción	Actividades[1]				
			Estrogénico	*Androgénico*	*Antiestrogénico*	*Antiandrogénico*	*Anabólico*
Progesterona y derivados							
Progesterona	IM	1 día	–	–	+	–	–
Caproato de hidroxiprogesterona	IM	8-14 días	sl	sl	–	–	–
Acetato de medroxiprogesterona	IM, PO	Tabletas: 1-3 días; inyección: 4-12 semanas	–	+	+	–	–
Acetato de megestrol	PO	1-3 días	–	+	–	+	–
Derivados de 17-Etinil testosterona							
Dimetisterona	PO	1-3 días	–	–	sl	–	–
Derivados de 19-Nortestosterona							
Desogestrel	PO	1-3 días	–	–	–	–	–
Noretinodrel	PO	1-3 días	+	–	–	–	–
Linestrenol[2]	PO	1-3 días	+	+	–	–	+
Noretindrona	PO	1-3 días	sl	+	+	–	+
Acetato de noretindrona	PO	1-3 días	sl	+	+	–	+
Diacetato de etinodiol	PO	1-3 días	sl	+	+	–	–
L-Norgestrel[2]	PO	1-3 días	–	+	+	–	+

[1] Interpretación: + = activa; – = inactivo; sl = ligeramente activo. Se han reportado actividades en varias especies usando varios puntos finales y pueden no aplicarse a humanos.

[2] No disponible en Estados Unidos.

ximadamente 5 minutos, y pequeñas cantidades se almacenan de forma temporal en la grasa corporal. Se metaboliza casi por completo en un solo paso a través del hígado, y por esa razón es bastante ineficaz cuando la formulación habitual se administra por vía oral. Sin embargo, se han desarrollado preparaciones de progesterona micronizadas orales en dosis altas que proporcionan un efecto progestacional adecuado.

En el hígado, la progesterona se metaboliza a pregnanediol y se conjuga con ácido glucurónico. Se excreta en la orina como glucurónido de pregnandiol. La cantidad de pregnandiol en la orina se ha utilizado como un índice de secreción de progesterona. Esta medida ha sido muy útil a pesar del hecho de que la proporción de progesterona secretada convertida a este compuesto varía de día a día y de individuo a individuo. Además de la pro-

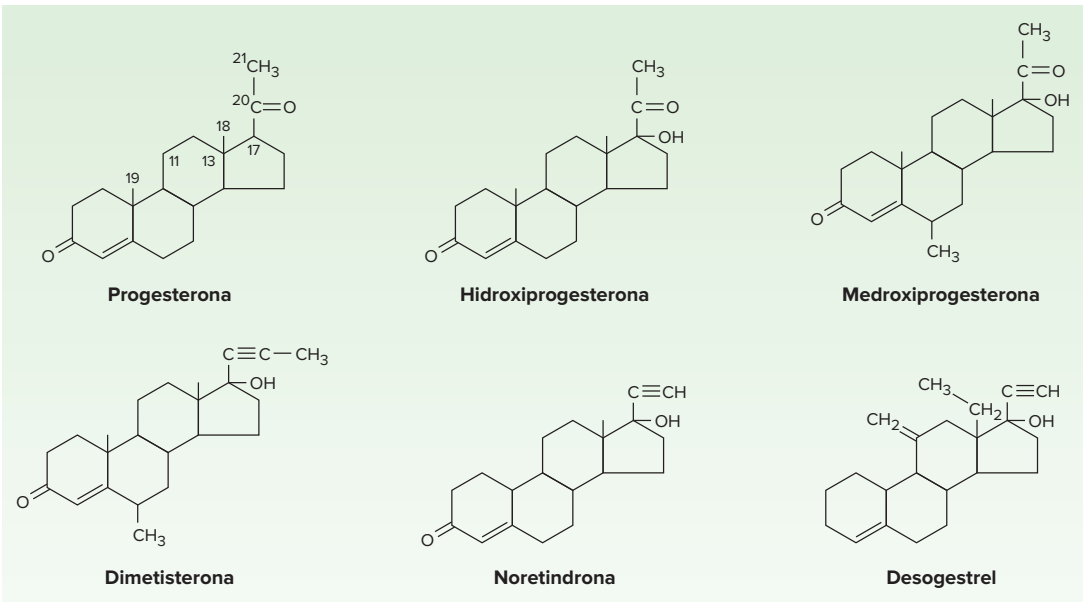


FIGURA 40-4 Progesterona y algunos agentes progestacionales en uso clínico.

gesterona, también se encuentran 20α y 20β-hidroxiprogesterona (20α y 20β-hidroxi-4-pregneno-3-uno). Estos compuestos tienen aproximadamente un quinto de la actividad progestacional de la progesterona en los humanos y otras especies. Poco se sabe de su papel fisiológico, pero la 20α-hidroxiprogesterona se produce en grandes cantidades en algunas especies y logra tener cierta importancia biológica.

Las vías habituales de administración y las duraciones de acción de los progestágenos sintéticos se enumeran en el cuadro 40-2. La mayoría de estos agentes se metabolizan de manera amplia a productos inactivos que se excretan principalmente en la orina.

Efectos fisiológicos

A. Mecanismo

El mecanismo de acción de la progesterona, descrito con más detalle con anterioridad, es similar al de otras hormonas esteroides. Los progestágenos ingresan a la célula y se unen a receptores de progesterona que se distribuyen en el núcleo y el citoplasma. El complejo ligando-receptor se une a un elemento de respuesta de progesterona (PRE, *progesterone response element*) para activar la transcripción génica. El elemento de respuesta para la progesterona parece ser similar al elemento de respuesta a corticosteroides, y la especificidad de la respuesta depende de que el receptor está presente en la célula así como de otros correguladores de receptores específicos de células y factores de transcripción interactivos. El complejo receptor de progesterona forma un dímero antes de unirse al DNA. Al igual que el receptor de estrógeno, puede formar heterodímeros y homodímeros entre dos isoformas, A y B. Estas isoformas se producen por corte y empalme alternativo del mismo gen.

B. Efectos de la progesterona

La progesterona tiene poco efecto sobre el metabolismo proteico. Estimula la actividad de la lipoproteína lipasa y parece favorecer la deposición de grasa. Los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos son más marcados. La progesterona aumenta los niveles de insulina basal y la respuesta de la insulina a la glucosa. Por lo general, no hay cambios manifiestos en la tolerancia a los carbohidratos. En el hígado, la progesterona promueve el almacenamiento de glucógeno, posiblemente al facilitar el efecto de la insulina. La progesterona también promueve la cetogénesis.

La progesterona puede competir con la aldosterona por el receptor mineralocorticoide del túbulo renal, causando una disminución en la reabsorción de Na^+. Esto conduce a un aumento de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal (p ej., en el embarazo). La progesterona incrementa la temperatura corporal en los humanos. El mecanismo de este efecto no se conoce, pero se ha sugerido una alteración de los centros reguladores de la temperatura en el hipotálamo. La progesterona también altera la función de los centros respiratorios. La misma aumenta la respuesta ventilatoria al CO_2, pero los progestágenos sintéticos con un grupo etinilo no tienen efectos respiratorios. Esto conduce a una reducción medible en Pco_2 arterial y alveolar durante el embarazo y en la fase lútea del ciclo menstrual. La progesterona y los esteroides relacionados también tienen efectos depresores e hipnóticos en el cerebro.

La progesterona es responsable del desarrollo alveolobular del aparato secretor en las mamas. También participa en el aumento preovulatorio de LH y causa la maduración y los cambios de secreción en el endometrio que se observan después de la ovulación (figura 40-1).

La progesterona disminuye los niveles plasmáticos de muchos aminoácidos y conduce a una mayor excreción urinaria de nitrógeno. Induce cambios en la estructura y función del retículo endoplásmico liso en animales de experimentación.

Otros efectos de la progesterona y sus análogos se detallan a continuación en la sección "Anticoncepción hormonal".

C. Progestágenos sintéticos

Los análogos de la progesterona de 21 carbonos antagonizan la retención de sodio inducida por la aldosterona (véase más arriba). Los compuestos restantes (agentes de tercera generación "19-nortestosterona") producen un cambio residual en el estroma endometrial, no es compatible con el embarazo en los animales de prueba, son inhibidores de la gonadotropina más efectivos y pueden tener actividad estrogénica y androgénica o anabólica mínima (cuadro 40-2; figura 40-4). A veces se les denomina "andrógenos impedidos". Los progestágenos sin actividad androgénica incluyen el desogestrel, el norgestimato y el gestodeno. Los primeros dos de estos compuestos se dispensan en combinación con el etinilestradiol para la anticoncepción oral (cuadro 40-3) en Estados Unidos.

Los anticonceptivos orales que contienen progestágeno, acetato de ciproterona (también un antiandrógeno) en combinación con etinil estradiol son de investigación en Estados Unidos.

Usos clínicos

A. Aplicaciones terapéuticas

Los principales usos de las hormonas progestacionales son la terapia de reemplazo hormonal (véase arriba) y la anticoncepción hormonal (véase a continuación). Además, son útiles en la producción de supresión ovárica a largo plazo para otros fines. Cuando se usa sólo en grandes dosis por vía parenteral (p. ej., acetato de medroxiprogesterona, 150 mg por vía intramuscular cada 90 días), se produce una anovulación prolongada y amenorrea. Esta terapia se ha empleado en el tratamiento de la dismenorrea, la endometriosis y los trastornos hemorrágicos cuando los estrógenos están contraindicados, y para la anticoncepción. El principal problema con este régimen es el tiempo prolongado requerido en algunos pacientes para que la función ovulatoria regrese después del cese de la terapia. No debe usarse para pacientes que planean un embarazo en el futuro cercano. Regímenes similares aliviarán los acaloramientos en algunas mujeres menopáusicas y pueden usarse si la terapia con estrógenos está contraindicada.

El acetato de medroxiprogesterona, 10-20 mg por vía oral dos veces por semana o por vía intramuscular en dosis de 100 mg/m^2 cada 1-2 semanas, evitará la menstruación, pero no detendrá la aceleración de la maduración ósea en niños con pubertad precoz.

Los progestágenos no parecen tener ningún lugar en la terapia del aborto habitual o la amenaza. Los primeros informes sobre la utilidad de estos agentes se debieron a la suposición injustificada de que después de varios abortos, la probabilidad de abortos repetidos era superior al 90%. Cuando se administraron agentes progestacionales a pacientes con abortos previos, se logró una tasa de recuperación de 80%. Ahora se reconoce que pacientes similares abortan sólo 20% de las veces, incluso cuando no reciben tratamiento. Por otro lado, la progesterona se ha administrado experimentalmente para retrasar el trabajo de parto prematuro con resultados alentadores.

La progesterona y la medroxiprogesterona se han usado en el tratamiento de mujeres que tienen dificultad para concebir y que demuestran un aumento lento en la temperatura basal del cuer-

CUADRO 40-3 Algunos anticonceptivos orales e implantables en uso[1]

	Estrógeno (mg)		Progestágeno (mg)	
Tabletas combinadas monofásicas				
Aviane, Falmina, Lessina, Lutera, Orsythia, Sronyx	Etinilestradiol	0.02	L-norgestrel	0.1
Bayaz, Gianvi, Loryna, Yaz, Vestura	Etinilestradiol	0.02	Drospirona	3
Gildess 1/20, Junel, Loestrin, Microgestin, Minastrin	Etinilestradiol	0.02	Noretindrona	1
Apri, Desogen, Ortho-cept, Reclipsen, Solia	Etinilestradiol	0.03	Desonorgestrel	0.15
Altavera, Chateal, Introvate, Jolessa, Kurvelo, Levora, Marlissa, Portia	Etinilestradiol	0.03	L-norgestrel	0.15
Cryselle, Elinest, Low-ogestrel	Etinilestradiol	0.03	Norgestrel	0.30
Ocella, Safyral, Syeda, Yasmin, Zarah	Etinilestradiol	0.03	Drospirenona	3
Gildess, Junel, Loestrin, Microgestin	Etinilestradiol	0.03	Noretindrona	1.5
Cyclafem 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1/35	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	1
Estarylla, MonoNessa, Ortho-Cyclen, Previfem, Sprintec	Etinilestradiol	0.035	Norgestimato	0.25
Alyacen 1/35; Cyclafem 1/35, Dasetta 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1 + 35, Nortrel 1/35, Ortho-Novum 1/35, Pirmella 1/35	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	1
Brevicon, Modicon, Necon 0.5/35, Nortrel 0.5/35, Wera	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	0.5
Ovcon-35, Femcon Fe, Balziva, Briellyn, Gildagia, otros	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	0.4
Ogestrel 0.5/50	Etinilestradiol	0.05	D,L-norgestrel	0.5
Norinyl 1 + 50, Necon 1/50	Mestranol	0.05	Noretindrona	1
Tabletas de combinación bifásicas				
Azurette, Kariva, Mircette, Viorele				
Días 1-21	Etinilestradiol	0.02	Desogestrel	0.15
Días 22-27	Etinilestradiol	0.01	Ninguna	
Necon 10/11				
Días 1-10	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	0.5
Días 11-21	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	1.0
Tabletas de combinación trifásicas				
Enpresse, Levonest, Myzilra, Triphasil, Tri-Levlen, Trivora				
Días 1-6	Etinilestradiol	0.03	L-norgestrel	0.05
Días 7-11	Etinilestradiol	0.04	L-norgestrel	0.075
Días 12-21	Etinilestradiol	0.03	L-norgestrel	0.125
Casiant, Cyclessa, Cesia, Velivet				
Días 1-6	Etinilestradiol	0.025	Desogestrel	0.1
Días 7-14	Etinilestradiol	0.025	Desogestrel	0.125
Días 15-21	Etinilestradiol	0.025	Desogestrel	0.15
Alyacen 7/7/7, Cyclafem 7/7/7, Dasetta 7/7/7, Ortho-Novum 7/7/7, Necon 7/7/7, Nortrel 7/7/7, Pirmella 7/7/7				
Días 1-7	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	0.5
Días 8-14	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	0.75
Días 15-21	Etinilestradiol	0.035	Noretindrona	1.0
Ortho-Tri-Cyclen				
Días 1-7	Etinilestradiol	0.035	Norgestimato	0.18
Días 8-14	Etinilestradiol	0.035	Norgestimato	0.215
Días 15-21	Etinilestradiol	0.035	Norgestimato	0.25
Tableta de combinación 4-Fásica				
Natazia				
Días 1-2	Valerato de estradiol	3	Ninguna	—

	Estrógeno (mg)		Progestágeno (mg)	
Días 3-8	Valerato de estradiol	2	Dienogest	2
Días 9-25	Valerato de estradiol	2	Dienogest	3
Día 26-27	Valerato de estradiol	1	Ninguna	—
Tabletas diarias de progestágeno				
Camila, Errin, Heather, Jencycla, Jolivette, Lyza, Nora-BE, Nor-QD, Ortho Micronor	Ninguna	—	Noretindrona	0.35
Parche transdérmico anticonceptivo (aplicar un parche por semana)				
Ortho Evra	Etinilestradiol	0.02/ 24 h	Norgestromin	0.150/ 24 h
Preparación de progestágeno implantable				
Implanon, Nexplanon	Ninguna		Etonogestrel (un tubo de 68 mg)	

[1] Los compuestos que contienen estrógenos están ordenados por el aumento del contenido de estrógeno. Otras preparaciones están disponibles. (El etinilestradiol y el mestranol tienen potencias similares.)

po. No hay evidencia convincente de que este tratamiento sea efectivo.

Las preparaciones de progesterona y medroxiprogesterona se han usado para tratar el síndrome premenstrual. Los estudios controlados no han confirmado la efectividad de tal terapia excepto cuando se han usado dosis suficientes para suprimir la ovulación.

B. Usos de diagnóstico

La progesterona se puede usar como una prueba de secreción de estrógeno. La administración de progesterona, 150 mg/d, o medroxiprogesterona, 10 mg/d, durante 5-7 días, es seguida de sangrado por privación en pacientes con amenorrea sólo cuando el endometrio ha sido estimulado por estrógenos. Se puede administrar una combinación de estrógeno y progestágeno para evaluar la capacidad de respuesta del endometrio en pacientes con amenorrea.

Contraindicaciones, precauciones y efectos adversos

Los estudios de compuestos progestacionales solos y con anticonceptivos orales combinados indican que el progestágeno en estos agentes puede aumentar la presión arterial en algunos pacientes. Las progestágenos más androgénicas también reducen los niveles plasmáticos de HDL en las mujeres. (Consulte "Contracepción hormonal", más abajo.) Dos estudios recientes sugieren que el tratamiento de reemplazo combinado de progestágeno más estrógenos en mujeres posmenopáusicas puede aumentar de manera significativa el riesgo de cáncer de mama en comparación con el riesgo en mujeres que toman estrógenos solos. Estos hallazgos requieren un examen cuidadoso y, de confirmarse, conducirán a cambios importantes en la práctica de la reposición hormonal posmenopáusica.

OTRAS HORMONAS OVÁRICAS

El ovario normal produce pequeñas cantidades de **andrógenos**, incluyendo la testosterona, la androstenediona y la dehidroepiandrosterona. De éstos, sólo la testosterona tiene una cantidad significativa de actividad biológica, aunque la androstenediona se puede convertir en testosterona o estrona en los tejidos periféricos. La mujer normal produce menos de 200 mcg de testosterona en 24 horas, y aproximadamente un tercio de ésta se forma probablemente en el ovario directamente. La importancia fisiológica de estas pequeñas cantidades de andrógenos no está establecida, pero logran ser en parte responsables del crecimiento normal del cabello en la pubertad, de la estimulación de la libido femenina y, posiblemente, de los efectos metabólicos. La producción de andrógenos por el ovario puede aumentar notablemente en algunos estados anormales, por lo general en asociación con el hirsutismo y la amenorrea, como se señaló con anterioridad.

El ovario también produce **inhibina** y **activina**. Estos péptidos consisten en varias combinaciones de subunidades α y β y se describen con mayor detalle más adelante. El dímero αβ (inhibina) inhibe la secreción de FSH mientras que el dímero ββ (activina) aumenta la secreción de FSH. Los estudios en primates indican que la inhibina no tiene un efecto directo sobre la esteroidogénesis ovárica, pero que la activina modula la respuesta a LH y FSH. Por ejemplo, el tratamiento simultáneo con activina y FSH humana mejora la estimulación de FSH de la síntesis de progesterona y la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa. Cuando se combinó con LH, la activina suprimió la respuesta de la progesterona inducida por LH en 50%, pero aumentó marcadamente la actividad de aromatasa basal y estimulada por LH. La activina también logra actuar como un factor de crecimiento en otros tejidos. Las funciones fisiológicas de estos moduladores no se comprenden completamente.

La **relaxina** es otro péptido que se puede extraer del ovario. La estructura tridimensional de la relaxina está relacionada con la de los péptidos promotores del crecimiento y es similar a la de la insulina. Aunque la secuencia de aminoácidos difiere de la insulina, esta hormona, como la insulina, consta de dos cadenas unidas por enlaces disulfuro, escindidas de una prohormona. Se encuentra en el ovario, la placenta, el útero y la sangre. La síntesis de relaxina se ha demostrado en células granulosa luteinizadas del cuerpo lúteo. Se ha demostrado que incrementa la síntesis de glucógeno y la absorción de agua por el miometrio y disminuye la contractilidad uterina. En algunas especies, cambia las propiedades mecánicas del cuello uterino y los ligamentos púbicos, lo que facilita el parto.

En las mujeres, la relaxina ha sido medida mediante inmunoensayo. Los niveles fueron más altos inmediatamente después del aumento de LH y durante la menstruación. No se ha establecido un papel fisiológico para este péptido.

Se han realizado ensayos clínicos con la relaxina en pacientes con dismenorrea. La relaxina también se ha administrado a pacientes en trabajo de parto prematuro y durante trabajo de parto prolongado. Cuando se aplica al cuello uterino de una mujer a término, facilita la dilatación y acorta el trabajo de parto.

El ovario produce varias otras sustancias no esteroideas como la hormona liberadora de corticotropina, la folistatina y las prostaglandinas. Éstos probablemente tienen efectos paracrinos dentro del ovario.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES (ANTICONCEPTIVOS ORALES, PARENTERALES E IMPLANTADOS)

Una gran cantidad de anticonceptivos orales que contienen estrógenos o progestágenos (o ambos) ahora están disponibles para uso clínico (cuadro 40-3). Estas preparaciones varían química y farmacológicamente y tienen muchas propiedades en común, así como diferencias definitivas importantes para la correcta selección del agente óptimo. Se usan dos tipos de preparaciones para la anticoncepción oral: 1) combinaciones de estrógenos y progestágenos y 2) terapia continua de progestágeno sin la administración concomitante de estrógenos. Los agentes de combinación se dividen adicionalmente en formas **monofásicas** (dosificación constante de ambos componentes durante el ciclo) y formas **bifásicas** o **trifásicas** (la dosificación de uno o ambos componentes se cambia una o dos veces durante el ciclo). Las preparaciones para el uso oral se absorben de forma adecuada, y en las preparaciones de combinación la farmacocinética de ninguno de los fármacos se altera significativamente por el otro.

Sólo una preparación anticonceptiva implantable está disponible en la actualidad en Estados Unidos. El etonogestrel, que también se usa en algunos anticonceptivos orales, está disponible en la forma de implante subcutáneo que se enumera en el cuadro 40-3. Varios anticonceptivos hormonales están disponibles como anillos vaginales o dispositivos intrauterinos. La inyección intramuscular de grandes dosis de medroxiprogesterona también proporciona anticoncepción de larga duración.

Efectos farmacológicos

A. Mecanismo de acción

Las combinaciones de estrógenos y progestágenos ejercen su efecto anticonceptivo principalmente a través de la inhibición selectiva de la función hipofisaria que da como resultado la inhibición de la ovulación. Los agentes de combinación también producen un cambio en el moco cervical, en el endometrio uterino y en la motilidad y la secreción en las trompas uterinas, todo lo cual disminuye la probabilidad de concepción e implantación. El uso continuo de progestágenos por sí solo no siempre inhibe la ovulación. Los otros factores mencionados, por tanto, cuando se usan estos agentes, realizan un papel importante en la prevención del embarazo.

B. Efectos en el ovario

El uso crónico de agentes combinados deprime la función ovárica. El desarrollo folicular es mínimo, y los cuerpos lúteos, los folículos más grandes, el edema del estroma y otras características morfológicas que se observan de manera normal en las mujeres que ovulan, están ausentes. Los ovarios usualmente se vuelven más pequeños incluso si están agrandados antes de la terapia.

La gran mayoría de las pacientes regresan a los patrones menstruales normales cuando estos medicamentos se suspenden. Aproximadamente 75% ovulará en el primer ciclo posterior al tratamiento y 97% en el tercer ciclo posterior al tratamiento. Alrededor de 2% de las pacientes siguen siendo amenorreicas por periodos de hasta varios años después de que se interrumpe la administración.

Los hallazgos citológicos en los frotis vaginales varían según la preparación utilizada. Sin embargo, con casi todos los fármacos combinados, se encuentra un bajo índice de maduración debido a la presencia de agentes progestacionales.

C. Efectos en el útero

Después de un uso prolongado, el cuello uterino puede mostrar algo de hipertrofia y formación de pólipos. También hay efectos importantes sobre el moco cervical, que lo hacen más parecido al posovulatorio, es decir, más espeso y menos abundante.

Los agentes que contienen estrógenos y progestágenos producen cambios morfológicos y bioquímicos adicionales del estroma endometrial bajo la influencia del progestágeno, que también estimula la secreción glandular a lo largo de la fase lútea. Los agentes que contienen progestágenos "19-nor" —en especial aquellos con cantidades más pequeñas de estrógeno— tienden a producir más atrofia glandular y generalmente menos sangrado.

D. Efectos en las mamas

La estimulación de las mamas se produce en la mayoría de los pacientes que reciben agentes que contienen estrógenos. En general, se observa cierta ampliación. La administración de estrógenos y combinaciones de estrógenos y progestágenos tiende a suprimir la lactancia, pero cuando las dosis son pequeñas, los efectos sobre la lactancia no son apreciables. Los estudios sobre el transporte de los anticonceptivos orales a la leche materna sugieren que sólo pequeñas cantidades de estos compuestos se cruzan en la leche y no se han considerado de importancia.

E. Otros efectos de los anticonceptivos orales

1. *Efectos sobre el sistema nervioso central:* Los efectos sobre el sistema nervioso central de los anticonceptivos orales no se han estudiado bien en los humanos. Se ha observado una variedad de efectos del estrógeno y la progesterona en animales. Los estrógenos tienden a aumentar la excitabilidad en el cerebro, mientras que la progesterona tiende a disminuirla. La acción termogénica de la progesterona y algunas de los progestágenos sintéticos también se cree que ocurre en el sistema nervioso central.

Es muy difícil evaluar cualquier efecto conductual o emocional de estos compuestos en los humanos. Aunque la incidencia de cambios pronunciados en el estado de ánimo, el afecto y el comportamiento parece ser baja, los cambios más leves se informan con frecuencia y los estrógenos se emplean con éxito en la terapia del síndrome de tensión premenstrual, la depresión posparto y la depresión climatérica.

2. *Efectos sobre la función endocrina:* Se ha mencionado la inhibición de la secreción de gonadotropina hipofisaria. Los estrógenos también alteran la estructura y función suprarrenal. Los estrógenos administrados por vía oral o en altas dosis aumentan la concentración plasmática de la globulina α_2 que se une al cortisol (globulina de unión a corticosteroides). Las concentraciones plasmáticas consiguen ser más del doble de los ni-

veles encontrados en individuos no tratados, y la excreción urinaria de cortisol libre es elevada.

Estas preparaciones causan alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha encontrado que la actividad de la renina plasmática incrementa, y hay un aumento en la secreción de aldosterona.

La globulina fijadora de tiroxina está aumentada. Como resultado, los niveles plasmáticos totales de tiroxina (T_4) se incrementan a los niveles comúnmente observados durante el embarazo. Debido a que más de la tiroxina es unida, el nivel de tiroxina libre en estos pacientes es normal. Los estrógenos también aumentan el nivel plasmático de SHBG y disminuyen los niveles plasmáticos de andrógenos libres al incrementar su unión; grandes cantidades de estrógeno logran disminuir los andrógenos por supresión de gonadotropinas.

3. *Efectos sobre la sangre:* Los fenómenos tromboembólicos graves que se producen en mujeres que toman anticonceptivos orales dieron lugar a numerosos estudios sobre los efectos de estos compuestos sobre la coagulación sanguínea. Una imagen clara de tales efectos aún no ha surgido. Los anticonceptivos orales no alteran consistentemente los tiempos de sangrado o coagulación. Los cambios que se han observado son similares a los informados durante el embarazo. Hay un aumento en los factores VII, VIII, IX, y X y una disminución en la antitrombina III. Es posible que se necesiten cantidades mayores de anticoagulantes cumarínicos para prolongar el tiempo de protrombina en pacientes que toman anticonceptivos orales.

Hay un incremento en el hierro sérico y la capacidad total de unión al hierro similar a la informada en pacientes con hepatitis.

No se han informado alteraciones significativas en los componentes celulares de la sangre con ninguna consistencia. Se ha informado que varios pacientes desarrollan anemia por deficiencia de ácido fólico.

4. *Efectos sobre el hígado:* Estas hormonas también tienen efectos profundos sobre la función hepática. Algunos de estos efectos son perjudiciales y se considerarán a continuación en la sección sobre efectos adversos. Los efectos sobre las proteínas séricas son el resultado de los efectos de los estrógenos en la síntesis de varias globulinas α_2 y fibrinógeno. Las haptoglobinas séricas producidas en el hígado están deprimidas en vez de aumentar por estrógenos. Algunos de los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos están posiblemente influenciados por cambios en el metabolismo hepático (véase a continuación).

También ocurren alteraciones importantes hepáticas en la excreción y el metabolismo del fármaco. Los estrógenos en las cantidades observadas durante el embarazo o utilizados en agentes anticonceptivos orales retrasan la eliminación de sulfobromoftaleína y reducen el flujo de bilis. La proporción de ácido cólico en los ácidos biliares aumenta mientras que la proporción de ácido quenodesoxicólico disminuye. Estos cambios pueden ser responsables del acrecentamiento observado en la colelitiasis asociada con el uso de estos agentes.

5. *Efectos sobre el metabolismo de los lípidos:* Como se indicó con anterioridad, los estrógenos aumentan los triglicéridos séricos y el colesterol libre y esterificado. Los fosfolípidos también se incrementan, al igual que HDL; los niveles de LDL por lo general disminuyen. Aunque los efectos están marcados con dosis de 100 mcg de mestranol o el etinilestradiol, las dosis de 50 mcg o menos tienen efectos mínimos. Las progestágenos (en particular las derivadas "19-nortestosterona") tienden a antagonizar estos efectos del estrógeno. Las preparaciones que contienen pequeñas cantidades de estrógeno y progesterona pueden disminuir ligeramente los triglicéridos y el HDL.

6. *Efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos:* La administración de anticonceptivos orales produce alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos similares a las observadas en el embarazo. Hay una reducción en la tasa de absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal. La progesterona aumenta el nivel basal de insulina y el incremento de la insulina inducida por la ingestión de carbohidratos. Las preparaciones con progestágenos más potentes como el norgestrel pueden causar disminuciones progresivas en la tolerancia a los carbohidratos durante varios años. Sin embargo, los cambios en la tolerancia a la glucosa son reversibles al suspender la medicación.

7. Efectos en el sistema cardiovascular: Estos agentes causan pequeños aumentos en el gasto cardiaco asociados con una mayor presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca. La presión vuelve a los niveles previos al tratamiento cuando finaliza. Aunque la magnitud del cambio de presión es pequeña en la mayoría de los pacientes, está marcada en algunos. Es importante que se siga la presión arterial en cada paciente. Se ha informado que un incremento en la presión sanguínea ocurre en algunas mujeres posmenopáusicas tratadas sólo con estrógenos.

8. *Efectos sobre la piel:* Se ha observado que los anticonceptivos orales aumentan la pigmentación de la piel (cloasma). Este efecto parece mejorarse en mujeres con tez oscura y por exposición a la luz ultravioleta. Algunas de los progestágenos similares a los andrógenos podrían incrementar la producción de sebo, causando acné en algunos pacientes. Sin embargo, dado que se suprime el andrógeno ovárico, muchos pacientes notan disminución de la producción de sebo, acné y crecimiento terminal del cabello. Las preparaciones anticonceptivas orales secuenciales, así como los estrógenos solos a menudo disminuyen la producción de sebo.

Usos clínicos

El uso más importante de estrógenos y progestágenos combinados es para la anticoncepción oral. Hay una gran cantidad de preparaciones disponibles para este propósito específico, algunas de las cuales se enumeran en el cuadro 40-3. Están especialmente empaquetados para facilitar la administración. En general, son muy efectivos; cuando estos agentes se toman según las instrucciones, el riesgo de concepción es extremadamente pequeño. La tasa de embarazo con agentes de combinación se estima en alrededor de 5-12 por 100 años-mujer en riesgo. (En condiciones de adherencia perfecta, la tasa de embarazo sería 0.5-1 por 100 años-mujer.) Se ha observado falla anticonceptiva en algunos pacientes cuando se omiten una o más dosis, si también se usa fenitoína (lo que puede aumentar el catabolismo de los compuestos), o si se toman antibióticos que alteran el ciclo enterohepático de los metabolitos.

Las progestágenos y los estrógenos también son útiles en el tratamiento de la endometriosis. Cuando la dismenorrea grave es el síntoma principal, la supresión de la ovulación con estrógenos solos puede ir seguida de periodos sin dolor. Sin embargo, en la mayoría

de los pacientes este enfoque es inadecuado. La administración a largo plazo de grandes dosis de progestágenos o combinaciones de progestágenos y estrógenos previene la descomposición periódica del tejido endometrial y en algunos casos dará lugar a la fibrosis endometrial y evitará la reactivación de los implantes durante periodos prolongados.

Como ocurre con la mayoría de las preparaciones hormonales, muchos de los efectos no deseados son acciones fisiológicas o farmacológicas que son objetables sólo porque no son pertinentes a la situación para la que se usan. Por tanto, el producto que contiene las cantidades efectivas más pequeñas de hormonas debe seleccionarse para su uso.

Efectos adversos

La incidencia de toxicidades graves conocidas asociadas con el uso de estos medicamentos es baja, muy inferior a los riesgos asociados con el embarazo. Hay una serie de cambios reversibles en el metabolismo intermediario. Los efectos adversos menores son frecuentes, pero la mayoría son leves y muchos son transitorios. Los problemas continuos pueden responder a cambios simples en la formulación de la píldora. Aunque a menudo no es necesario interrumpir la medicación por estos motivos, hasta un tercio de todas las pacientes que comenzaron a usar anticonceptivos orales descontinuaron el uso por razones distintas al deseo de quedar embarazada.

A. Efectos adversos leves

1. Las náuseas, la mastalgia, el sangrado intermenstrual y el edema están relacionados con la cantidad de estrógeno en la preparación. Estos efectos a menudo se logran aliviar mediante un cambio a una preparación que contenga cantidades más pequeñas de estrógeno o a agentes que contienen progestágenos con efectos más androgénicos.
2. Los cambios en las proteínas séricas y otros efectos sobre la función endocrina (véase más arriba) deben tenerse en cuenta cuando se evalúa la función tiroidea, adrenal o hipofisaria. Se cree que los aumentos en la velocidad de sedimentación se deben al incremento de los niveles de fibrinógeno.
3. El dolor de cabeza es leve y a menudo transitorio. Sin embargo, la migraña a menudo empeora y se ha informado que se asocia con una mayor frecuencia de accidentes cerebrovasculares. Cuando esto ocurre o cuando la migraña comienza durante el tratamiento con estos agentes, el tratamiento debe suspenderse.
4. La hemorragia por abstinencia a veces no ocurre, por lo general con preparaciones combinadas, y logra causar confusión con respecto al embarazo. Si esto es perturbador para el paciente, se puede intentar una preparación diferente u otros métodos de contracepción utilizados.

B. Efectos adversos moderados

Cualquiera de los siguientes puede requerir la interrupción de los anticonceptivos orales:

1. El sangrado intermenstrual es el problema más común al usar agentes progestacionales solos para la anticoncepción. Ocurre hasta 25% de los pacientes. Se encuentra con mayor frecuencia en pacientes que toman preparaciones de dosis baja que en aquellos que toman píldoras combinadas con niveles más altos de progestágeno y estrógeno. Los anticonceptivos orales bifásicos y trifásicos (cuadro 40-3) reducen el sangrado intermenstrual sin aumentar el contenido total de hormonas.
2. El aumento de peso es más común con los agentes de combinación que contienen progestágenos similares a los andrógenos. Por lo general, puede controlarse cambiando a preparaciones con menos efecto de progestágeno o mediante dieta.
3. Puede haber una mayor pigmentación de la piel, en especial en mujeres de piel oscura. Tiende a aumentar con el tiempo, la incidencia es de aproximadamente 5% al final del primer año y cerca de 40% después de 8 años. Se cree que se ve agravado por la deficiencia de vitamina B. A menudo es reversible al suspender la medicación, pero consigue desaparecer de manera muy lenta.
4. El acné puede ser exacerbado por agentes que contienen progestágenos similares a los andrógenos (cuadro 40-2), mientras que los agentes que contienen grandes cantidades de estrógenos suelen causar una mejora notable en el acné.
5. El hirsutismo también logra verse agravado por los derivados de "19-nortestosterona", y en estos pacientes se prefieren las combinaciones que contienen progestágenos no androgénicos.
6. Se ha informado dilatación ureteral similar a la observada en el embarazo, y la bacteriuria es más frecuente.
7. Las infecciones vaginales son más comunes y más difíciles de tratar en pacientes que usan anticonceptivos orales.
8. La amenorrea ocurre en algunos pacientes. Tras el cese de la administración de anticonceptivos orales, 95% de los pacientes con historias menstruales normales retoman los periodos normales y todos, salvo unos pocos, retoman los ciclos normales durante los próximos meses. Sin embargo, algunos pacientes permanecen amenorreicos durante varios años. Muchos de estos pacientes también tienen galactorrea. Los pacientes que han tenido irregularidades menstruales antes de tomar anticonceptivos orales son en particular susceptibles a la amenorrea prolongada cuando los agentes se suspenden. Los niveles de prolactina deben medirse en estos pacientes, ya que muchos tienen prolactinomas.

C. Efectos adversos graves

1. *Trastornos vasculares:* El tromboembolismo fue uno de los primeros efectos no anticipados graves que se informaron y ha sido el más profundamente estudiado.

a. Enfermedad tromboembólica venosa: La enfermedad tromboembólica superficial o profunda en mujeres que no toman anticonceptivos orales ocurre en aproximadamente una paciente por 1 000 años-mujer. La incidencia general de estos trastornos en pacientes que toman anticonceptivos orales a dosis bajas es aproximadamente tres veces mayor. El riesgo de este trastorno aumenta durante el primer mes de uso de anticonceptivos y permanece constante durante varios años o más. El riesgo vuelve a la normalidad dentro de un mes cuando se interrumpe el uso. El riesgo de trombosis venosa o embolia pulmonar incrementa entre las mujeres con afecciones predisponentes como estasis, factores de la coagulación alterados como la antitrombina III, aumento de los niveles de homocisteína o lesiones. Los trastornos genéticos, incluidas las mutaciones en los genes que rigen la producción de proteína C (factor V Leiden), proteína S, cofactor hepático II y otros, aumentan notablemente el riesgo de tromboembolismo venoso. La incidencia de estos trastornos es demasiado baja para la detección costo-efectiva de los métodos actuales, pero los episodios previos o los antecedentes familiares logran ser útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo.

La incidencia de tromboembolismo venoso parece estar relacionada con el contenido de estrógenos pero no con el contenido de progestágeno de los anticonceptivos orales y no está relacionada con la edad, la paridad, la obesidad leve o el tabaquismo. La disminución del flujo sanguíneo venoso, la proliferación endotelial en las venas y las arterias y una mayor coagulabilidad de la sangre como resultado de los cambios en las funciones plaquetarias y los sistemas fibrinolíticos contribuyen a la mayor incidencia de trombosis. El principal inhibidor de la trombina del plasma, la antitrombina III, se reduce sustancialmente durante el uso de anticonceptivos orales. Este cambio ocurre en el primer mes de tratamiento y dura mientras persista el tratamiento, revirtiéndose dentro de un mes a partir de entonces.

b. Infarto de miocardio: El uso de anticonceptivos orales se asocia con un riesgo ligeramente mayor de infarto de miocardio en mujeres que son obesas, tienen antecedentes de preeclampsia o hipertensión o que tienen hiperlipoproteinemia o diabetes. Existe un riesgo mucho más alto en las mujeres que fuman. El riesgo atribuible a los anticonceptivos orales en mujeres de entre 30 y 40 años que no fuman es de aproximadamente cuatro casos por cada 100 000 usuarios por año, en comparación con 185 casos por 100 000 entre las mujeres de 40 a 44 años que fuman mucho. Se cree que la asociación con el infarto de miocardio implica la aceleración de la aterogénesis debido a la disminución de la tolerancia a la glucosa, la disminución de los niveles de HDL, el incremento de los niveles de LDL y el aumento de la agregación plaquetaria. Además, la facilitación del espasmo arterial coronario puede desempeñar un papel en algunos de estos pacientes. El componente progestacional de los anticonceptivos orales disminuye los niveles de colesterol HDL, en proporción a la actividad androgénica de la progestágeno. El efecto neto, por tanto, dependerá de la composición específica de la píldora utilizada y de la susceptibilidad del paciente a los efectos particulares. Estudios recientes sugieren que el riesgo de infarto no aumenta en usuarios anteriores que han suspendido los anticonceptivos orales.

c. Enfermedad cerebrovascular: El riesgo de accidente cerebrovascular se concentra en mujeres mayores de 35 años. Se incrementa en usuarios actuales de anticonceptivos orales, pero no en usuarios anteriores. Sin embargo, se ha encontrado que las hemorragias subaracnoideas acrecientan tanto entre usuarios actuales como pasados y logran aumentar con el tiempo. El riesgo de accidente cerebrovascular trombótico o hemorrágico atribuible a los anticonceptivos orales (basado en preparaciones más antiguas de dosis más altas) se ha estimado en alrededor de 37 casos por cada 100 000 usuarios por año.

En resumen, los datos disponibles indican que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de diversos trastornos cardiovasculares en todas las edades y entre los fumadores y los no fumadores. Sin embargo, este riesgo parece estar concentrado en mujeres de 35 años o más que fuman mucho. Está claro que estos factores de riesgo deben ser considerados en cada paciente individual para quien se está considerando anticonceptivos orales. Algunos expertos han sugerido que se realice una detección de coagulopatía antes de comenzar la anticoncepción oral.

2. *Trastornos gastrointestinales:* Se han notificado muchos casos de ictericia colestásica en pacientes que toman medicamentos que contienen progestágeno. Las diferencias en la incidencia de estos trastornos de una población a otra sugieren que pueden estar involucrados factores genéticos. La ictericia causada por estos agentes es similar a la producida por otros esteroides con sustitución 17-alquilo. Se observa con mayor frecuencia en los primeros tres ciclos y es particularmente común en mujeres con antecedentes de ictericia colestásica durante el embarazo. La ictericia y el prurito desaparecen 1-8 semanas después de suspender el medicamento.

También se ha descubierto que estos agentes aumentan la incidencia de la enfermedad sintomática de la vesícula biliar, incluidas la colecistitis y la colangitis. Éste es probablemente el resultado de las alteraciones responsables de la ictericia y los cambios en el ácido biliar descritos anteriormente.

También parece que la incidencia de adenomas hepáticos acrecienta en las mujeres que toman anticonceptivos orales. La enfermedad isquémica del intestino secundaria a la trombosis de las arterias y venas celiacas y mesentéricas superior e inferior también se ha reportado en mujeres que usan estos medicamentos.

3. *Depresión:* En aproximadamente 6% de los pacientes tratados con algunas preparacione se produce una depresión de grado suficiente para requerir el cese de la terapia.

4. *Cáncer:* La aparición de tumores malignos en pacientes que toman anticonceptivos orales se ha estudiado ampliamente. Ahora está claro que estos compuestos *reducen* el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. El uso de anticonceptivos orales no parece afectar el riesgo de cáncer de mama en la vida de la población general durante toda la vida. Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo en mujeres más jóvenes, y es posible que los tumores que se desarrollan en mujeres más jóvenes se vuelvan clínicamente aparentes más pronto. La relación del riesgo de cáncer de cuello uterino con el uso de anticonceptivos orales sigue siendo controvertida. Cabe señalar que una serie de estudios recientes asocian el uso de anticonceptivos orales por mujeres infectadas con el virus del papiloma humano con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino.

5. *Otro:* Además de los efectos anteriores, se han reportado otras reacciones adversas para las cuales no se ha establecido una relación causal. Éstos incluyen alopecia, eritema multiforme, eritema nodoso y otros trastornos de la piel.

Contraindicaciones y precauciones

Estos medicamentos están contraindicados en pacientes con tromboflebitis, fenómenos tromboembólicos y trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares o antecedentes de estas afecciones. No deben usarse para tratar el sangrado vaginal cuando se desconoce la causa. Deben evitarse en pacientes con tumores conocidos o sospechosos de cáncer de mama u otras neoplasias dependientes de estrógenos. Dado que estas preparaciones han causado el agravamiento de trastornos preexistentes, se deben evitar o usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, asma, eczema, migraña, diabetes, hipertensión, neuritis óptica, neuritis retrobulbar o trastornos convulsivos.

Los anticonceptivos orales logran producir edema y, por esa razón, deben usarse con gran precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o en quienes el edema es indeseable o peligroso.

Los estrógenos pueden aumentar la tasa de crecimiento de los fibromas. Por tanto, para las mujeres con estos tumores, se deben seleccionar los agentes con las cantidades más pequeñas de estrógeno y las progestágenos más androgénicas. El uso de agentes pro-

gestacionales, sólo para la anticoncepción, podría ser especialmente útil en tales pacientes (véase a continuación).

Estos agentes están contraindicados en adolescentes en quienes el cierre epifisario aún no se ha completado.

Las mujeres que usan anticonceptivos orales deben conocer una interacción importante que ocurre con los medicamentos antimicrobianos. Debido a que la flora gastrointestinal normal aumenta el ciclo enterohepático (y la biodisponibilidad) de los estrógenos, los medicamentos antimicrobianos que interfieren con estos organismos logran reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Además, la administración concomitante con inductores potentes de las enzimas metabolizadoras del microsoma hepático, como la rifampicina, puede aumentar el catabolismo hepático de estrógenos o progestágenos y disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Anticoncepción con progestágenos sola

Pequeñas dosis de progestágenos administradas por vía oral o por implantación debajo de la piel se pueden usar como anticonceptivos. Son en especial adecuados para su uso en pacientes para quienes la administración de estrógenos es indeseable. Son tan efectivos como los dispositivos intrauterinos o las píldoras combinadas que contienen 20-30 mcg de etinilestradiol. Hay una alta incidencia de sangrado anormal.

La anticoncepción eficaz también se puede lograr inyectando 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) cada 3 meses. Después de una dosis de 150 mg, la ovulación se inhibe durante al menos 14 semanas. Casi todos los usuarios experimentan episodios de manchado y sangrado impredecibles, particularmente durante el primer año de uso. Las manchas y el sangrado disminuyen con el tiempo, y la amenorrea es común. Esta preparación no es deseable para las mujeres que planean un embarazo poco después del cese de la terapia porque la supresión de la ovulación a veces puede persistir hasta 18 meses después de la última inyección. El uso de DMPA a largo plazo reduce la pérdida de sangre menstrual y se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de endometrio. La supresión de la secreción de estrógenos endógenos consigue asociarse con una reducción reversible de la densidad ósea, y los cambios en los lípidos plasmáticos se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis.

El método de implante de progestágeno utiliza la implantación subcutánea de cápsulas que contienen etonogestrel. Estas cápsulas liberan entre un quinto y un tercio de esteroides como agentes orales, son extremadamente eficaces y duran de 2 a 4 años. Los bajos niveles de hormonas tienen poco efecto sobre el metabolismo de las lipoproteínas y los carbohidratos o la presión arterial. Las desventajas incluyen la necesidad de inserción quirúrgica y extracción de cápsulas y cierto sangrado irregular en lugar de menstruaciones predecibles. Se observó una asociación de hipertensión intracraneal con un tipo de implante anterior en un pequeño número de mujeres que utilizaba el norgestrel. Las pacientes que experimentan dolor de cabeza o trastornos visuales deben controlarse por papiledema.

La anticoncepción con las progestágenos es útil en pacientes con enfermedad hepática, hipertensión, psicosis o retraso mental o tromboembolismo previo. Los efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, mareos, hinchazón y aumento de peso de 1-2 kg, y una reducción reversible de la tolerancia a la glucosa.

A. Anticonceptivos poscoitales

El embarazo puede prevenirse después del coito mediante la administración de estrógenos solos, la progestágeno sola o en combinación (anticoncepción "**del día siguiente**"). Cuando el tratamiento se inicia dentro de las 72 horas, es efectivo 99% del tiempo. Algunos esquemas efectivos se muestran en el cuadro 40-4. Las hormonas a menudo se administran con antieméticos, ya que 40% de las pacientes tienen náuseas o vómitos. Otros efectos adversos incluyen dolor de cabeza, mareos, sensibilidad en los senos y calambres abdominales y en las piernas. Una considerable controversia ha acompañado la propuesta de que estos agentes estén disponibles sin receta en Estados Unidos.

La mifepristona, un antagonista de los receptores de progesterona y glucocorticoides, tiene un efecto luteolítico y es eficaz como anticonceptivo poscoital. Cuando se combina con una prostaglandina, también es un abortivo eficaz.

Efectos beneficiosos de los anticonceptivos orales

Se ha puesto de manifiesto que la reducción de la dosis de los componentes de los anticonceptivos orales ha reducido marcadamente los efectos adversos leves y graves, proporcionando un método anticonceptivo de manera relativa seguro y conveniente para muchas mujeres jóvenes. El tratamiento con anticonceptivos orales también se ha demostrado que está asociado con muchos beneficios no relacionados con la anticoncepción. Éstos incluyen un riesgo reducido de quistes ováricos, cáncer de ovario y endometrio y enfermedad mamaria benigna. Hay una menor incidencia de embarazo ectópico. La deficiencia de hierro y la artritis reumatoide son menos comunes, y los síntomas premenstruales, la dismenorrea, la endometriosis, el acné y el hirsutismo consiguen mejorarse con su uso.

INHIBIDORES Y ANTAGONISTAS DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

TAMOXIFENO Y ESTRÓGENOS AGONISTAS PARCIALES RELACIONADOS

El tamoxifeno, un inhibidor agonista parcial competitivo del estradiol en el receptor de estrógeno (figura 40-5), fue el primer **modulador selectivo del receptor de estrógeno** (**SERM**, *selective estrogen receptor modulator*) que se introdujo. El mecanismo de sus relaciones mixtas agonista/antagonista con el receptor de estrógenos se ha estudiado intensamente, pero todavía no se comprende por

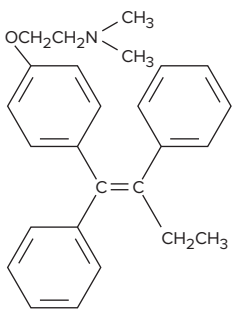
CUADRO 40-4 Esquema para el uso de anticonceptivos poscoitales

Estrógenos conjugados: 10 mg tres veces al día durante 5 días
Etinilestradiol: 2.5 mg dos veces al día durante 5 días
Dietilestilbestrol: 50 mg diarios durante 5 días
Mifepristona: 600 mg una vez con misoprostol, 400 mcg una vez[1]
L-norgestrel: 1.5 mg una vez (plan B una vez)[2]
L-norgestrel: 0.75 mg dos veces al día durante 1 día (p. ej., plan B)[2]
Norgestrel, 0.5 mg, con etinilestradiol, 0.05 mg (p. ej., Ovral, Preven):[2] dos tabletas y luego dos en 12 horas

[1] Mifepristona administrada el día 1, misoprostol el día 3.

[2] Vendidos como paquete de anticoncepción de emergencia.

completo. Las propuestas incluyen el reclutamiento de diferentes correguladores para el receptor de estrógeno cuando se une al tamoxifeno en lugar de a los estrógenos, la activación diferencial de los heterodímeros (ERα-ERβ) frente a los homodímeros, la competencia de ERα por ERβ y otros. El tamoxifeno se usa de manera amplia en el tratamiento paliativo del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y está aprobado para la quimioprevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (véase capítulo 54). Es un agente no esteroideo (véase estructura a continuación) que se administra por vía oral. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en unas pocas horas. El tamoxifeno tiene una semivida inicial de 7 a 14 horas en la circulación y se excreta principalmente en el hígado. Uno de sus metabolitos vía CYP2D6 es 4-hydroxitamoxifeno (endoxifeno), un SERM más potente. Por tanto, se deben evitar los inhibidores potentes de 2D6 en pacientes que reciben tamoxifeno. Se usa en dosis de 10-20 mg dos veces al día. Los sofocos, las náuseas y los vómitos ocurren en 25% de las pacientes y se observan otros efectos adversos menores. Los estudios de pacientes tratadas con el tamoxifeno como terapia adyuvante para el cáncer de mama temprano han demostrado una disminución de 35% en el cáncer de mama contralateral. Sin embargo, la terapia adyuvante extendida más allá de los 5 años en pacientes con cáncer de mama no ha mostrado una mejoría adicional en el resultado. De hecho, las líneas resistentes de células tumorales pueden reconocer el tamoxifeno como un agonista en lugar de un antagonista, tal vez debido a cambios en los correguladores que interactúan con el receptor de estrógeno. El **toremifeno** es un compuesto estructuralmente similar con propiedades, indicaciones y toxicidades muy afines.



Tamoxifeno

La prevención de la pérdida esperada de la densidad ósea de la columna lumbar y los cambios en los lípidos plasmáticos consistentes con una reducción en el riesgo de aterosclerosis también se han reportado en pacientes tratados con el tamoxifeno después de la menopausia espontánea o quirúrgica. Sin embargo, esta actividad agonista también afecta el útero y consigue aumentar el riesgo de cáncer de endometrio.

El **raloxifeno** es otro agonista-antagonista parcial de los estrógenos en algunos, pero no en todos, los tejidos diana. Tiene efectos estrogénicos sobre los lípidos y los huesos, pero parece no estimular el endometrio o la mama. Aunque está sujeto a un alto efecto de primer paso, el raloxifeno tiene un gran volumen de distribución y una larga semivida (>24 horas), por lo que se puede tomar una vez al día. El raloxifeno se ha aprobado en Estados Unidos para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y la profilaxis del cáncer de mama en mujeres con factores de riesgo. Se han desarrollado los SERM más nuevos y uno, el **bazedoxifeno**, en combinación con estrógenos conjugados, está aprobado para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y la profilaxis de la osteoporosis posmenopáusica.

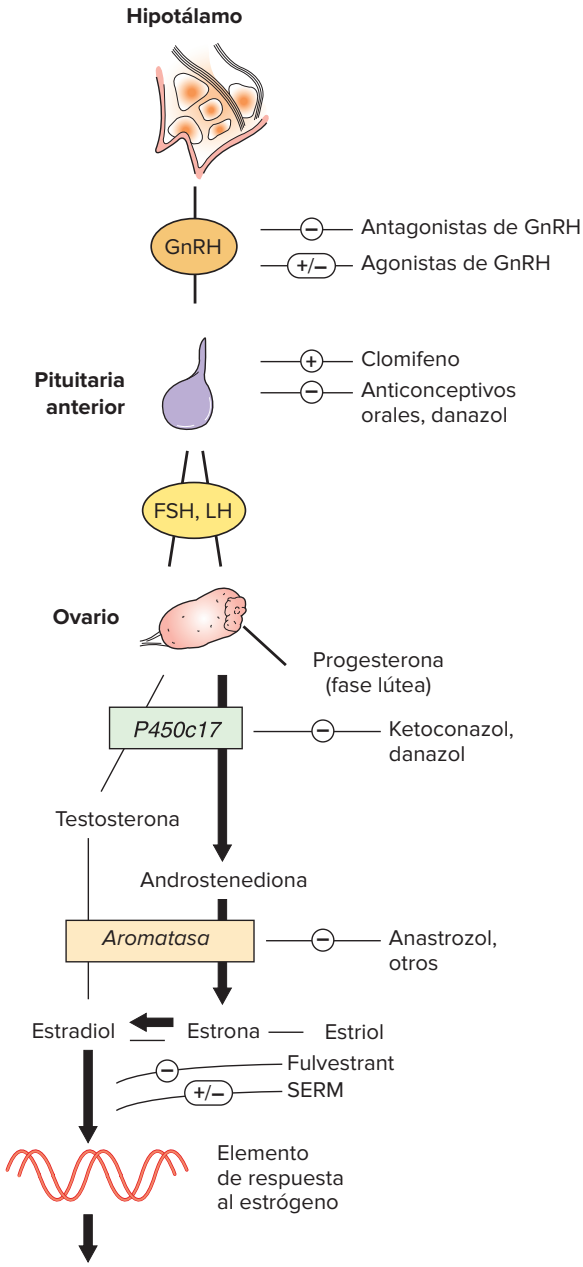


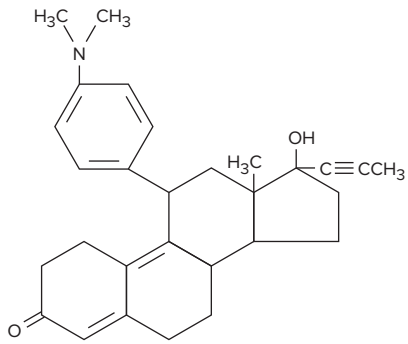
FIGURA 40-5 Control de la secreción ovárica y las acciones de sus hormonas. En la fase folicular, el ovario produce principalmente estrógenos; en la fase lútea produce estrógenos y progesterona. SERM, moduladores selectivos del receptor de estrógeno. Véase texto.

El clomifeno es un agonista parcial más antiguo, un estrógeno débil que también actúa como un inhibidor competitivo de los estrógenos endógenos (figura 40-5). Este agonista ha encontrado uso como un agente inductor de la ovulación (véase más abajo).

MIFEPRISTONA (RU-486)

La mifepristona es un "19-norsteroide" que se une fuertemente a los receptores de progesterona y glucocorticoides e inhibe la actividad de la progesterona y la de los glucocorticoides (véase capítulo 39).

El fármaco tiene propiedades luteolíticas en 80% de las mujeres cuando se administran en el periodo de medio luteal. Se desconoce el mecanismo de este efecto, pero puede proporcionar la base para usar la mifepristona como un anticonceptivo (a diferencia de un abortivo). Sin embargo, debido a que el compuesto tiene una semivida larga de 20-40 horas, grandes dosis consiguen prolongar la fase folicular del ciclo subsiguiente y, por tanto, dificultan el uso continuo para este fin. Una dosis única de 600 mg es un anticonceptivo poscoital de emergencia eficaz, aunque puede provocar una ovulación retrasada en el siguiente ciclo. Como se señaló en el capítulo 39, el fármaco también se une y actúa como un antagonista en el receptor de glucocorticoides. Los estudios clínicos limitados sugieren que la mifepristona u otros análogos con propiedades similares pueden ser útiles en el tratamiento de la endometriosis, el síndrome de Cushing, el cáncer de mama y posiblemente otras neoplasias, como los meningiomas que contienen receptores de glucocorticoides o progesterona.



Mifepristona

Hasta ahora, el principal uso de la mifepristona ha sido interrumpir los embarazos precoces. Las dosis de 400-600 mg/d durante 4 días u 800 mg/d durante 2 días abortaron con éxito en >85% de las mujeres estudiadas. El principal efecto adverso fue un sangrado prolongado que en la mayoría de las ocasiones no requirió tratamiento. La combinación de una sola dosis oral de 600 mg de mifepristona y un pesario vaginal que contiene 1 mg de prostaglandina E_1 o el misoprostol oral ha demostrado interrumpir eficazmente el embarazo en más de 95% de las pacientes tratadas durante las primeras 7 semanas después de la concepción. Los efectos adversos de los medicamentos incluyen vómitos, diarrea y dolor abdominal o pélvico. Hasta 5% de las pacientes tienen sangramiento vaginal que requiere intervención. Debido a estos efectos adversos, la mifepristona es administrada sólo por médicos en centros de planificación familiar. *Nota:* En un número muy pequeño de casos, el uso de una tableta vaginal para la dosis de prostaglandina se ha asociado con la sepsis, por lo que se recomienda que *ambos* medicamentos se administren por vía oral en todas las pacientes.

La ZK 98734 (lilopristona) es un potente inhibidor experimental de la progesterona y abortivo en dosis de 25 mg dos veces al día. Al igual que la mifepristona, también parece tener actividad antiglucocorticoide.

DANAZOL

El danazol, un derivado de isoxazol de la etisterona (17α-etiniltestosterona) con actividades progestacionales, androgénicas y glucocorticoides débiles, se usa para suprimir la función ovárica. El danazol inhibe el aumento de LH y FSH a mitad del ciclo y logra evitar el aumento compensatorio de LH y FSH después de la castración en los animales, pero no reduce ni suprime significativamente los niveles basales de LH o FSH en mujeres normales (figura 40-5). El danazol se une a los receptores de andrógenos, progesterona y glucocorticoides y puede traslocar el receptor de andrógenos al núcleo para iniciar la síntesis de RNA específica de andrógenos. No se une a los receptores de estrógenos intracelulares, pero se une a las globulinas fijadoras de hormonas sexuales y corticosteroides. Inhibe la P450scc (la enzima que desdobla la cadena del lado del colesterol), 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, P450c17 (17α-hidroxilasa), P450c11 (11β-hidroxilasa) y P450c21 (21β-hidroxilasa). Sin embargo, no inhibe la aromatasa, la enzima requerida para la síntesis de estrógenos. Aumenta la eliminación media de progesterona, probablemente compitiendo con la hormona por proteínas de unión, y puede tener efectos similares sobre otras hormonas esteroideas activas. La etisterona, un metabolito principal del danazol, tiene efectos tanto androgénicos como progestacionales leves.

El danazol se metaboliza de forma lenta en los humanos, teniendo una semivida >15 horas. Esto da como resultado niveles circulantes estables cuando el medicamento se administra dos veces al día. Está altamente concentrado en el hígado, las glándulas suprarrenales y los riñones, y se excreta tanto por las heces como por la orina.

El danazol se ha empleado como un inhibidor de la función gonadal y ha encontrado su principal uso en el tratamiento de la endometriosis. Para este propósito, puede administrarse en una dosis de 600 mg/d. La dosis se reduce a 400 mg/d después de 1 mes y a 200 mg/d en 2 meses. Alrededor de 85% de las pacientes muestran una mejoría marcada de 3 a 12 meses.

El danazol también se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad fibroquística de la mama y en los trastornos hematológicos o alérgicos, incluyendo la hemofilia, enfermedad de Navidad, púrpura trombocitopénica idiopática y edema angioneurótico.

Los principales efectos adversos son aumento de peso, edema, disminución del tamaño de las mamas, acné y piel grasa, aumento del crecimiento del cabello, intensidad de la voz, dolor de cabeza, acaloramientos, cambios en la libido y calambres musculares. Aunque los efectos adversos leves son muy comunes, rara vez es necesario descontinuar el medicamento debido a ellos. Casualmente, debido a su actividad glucocorticoide inherente, el danazol logra causar supresión suprarrenal.

El danazol debe usarse con gran precaución en pacientes con disfunción hepática, ya que se ha informado que produce daño hepatocelular de leve a moderado en algunos pacientes, como lo demuestran los cambios enzimáticos. También está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, ya que puede producir anomalías urogenitales en la descendencia.

OTROS INHIBIDORES

El **anastrozol**, un inhibidor no esteroideo selectivo de la aromatasa (la enzima requerida para la síntesis de estrógenos, figuras 40-2 y 40-5), es efectivo en algunas mujeres cuyos tumores de mama se han vuelto resistentes al tamoxifeno (véase capítulo 54). El **letrozol** es similar.

El **exemestano**, una molécula de esteroides, es un inhibidor irreversible de la aromatasa. Al igual que el anastrozol y el letrozol, está aprobado para su uso en mujeres con cáncer de mama avanzado (consúltese capítulo 54).

Varios otros inhibidores de la aromatasa se están sometiendo a ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama. El **fadrozol** es un inhibidor oral no esteroideo (triazólico) de la actividad de la aromatasa. Estos compuestos parecen ser tan efectivos como el tamoxifeno. Además de su uso en el cáncer de mama, los inhibidores de la aromatasa se han utilizado con éxito como adjuntos a los antagonistas de los andrógenos en el tratamiento de la pubertad precoz y como tratamiento primario en el síndrome de aromatasa excesiva.

El **fulvestrant** es un antagonista del receptor de estrógeno puro que ha sido algo más efectivo que aquellos con efectos agonistas parciales en algunos pacientes que se han vuelto resistentes al tamoxifeno. El fulvestrant está aprobado para su uso en pacientes con cáncer de mama que se han vuelto resistentes al tamoxifeno. ICI 164,384 es un antagonista más nuevo; inhibe la dimerización del receptor de estrógeno ocupado e interfiere con su unión al DNA.

El **GnRH** y sus análogos (la **nafarelina**, la **buserelina**, etc.) se han vuelto importantes tanto para estimular como para inhibir la función ovárica. Se tratan en el capítulo 37.

AGENTES INDUCTORES DE LA OVULACIÓN

CLOMIFENO

El citrato de clomifeno, un agonista parcial de estrógenos, está estrechamente relacionado con el estrógeno clorotrianiseno (figura 40-3). Este compuesto se absorbe bien cuando se toma por vía oral. Tiene una semivida de 5-7 días y se excreta principalmente en la orina. Presenta una unión significativa a proteínas y circulación enterohepática y se distribuye a los tejidos adiposos.

Efectos farmacológicos

A. Mecanismos de acción

El clomifeno es un agonista parcial de los receptores de estrógenos. Los efectos agonistas estrogénicos se demuestran mejor en los animales con marcada deficiencia gonadal. También se ha demostrado que el clomifeno inhibe de manera eficaz la acción de los estrógenos más fuertes. En los humanos, conduce a un aumento en la secreción de gonadotropinas y estrógenos al inhibir el efecto de retroalimentación negativa del estradiol sobre la liberación de gonadotropinas (figura 40-5).

B. Efectos

La importancia farmacológica del clomifeno depende de su capacidad para estimular la ovulación en mujeres con oligomenorrea o amenorrea y disfunción ovulatoria. La mayoría de los pacientes sufren de síndrome de ovario poliquístico, un trastorno común que afecta aproximadamente 7% de las mujeres en edad reproductiva. El síndrome se caracteriza por hiperandrogenismo ovárico dependiente de gonadotropina asociado con anovulación e infertilidad. El trastorno se acompaña con frecuencia de hiperandrogenismo suprarrenal. El clomifeno probablemente bloquea la influencia inhibidora de la retroalimentación de los estrógenos en el hipotálamo, causando un aumento de gonadotropinas, lo que lleva a la ovulación.

Uso clínico

El clomifeno se usa en el tratamiento de los trastornos de la ovulación en pacientes que desean quedar embarazadas. Usualmente, una sola ovulación es inducida por un ciclo único de tratamiento, y el paciente debe ser tratado de manera periódica hasta que se logre el embarazo, ya que la función ovulatoria cíclica normal por lo general no se reanuda. El compuesto no tiene ningún valor en pacientes con insuficiencia ovárica o hipofisaria.

Cuando el clomifeno se administra en una dosis de 100 mg/d durante 5 días, se observa un incremento en la LH y la FSH en el plasma después de varios días. En pacientes que ovulan, el aumento inicial es seguido por un segundo aumento de los niveles de gonadotropina justo antes de la ovulación.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes en pacientes tratados con este medicamento son los sofocos, que se asemejan a los que experimentan las pacientes menopáusicas. Tienden a ser leves y desaparecen cuando se suspende el medicamento. Se han recibido informes ocasionales de síntomas oculares debido a la intensificación y prolongación de las imágenes posteriores. Éstos son por lo general de corta duración. Se han notificado dolor de cabeza, estreñimiento, reacciones alérgicas de la piel y pérdida de cabello reversible en ocasiones.

El uso efectivo del clomifeno se asocia con algo de estimulación de los ovarios y por lo general con agrandamiento de los ovarios. El grado de aumento tiende a ser mayor y su incidencia más alta en pacientes que tienen ovarios dilatados al comienzo de la terapia.

También se ha informado de una variedad de otros síntomas, como náuseas y vómitos, aumento de la tensión nerviosa, depresión, fatiga, dolor en los senos, aumento de peso, frecuencia urinaria y menstruación abundante. Sin embargo, éstos parecen ser el resultado de los cambios hormonales asociados con un ciclo menstrual ovulatorio más que de la medicación. La incidencia de embarazo múltiple es de aproximadamente 10%. No se ha demostrado que el clomifeno tenga un efecto adverso cuando se administra inadvertidamente a mujeres que ya están embarazadas.

Contraindicaciones y precauciones

Se deben observar precauciones especiales en pacientes con ovarios dilatados. Se cree que estas mujeres son más sensibles a este medicamento y deben recibir pequeñas dosis. Cualquier paciente que se queja de síntomas abdominales debe ser examinado de manera cuidadosa. El crecimiento ovárico máximo se produce después de que se haya completado el ciclo de 5 días, y se puede demostrar que muchas pacientes tienen un aumento palpable en el tamaño del ovario entre el séptimo y el décimo días. El tratamiento con el clomifeno por más de un año logra estar asociado con un mayor riesgo de cáncer de ovario de bajo grado; sin embargo, la evidencia de este efecto no es concluyente.

También se deben tomar precauciones especiales en pacientes con síntomas visuales asociados con la terapia con el clomifeno, ya que estos síntomas consiguen que actividades como conducir sean más peligrosas.

OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN TRASTORNOS OVULATORIOS

Además del clomifeno, se usa una variedad de otros agentes hormonales y no hormonales en el tratamiento de los trastornos anovulatorios. Se tratan en el capítulo 37.

LOS TESTÍCULOS (ANDRÓGENOS Y ESTEROIDES ANABÓLICOS, ANTIANDRÓGENOS Y ANTICONCEPCIÓN MASCULINA)

El testículo, al igual que el ovario, tienen funciones tanto gametogénicas como endocrinas. El inicio de la función gametogénica de los testículos está controlado en gran parte por la secreción de FSH por parte de la hipófisis. También se requieren altas concentraciones de testosterona en la zona para continuar la producción de esperma en los túbulos seminíferos. Las células de Sertoli en los túbulos seminíferos pueden ser la fuente del estradiol producido en los testículos a través de la aromatización de la testosterona producida localmente. Bajo la estimulación por LH, las células intersticiales o de Leydig que se encuentran en los espacios entre los túbulos seminíferos producen testosterona. Las células de Sertoli en el testículo sintetizan y secretan una variedad de proteínas activas, que incluyen el factor inhibidor del conducto de Müller, la inhibina y la activina. Como en el ovario, la inhibina y la activina parecen ser el producto de tres genes que producen una subunidad α común y dos subunidades β, A y B. La activina se compone de las dos subunidades β ($\beta_A\beta_B$). Hay dos inhibinas (A y B), que contienen la subunidad α y una de las subunidades β. La activina estimula la liberación de FSH pituitaria y es estructuralmente similar al factor de crecimiento transformante β, que también aumenta la FSH. Las inhibinas junto con la testosterona y la dihidrotestosterona son responsables de la inhibición por retroalimentación de la secreción de FSH hipofisaria.

ANDRÓGENOS Y ESTEROIDES ANABÓLICOS

En los humanos, el andrógeno más importante secretado por los testículos es la testosterona. Las vías de síntesis de la testosterona en los testículos son similares a las descritas previamente para la glándula suprarrenal y el ovario (figuras 39-1 y 40-2).

En los hombres, aproximadamente 8 mg de testosterona se producen de manera diaria. Alrededor de 95% es producido por las células de Leydig y sólo 5% por las glándulas suprarrenales. El testículo también secreta pequeñas cantidades de otro andrógeno potente, dihidrotestosterona, así como androstenediona y dehidroepiandrosterona, que son andrógenos débiles. La pregnenolona y la progesterona y sus derivados 17-hidroxilados también se liberan en pequeñas cantidades. Los niveles plasmáticos de testosterona en los hombres son cerca de 0.6 mcg/dL después de la pubertad y parecen disminuir después de los 50 años. La testosterona también está presente en el plasma de mujeres en concentraciones de alrededor de 0.03 mcg/dL y se obtiene en partes aproximadamente iguales de los ovarios y suprarrenales y por la conversión periférica de otras hormonas.

Alrededor de 65% de la testosterona circulante está ligada a la globulina fijadora de hormonas sexuales. La SHBG aumenta en el plasma por el estrógeno, la hormona tiroidea y en pacientes con cirrosis hepática. Se reduce por los andrógenos y la hormona del crecimiento y es menor en las personas obesas. La mayor parte de la testosterona restante está ligada a la albúmina. Aproximadamente 2% permanece libre y disponible para ingresar a las células y unirse a los receptores intracelulares.

Metabolismo

En muchos tejidos blanco, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona por la 5α-reductasa. En estos tejidos, la dihidrotestosterona es el principal andrógeno activo. La conversión de testosterona en estradiol por la aromatasa P450 también ocurre en algunos tejidos, como el adiposo, el hígado y el hipotálamo, donde puede ser importante para regular la función gonadal.

La principal vía para la degradación de la testosterona en los humanos ocurre en el hígado, con la reducción del doble enlace y la cetona en el anillo A, como se ve en otros esteroides con una configuración de Δ^4-cetona en el anillo A. Esto conduce a la producción de sustancias inactivas como la androsterona y la etiocolanolona que luego se conjugan y se excretan en la orina.

La androstenediona, la dehidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*) también se producen en cantidades significativas en humanos, aunque en gran parte en la glándula suprarrenal en lugar de los testículos. Contribuyen ligeramente al proceso de maduración normal que respalda otros cambios puberales dependientes de andrógenos en el ser humano, principalmente el desarrollo del vello púbico y axilar y la maduración ósea. Como se señaló en el capítulo 39, algunos estudios sugieren que DHEA y DHEAS pueden tener otros efectos metabólicos y del sistema nervioso central y consiguen prolongar la vida de los conejos. En los hombres, logran mejorar la sensación de bienestar e inhibir la aterosclerosis. En un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con lupus eritematoso sistémico, DHEA demostró algunos efectos beneficiosos (véase "Andrógenos suprarrenales", capítulo 39). Los andrógenos suprarrenales se metabolizan en gran medida de la misma manera que la testosterona. Ambos esteroides, pero en particular la androstenediona, pueden convertirse por los tejidos periféricos en estrona en cantidades muy pequeñas (1-5%). La enzima P450 aromatasa responsable de esta conversión también se encuentra en el cerebro y se cree que desempeña un papel importante en el desarrollo.

Efectos fisiológicos

En el hombre normal, la testosterona o su metabolito activo 5α-dihidrotestosterona es responsable de los muchos cambios que ocurren en la pubertad. Además de las propiedades generales de promoción del crecimiento de los andrógenos en los tejidos del cuerpo, estas hormonas son responsables del crecimiento del pene y del escroto. Los cambios en la piel incluyen la aparición de vello púbico, axilar y de barba. Las glándulas sebáceas se vuelven más activas, y la piel tiende a volverse más espesa y grasosa. La laringe crece y las cuerdas vocales se vuelven más gruesas, lo que lleva a una voz de tono grave. El crecimiento esquelético se estimula y el cierre epifisario se acelera. Otros efectos incluyen crecimiento de la próstata y vesículas seminales, oscurecimiento de la piel y aumento de la circulación de la piel. Los andrógenos desempeñan un papel importante en la estimulación y el mantenimiento de la función sexual en los hombres. Los andrógenos incrementan la masa corporal magra y estimulan el crecimiento del vello corporal y la secreción de sebo. Los efectos metabólicos incluyen la reducción de la unión de hormonas y otras proteínas portadoras y el aumento de la síntesis hepática de factores de coagulación, triglicéridos lipasa, α_1-antitripsina, haptoglobina y ácido siálico. También estimulan la secreción de eritropoyetina renal y disminuyen los niveles de HDL.

Esteroides sintéticos con acción androgénica y anabólica

La testosterona, cuando se administra por vía oral, se absorbe de manera rápida. Sin embargo, se convierte en gran medida a metabolitos inactivos, y sólo cerca de una sexta parte de la dosis administrada está disponible en forma activa. La testosterona se puede administrar por vía parenteral, pero tiene un tiempo de absorción más prolongado y una mayor actividad en las formas del propionato, el enantato, el undecanoato o éster de cipionato. Estos derivados se hidrolizan para liberar la testosterona libre en el sitio de la inyección. Los derivados de la testosterona alquilados en la posición 17, por ejemplo, la metiltestosterona y la fluoximesterona, son activos cuando se administran por vía oral.

La testosterona y sus derivados se han utilizado por sus efectos anabólicos, así como en el tratamiento de la deficiencia de la testosterona. Aunque la testosterona y otros esteroides activos conocidos consiguen aislarse en forma pura y medirse en peso, los ensayos biológicos se siguen utilizando en la investigación de nuevos compuestos. En algunos de estos estudios en animales, los efectos anabólicos del compuesto medido por los efectos tróficos en los músculos o en la reducción de la excreción de nitrógeno logran disociarse de los otros efectos androgénicos. Esto ha llevado a la comercialización de compuestos que se dice que tienen actividad anabólica asociada sólo a efectos androgénicos débiles. Desafortunadamente, esta disociación es menos marcada en los humanos que en los animales utilizados para la prueba (cuadro 40-5), y todos son potentes andrógenos.

CUADRO 40-5 Andrógenos: preparaciones disponibles y androgénica relativa: actividad anabólica en animales

Droga	Androgénico:actividad anabólica
Testosterona	1:1
Cipionato de testosterona	1:1
Enantato de testosterona	1:1
Metiltestosterona	1:1
Fluoximesterona	1:2
Oximetolona	1:3
Oxandrolona	1:3-1:13
Decanoato de nandrolona	1:2.5-1:4

Efectos farmacológicos

A. Mecanismo de acción

Al igual que otros esteroides, la testosterona actúa intracelularmente en las células blanco. En la piel, la próstata, las vesículas seminales y el epidídimo, la 5α-reductasa la convierte en 5α-dihidrotestosterona. En estos tejidos, la dihidrotestosterona es el andrógeno dominante. La distribución de esta enzima en el feto es diferente y tiene implicaciones importantes en el desarrollo.

La testosterona y la dihidrotestosterona se unen al receptor androgénico intracelular, iniciando una serie de eventos similares a los descritos con anterioridad para el estradiol y la progesterona, que conducen al crecimiento, la diferenciación y la síntesis de una variedad de enzimas y otras proteínas funcionales.

B. Efectos

En el varón en la pubertad, los andrógenos causan el desarrollo de las características sexuales secundarias (véase arriba). En el varón adulto, grandes dosis de la testosterona, cuando se administran solas, o sus derivados, suprimen la secreción de gonadotropinas y provocan cierta atrofia del tejido intersticial y los túbulos de los testículos. Dado que se requieren dosis bastante grandes de andrógenos para suprimir la secreción de gonadotropina, se ha postulado que la inhibina, en combinación con los andrógenos, es responsable del control de retroalimentación de la secreción. En las mujeres, los andrógenos son capaces de producir cambios similares a los observados en el varón prepúberes. Éstos incluyen el crecimiento del vello facial y corporal, la profundización de la voz, la ampliación del clítoris, la calvicie frontal y la musculatura prominente. Los andrógenos naturales estimulan la producción de eritrocitos.

La administración de andrógenos reduce la excreción de nitrógeno en la orina, lo que indica un aumento en la síntesis de proteínas o una disminución en la descomposición de proteínas en el cuerpo. Este efecto es mucho más pronunciado en las mujeres y niños que en los hombres normales.

Usos clínicos

A. Terapia de reemplazo de andrógenos en hombres

Los andrógenos se usan para reemplazar o aumentar la secreción endógena de andrógenos en hombres con hipogonadismo (cuadro 40-6). Incluso en presencia de deficiencia hipofisaria, se usan andrógenos en lugar de la gonadotropina, excepto cuando se quiere lograr la espermatogénesis normal. En pacientes con hipopituitarismo, los andrógenos no se agregan al régimen de tratamiento hasta la pubertad, momento en el que se instituyen en dosis gradualmente crecientes para lograr el crecimiento acelerado y el desarrollo de características sexuales secundarias. En estos pacientes, el tratamiento debe comenzar con agentes de acción prolongada como el enantato de testosterona o el cipionato en dosis de 50 mg por vía intramuscular, en inicio cada 4, luego cada 3 y finalmente cada 2 semanas, con cada cambio teniendo lugar en intervalos de 3 meses. Luego, la dosis se duplica a 100 mg cada 2 semanas hasta que se completa la maduración. En conclusión, se cambia a la dosis de reemplazo para adultos de 200 mg a intervalos de 2 semanas.

El propionato de la testosterona, aunque potente, tiene una acción de corta duración y no es práctico para el uso a largo plazo. El undecanoato de testosterona se puede administrar por vía oral, administrando grandes cantidades del esteroide dos veces al día (p. ej., 40 mg/d); sin embargo, esto no se recomienda porque la administración oral de la testosterona se ha asociado con tumores hepáticos. La testosterona también se puede administrar por vía transdérmica; parches o geles para la piel que están disponibles para la aplicación escrotal u otra área de la piel. Por lo general, se requieren dos aplicaciones diarias para la terapia de reemplazo. Los pellets implantados y otras preparaciones de acción prolongada están en estudio. El desarrollo de policitemia o hipertensión consigue requerir alguna reducción en la dosis.

B. Trastornos ginecológicos

Los andrógenos se usan en ocasiones en el tratamiento de ciertos trastornos ginecológicos, pero los efectos indeseables en las mujeres son tales que deben usarse con gran precaución. Los andrógenos se han usado para reducir la congestión mamaria durante el periodo posparto, generalmente junto con los estrógenos. El andrógeno débil danazol se usa en el tratamiento de la endometriosis (véase arriba).

CUADRO 40-6 Preparaciones de andrógenos para terapia de reemplazo

Droga	Vía de administración	Dosificación
Metiltestosterona	Oral	25-50 mg/d
	Sublingual (bucal)	5-10 mg/d
Fluoximesterona	Oral	2-10 mg/d
Enantato de testosterona	Intramuscular	Véase texto
Cipionato de testosterona	Intramuscular	Véase texto
Testosterona	Transdérmico	2.5-10 mg/d
	Gel tópico (1%)	5-10 g/d

Los andrógenos a veces se administran en combinación con estrógenos para la terapia de reemplazo en el periodo posmenopáusico, en un intento de eliminar el sangramiento endometrial que consigue ocurrir cuando sólo se usan estrógenos y para aumentar la libido. Se han utilizado para la quimioterapia de tumores de mama en mujeres premenopáusicas.

C. Uso como agentes anabolizantes de proteínas

Los andrógenos y los esteroides anabólicos se han usado junto con medidas dietéticas y ejercicios en un intento de revertir la pérdida de proteínas después de un trauma, cirugía o inmovilización prolongada y en pacientes con enfermedades debilitantes. La evidencia para apoyar este uso de andrógenos es pobre, excepto cuando el hipogonadismo también está presente.

D. Anemia

En el pasado, se emplearon grandes dosis de andrógenos en el tratamiento de anemias refractarias como la anemia aplásica, la anemia de Fanconi, la anemia de células falciformes, la mielofibrosis y las anemias hemolíticas. La eritropoyetina recombinante ha sustituido a los andrógenos en gran medida para este fin.

E. Osteoporosis

Los andrógenos y los agentes anabólicos se han utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, ya sea solos o en combinación con estrógenos. Con la excepción de la terapia de sustitución en el hipogonadismo, los bisfosfonatos han reemplazado en gran medida el uso de andrógenos para este propósito.

F. Uso como estimuladores de crecimiento

Estos agentes se han usado para estimular el crecimiento en niños con retraso en la pubertad. Si los medicamentos se usan con cuidado, estos niños probablemente alcanzarán su altura adulta esperada. Si el tratamiento es demasiado vigoroso, el paciente puede crecer rápidamente al principio, pero no conseguirá la estatura final prevista porque se acelera el cierre epifisario. Es difícil controlar este tipo de terapia de manera adecuada incluso con exámenes radiológicos frecuentes de las epífisis, ya que la acción de las hormonas en los centros epifisarios puede continuar durante muchos meses después de suspender el tratamiento.

G. El abuso de esteroides y andrógenos anabólicos en los deportes

El uso de esteroides anabólicos por los atletas ha recibido atención en todo el mundo. Muchos atletas y sus entrenadores creen que los esteroides anabólicos —en dosis 10-200 veces mayores que la producción fisiológica diaria normal— aumentan la fuerza y la agresividad, mejorando así el rendimiento competitivo. Tales efectos se han demostrado inequívocamente sólo en mujeres. Además, los efectos adversos de estos fármacos claramente hacen desaconsejable su uso. Como resultado, la mayoría de las organizaciones deportivas han desarrollado pruebas extremadamente sensibles, aleatorias y aplican fuertes sanciones si se detectan drogas.

H. Envejecimiento

La producción de andrógenos disminuye con la edad en los hombres y logra contribuir a la disminución de la masa muscular, la fuerza y la libido. Los estudios preliminares de reemplazo de andrógenos en hombres de edad avanzada con bajos niveles de andrógenos muestran un aumento en la masa corporal magra y el hematocrito y una disminución en el recambio óseo. Sin embargo, muchos factores aparte de la producción deficiente de andrógenos contribuyen a estos efectos del envejecimiento. Se necesitarán estudios más largos para evaluar la utilidad de esta terapia.

Efectos adversos

Los efectos adversos de estos compuestos se deben en gran medida a sus acciones masculinizantes y son más notables en mujeres y niños prepúberes. En las mujeres, la administración de más de 200-300 mg de testosterona por mes generalmente se asocia con hirsutismo, acné, amenorrea, agrandamiento del clítoris y profundización de la voz. Estos efectos pueden ocurrir con dosis aún más pequeñas en algunas mujeres. Algunos de los esteroides androgénicos ejercen actividad progestacional, lo que provoca hemorragia endometrial al suspenderse. Estas hormonas también alteran los lípidos séricos y podrían aumentar la susceptibilidad a la enfermedad aterosclerótica en las mujeres.

Exclusivamente, bajo las circunstancias más inusuales, los andrógenos no deben usarse en bebés. Estudios recientes en animales sugieren que la administración de andrógenos en los primeros años de vida puede tener profundos efectos en la maduración de los centros del sistema nervioso central que gobiernan el desarrollo sexual, en particular en las mujeres. La administración de estos medicamentos a las mujeres embarazadas puede conducir a la masculinización o la submasculinización de los genitales externos en el feto femenino y masculino, respectivamente. Aunque los efectos mencionados con anterioridad logran estar menos marcados con los agentes anabólicos, sí ocurren.

La retención de sodio y el edema no son comunes, pero se deben vigilar cuidadosamente en pacientes con enfermedad cardiaca y renal.

La mayoría de los andrógenos sintéticos y agentes anabólicos son esteroides con sustitución 17-alquilo. La administración de medicamentos con esta estructura a menudo se asocia con evidencia de disfunción hepática. Ésta por lo general ocurre temprano en el curso del tratamiento, y el grado es proporcional a la dosis. Los niveles de bilirrubina pueden aumentar hasta que la ictericia clínica sea evidente. La ictericia colestásica es reversible al cesar la terapia y no se producen cambios permanentes. En hombres mayores, consigue desarrollarse hiperplasia prostática, causando retención urinaria.

La terapia de reemplazo en hombres puede causar acné, apnea del sueño, eritrocitosis, ginecomastia y azoospermia. Las dosis suprafisiológicas de andrógenos producen azoospermia y disminución en el tamaño testicular, y ambos logran tardar meses en recuperarse después del cese de la terapia. Los andrógenos alquilados en altas dosis pueden producir peliosis hepática, colestasis e insufi-

ciencia hepática. Reducen el HDL en el plasma y pueden aumentar el LDL. También se han reportado adenomas y carcinomas hepáticos. Los efectos conductuales incluyen dependencia psicológica, incremento de la agresividad y síntomas psicóticos.

Contraindicaciones y precauciones

El uso de esteroides androgénicos está contraindicado en mujeres embarazadas o mujeres que pueden quedar embarazadas durante el curso de la terapia.

Los andrógenos no deben administrarse a pacientes varones con carcinoma de próstata o mama. Hasta que se conozca más sobre los efectos de estas hormonas en el sistema nervioso central de los infantes en desarrollo, se deben evitar en bebés y niños pequeños.

Se requiere precaución especial al administrar estos medicamentos a los niños para que produzcan un crecimiento acelerado. En la mayoría de los pacientes, el uso de somatotropina es más apropiado (véase capítulo 37).

Se debe tener cuidado en la administración de estos medicamentos a pacientes con enfermedades renales o cardiacas predispuestas a edema. Si se produce retención de sodio y agua, responderá a la terapia diurética.

La terapia con la metiltestosterona se asocia con creatinuria, pero se desconoce la importancia de este hallazgo.

Precaución: Se han notificado varios casos de carcinoma hepatocelular en pacientes con anemia aplásica tratados con andrógenos anabólicos. En su lugar, se deben usar eritropoyetina y factores estimulantes de colonias (véase capítulo 33).

SUPRESIÓN DEL ANDRÓGENO Y ANTIANDRÓGENOS

SUPRESIÓN DE ANDRÓGENOS

En contraste con la falta de indicaciones sólidas para el uso de suplementos de andrógenos (excepto en el caso del hipogonadismo), el uso de inhibidores de la síntesis de andrógenos y de antagonistas de andrógenos tiene varias aplicaciones bien documentadas. El tratamiento del carcinoma de próstata avanzado a menudo requiere orquiectomía o grandes dosis de estrógenos para reducir el andrógeno endógeno disponible. Los efectos psicológicos del primero y la ginecomastia producida por este último hacen que estos enfoques sean indeseables. Como se señaló en el capítulo 37, los análogos de GnRH, como la goserelina, la nafarelina, la buserelina y el acetato de leuprolida, producen una supresión gonadal efectiva cuando los niveles sanguíneos son continuos en lugar de pulsátiles (véanse capítulo 37 y figura 40-6).

ANTIANDRÓGENOS

La utilidad potencial de los antiandrógenos en el tratamiento de pacientes que producen cantidades excesivas de testosterona ha llevado a la búsqueda de medicamentos efectivos que puedan usarse para este propósito. Varios enfoques del problema, en especial la inhibición de la síntesis y el antagonismo del receptor, han tenido cierto éxito.

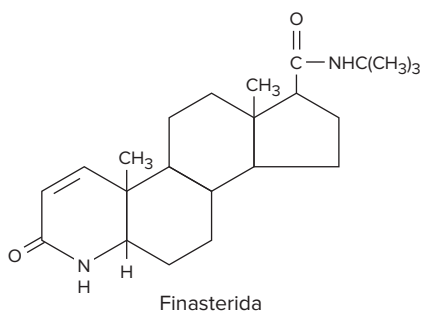
Inhibidores de la síntesis de esteroides

El **ketoconazol**, utilizado principalmente en el tratamiento de enfermedades fúngicas, es un inhibidor de la síntesis de esteroides suprarrenales y gonadales, como se describe en el capítulo 39. No afecta la aromatasa ovárica, pero reduce la actividad de la aromatasa placentaria humana. Desplaza el estradiol y la dihidrotestosterona de la proteína de unión a la hormona sexual *in vitro* y aumenta la relación estradiol:testosterona en el plasma *in vivo* mediante un mecanismo diferente. Sin embargo, no parece ser por la clínica útil en mujeres con niveles elevados de andrógenos debido a la toxicidad asociada con el uso prolongado de 400-800 mg/d requerido. El medicamento también se ha usado de forma experimental para tratar el carcinoma de próstata, pero los resultados no han sido alentadores. Los hombres tratados con el ketoconazol a menudo desarrollan ginecomastia reversible durante el tratamiento; esto puede deberse al aumento demostrado en la relación estradiol:testosterona.

Inhibición de la conversión de precursores de esteroides a andrógenos

Se han desarrollado varios compuestos que inhiben la 17-hidroxilación de progesterona o pregnenolona, evitando así la acción de la enzima de división de la cadena lateral y la posterior transformación de estos precursores de esteroides en andrógenos activos. Algunos de estos compuestos han sido probados clínicamente, pero han sido demasiado tóxicos para un uso prolongado. Como se señaló en el capítulo 39, la **abiraterona**, un inhibidor de la 17α-hidroxilasa más nuevo, ha sido aprobado para su uso en el cáncer de próstata metastásico.

Dado que la dihidrotestosterona, y no la testosterona, parece ser el andrógeno esencial en la próstata, los efectos androgénicos en este y otros tejidos dependientes de la dihidrotestosterona pueden reducirse mediante un inhibidor de la 5α-reductasa (figura 40-6). La **finasterida**, un inhibidor similar a los esteroides de esta enzima, es oralmente activo y causa una reducción en los niveles de dihidrotestosterona que comienza dentro de las 8 horas posteriores a la administración y dura unas 24 horas. La semivida es de aproximadamente 8 horas (más tiempo en personas de edad avanzada). Alrededor de 40-50% de la dosis se metaboliza; más de la mitad se excreta en las heces. Se ha informado que la finasterida es moderadamente efectiva para reducir el tamaño de la próstata en hombres con hiperplasia prostática benigna y está aprobado para este uso en Estados Unidos. La dosis es de 5 mg/d. La **dutasterida** es un derivado de esteroide oralmente activo similar con un inicio de acción lento y una semivida mucho más larga que la finasterida. Está aprobado para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna a una dosis de 0.5 mg al día. Estos medicamentos no están aprobados para su uso en mujeres o niños, aunque la finasterida se ha utilizado con éxito en el tratamiento del hirsutismo en mujeres y está aprobada para el tratamiento de la calvicie de patrón masculino temprano en hombres (1 mg/d).



Finasterida

Inhibidores de receptores

La **flutamida**, una anilida sustituida, es un potente antiandrógeno que se ha utilizado en el tratamiento del carcinoma de próstata.

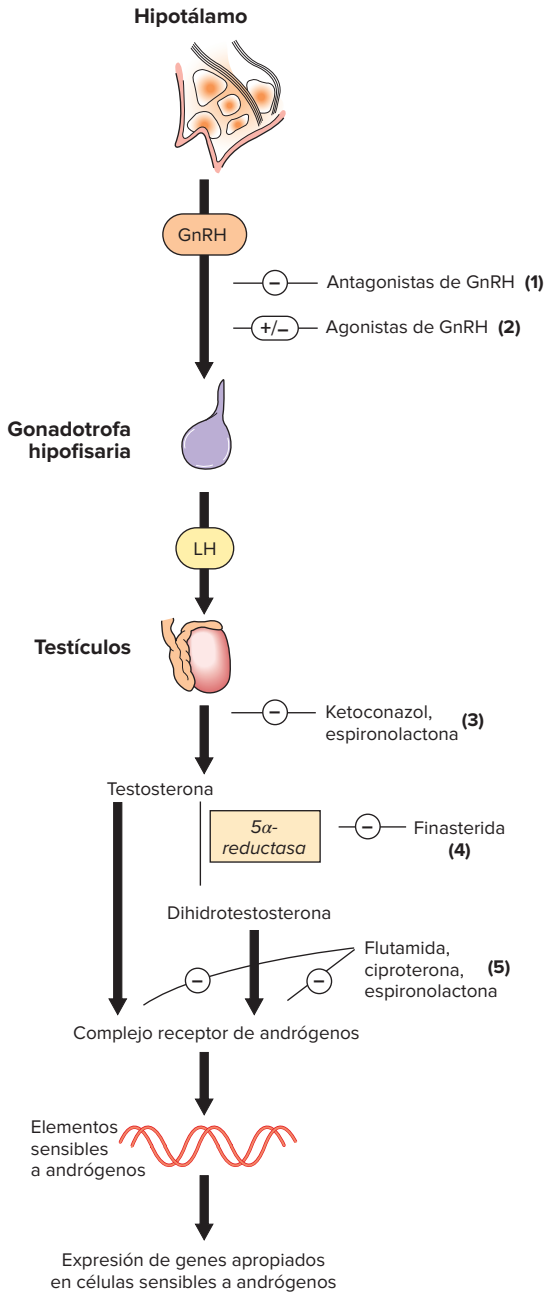
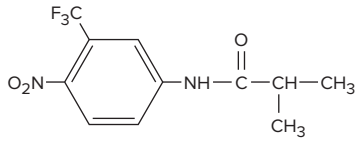


FIGURA 40-6 Control de la secreción y actividad de andrógenos y algunos sitios de acción de los antiandrógenos: (1) inhibición competitiva de los receptores de GnRH; (2) estimulación (+, administración pulsátil) o inhibición por desensibilización de los receptores de GnRH (−, administración continua); (3) disminución de la síntesis de testosterona en el testículo; (4) disminución de la síntesis de dihidrotestosterona por inhibición de 5α-reductasa; (5) competencia por la unión a los receptores de andrógenos del citosol.

Aunque no es un esteroide, se comporta como un antagonista competitivo del receptor de andrógenos. Se metaboliza de manera rápida en los humanos. Con frecuencia causa ginecomastia leve (probablemente al aumentar la producción de estrógenos testiculares) y en ocasiones causa toxicidad hepática reversible leve. La administración de este compuesto causa alguna mejoría en la mayoría de los pacientes con carcinoma de próstata que no han recibido terapia endocrina previa. Los estudios preliminares indican que la flutamida también es útil en el tratamiento del exceso de efecto andrógeno en las mujeres.



Flutamida

La **bicalutamida**, la **nilutamida** y la **enzalutamida** son potentes antiandrógenos activos por vía oral que se pueden administrar como una sola dosis diaria y se usan en pacientes con carcinoma metastásico de próstata. Los estudios en pacientes con carcinoma de próstata indican que estos agentes son bien tolerados. Se recomienda bicalutamida (para reducir la exacerbación del tumor) para su uso en combinación con un análogo de GnRH y puede tener menos efectos secundarios gastrointestinales que la flutamida. Se requiere una dosis de 150-200 mg/d (cuando se usa solo) para reducir los niveles de antígeno prostático específico a los alcanzados por la castración, pero, en combinación con un análogo de GnRH, 50 mg/d logra ser adecuado. La nilutamida se administra en una dosis de 300 mg/d durante 30 días, seguido de 150 mg/d. La dosis de enzalutamida es de 160 mg/d por vía oral.

La **ciproterona** y el **acetato de ciproterona** son antiandrógenos efectivos que inhiben la acción de los andrógenos en el órgano blanco. La forma de acetato tiene un marcado efecto progestacional que suprime la mejora de la retroalimentación de LH y FSH, conduciendo a un efecto antiandrógeno más efectivo. Estos compuestos se han usado en mujeres para tratar el hirsutismo y en hombres para disminuir el impulso sexual excesivo y se están estudiando en otras condiciones en las que la reducción de los efectos androgénicos sería útil. El acetato de ciproterona en una dosis de 2 mg/d administrada simultáneamente con un estrógeno se usa en el tratamiento del hirsutismo en las mujeres, duplicando como píldora anticonceptiva; tiene estatus de medicamento huérfano en Estados Unidos.

La **espironolactona**, un inhibidor competitivo de la aldosterona (véase capítulo 15), también compite con la dihidrotestosterona por los receptores de andrógenos en los tejidos blanco. También reduce la actividad de la 17α-hidroxilasa, disminuyendo los niveles plasmáticos de testosterona y androstenediona. Se utiliza en dosis de 50-200 mg/d en el tratamiento del hirsutismo en mujeres y parece ser tan eficaz como la finasterida, la flutamida o la ciproterona en esta afección.

ANTICONCEPCIÓN QUÍMICA EN HOMBRES

Aunque se han llevado a cabo muchos estudios, todavía no se ha encontrado un anticonceptivo oral eficaz y no tóxico para los hombres. Por ejemplo, varios andrógenos, que incluyen la testosterona y el enantato de testosterona, en una dosis de 400 mg por mes, produjeron azoospermia en menos de la mitad de los hombres tratados. Se encontraron reacciones adversas menores, incluyendo ginecomastia y acné. La testosterona en combinación con el danazol fue bien tolerada pero no más efectiva que la testoste-

rona sola. Los andrógenos en combinación con un progestágeno como el acetato de medroxiprogesterona no fueron más efectivos. Sin embargo, los estudios preliminares indican que la administración intramuscular de 100 mg de enantato de testosterona semanalmente junto con 500 mg de levonorgestrel diario por vía oral puede producir azoospermia en 94% de los hombres. El ácido retinoico es importante en la maduración de los espermatozoides y el testículo contiene una isoforma única de la enzima alcohol deshidrogenasa que convierte el retinol en ácido retinoico, pero hasta la fecha no se ha encontrado ningún inhibidor no tóxico de esta enzima.

El acetato de ciproterona, un progestágeno y antiandrógeno muy potente, también produce oligospermia; sin embargo, no causa anticoncepción confiable.

En la actualidad, las hormonas hipofisarias y los análogos antagonistas potentes de GnRH están recibiendo una mayor atención. Se ha demostrado que un antagonista de GnRH en combinación con testosterona produce azoospermia reversible en primates no humanos.

GOSIPOL

Extensos ensayos de este derivado de semilla de algodón se han llevado a cabo en China. Este compuesto destruye elementos del epitelio seminífero pero no altera de manera significativa la función endocrina del testículo.

En los estudios chinos, un gran número de hombres fueron tratados con 20 mg/d de gosipol o ácido acético gosipol durante 2 meses, seguido de una dosis de mantenimiento de 60 mg/semana. En este régimen, 99% de los hombres desarrollaron recuentos de espermatozoides por debajo de 4 millones/mL. Los datos preliminares indican que la recuperación (retorno del conteo normal de espermatozoides) después de la interrupción de la administración de gosipol es más probable que ocurra en hombres cuyos conteos no bajan a niveles extremadamente bajos y cuando la administración no se continúa durante más de 2 años. La hipocalcemia es el principal efecto adverso y puede conducir a una parálisis transitoria. Debido a su baja eficacia y toxicidad significativa, se ha abandonado el gosipol como candidato anticonceptivo masculino.

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
ESTRÓGENOS	
Cipionato de estradiol en aceite	Depo-Estradiol, otros
Dietilestilbestrol†	Genérico, DES, Stilphostrol
Estradiol	Genérico, Estrace, otros
Estradiol transdérmico	Genérico, Estraderm, Estrasorb, Estrogel, otros
Estrógenos conjugados (equinos)	Premarin
Estrógenos esterificados	Cenestin, Enjuvia, Menest
Estropipato	Genérico, Ogen
Valerato de estradiol en aceite	Genérico, Delestrogen
PROGESTÁGENOS	
Acetato de medroxiprogesterona	Genérico, Provera
Acetato de megestrol	Genérico, Megace
Acetato de noretindrona	Genérico, Aygestin
Levonorgestrel	Genérico, Plan B, otros
Progesterona	Genérico, Prometrium, otros
ANDRÓGENOS Y ESTEROIDES ANABÓLICOS	
Cipionato de testosterona en aceite	Genérico, Depo-testosterona
Decanoato de nandrolona	Genérico, Deca Durabolin, otros
Enantato de testosterona en aceite	Genérico, Delatestryl
Fluoximesterona	Androxy
Metiltestosterona	Android, otros
Oxandrolona	Genérico, Oxandrin
Oximetolona	Androl-50
Pastillas de testosterona	Testopel
Sistema transdérmico de testosterona	Androderm, AndroGel
Testosterona	Genérico
ANTAGONISTAS E INHIBIDORES	
(Véase también capítulo 37)	
Abiraterona	Zytiga
Anastrozol	Genérico, Arimidex
Bazedoxifeno (en combinación con estrógenos equinos conjugados)	Duavee
Bicalutamida	Genérico, Casodex
Clomifeno	Genérico, Clomid, Serophene, Milophene
Danazol	Genérico, Danocrine
Dutasterida	Avodart
Enzalutamida	Xtandi
Exemestano	Genérico, Aromasin
Finasterida	Genérico, Propecia, Proscar
Flutamida	Genérico, Eulexin
Fulvestrant	Faslodex
Letrozol	Genérico, Femara
Mifepristona	Mifeprex, Korlym
Nilutamida	Nilandron
Raloxifeno	Evista
Tamoxifeno	Genérico, Nolvadex
Toremifeno	Fareston

* Los anticonceptivos orales se enumeran en el cuadro 40-3.

† Retirado en Estados Unidos.

REFERENCIAS

Acconcia F, *et al*. Palmitoylation-dependent estrogen receptor alpha membrane localization: Regulation by 17beta-estradiol. *Mol Biol Cell* 2005;16:231.

Anderson GL, *et al.* For the Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701.

Bacopoulou F, Greydanus DE, Chrousos GP, *et al*. Reproductive and contraceptive issues in chronically ill adolescents. *Eur J Contracept Reprod Health Carez* 2010;15:389.

Basaria S, *et al*. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109.

Baulieu E-E. Contragestion and other clinical applications of RU 486, an antiprogesterone at the receptor. *Science* 1989;245:1351.

Bechlioulis A, *et al*. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1199.

Bhupathiraju SN, *et al*. Exogenous hormone use: oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Pub Health* 2016;106:1631.

Binkhorst L, *et al*. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokin* 2016;55:259.

Böttner M, Thelen P, Jarry H, *et al*. Estrogen receptor beta: Tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;139:245.

Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M, *et al*. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(Suppl 4):S5.

Chlebowski RT, *et al*. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684.

Chrousos GP. Perspective: Stress and sex versus immunity and inflammation. *Sci Signal* 2010;3:pe36.

Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW, *et al*. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med* 1998;129:229.

Coomarasamy A, *et al*. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 2015;373:2141.

Cui J, Shen Y, Li R, *et al*. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. *Trends Mol Med* 2013;19:197.

Cuzick J, *et al*. SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013; 381:1827.

Diamanti-Kandarakis E, *et al*. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:280.

Finkelstein JS, *et al.* Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013;369:1011.

Fuqua SAW, Schiff R. *Mechanisms of action of selective estrogen receptor modulators and down regulators*. UpToDate 2016; topic 762.

Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: A clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1965.

Hall JM, McDonnell DP, Korach KS, *et al.* Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function, and co-activator recruitment by different estrogen response elements. *Mol Endocrinol* 2002;16:469.

Harman SM, *et al*. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724.

Imai Y, *et al*. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev* 2013;93:481.

Kalantaridou S, Chrousos GP. Monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2481.

Kalantaridou S, *et al*. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction, and estrogen-progesterone replacement. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:101.

Kalantaridou SN, *et al*. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: Normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907.

Kanaka-Gantenbein C, *et al*. Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring. *Prog Brain Res* 2010;182C:161.

Lidegaard Ø, *et al*. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257.

Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:551.

Manson JE, *et al*. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523.

Martin KA, Barbieri RL. *Menopausal hormone therapy: Benefits and risks*. UpToDate 2016.

McDonnell DP, Wardell SE. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: Implications for new drug discovery in breast cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:620.

Merke DP, *et al*. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002;136:320.

Naka KK, *et al*. Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. *Fertil Steril* 2011;95:203.

Nelson HD, *et al*. Use of medication to reduce risk for primary breast cancer: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:604.

Paulmurugan R, *et al*. In vitro and in vivo molecular imaging of estrogen receptor α and β homo- and heterodimerization: exploration of new modes of receptor regulation. *Mol Endocrinol* 2011;25:2029.

Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999;341:964.

Rossouw JE, *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321.

Scher HI, *et al*. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187.

Smith RE. A review of selective estrogen receptor modulators in national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 16):4.

Snyder PJ, *et al*. Effect of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670.

Stegeman BH, *et al*. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *Brit Med J* 2013;347:f5298.

U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2005; 142:855.

Wehrmacher WH, Messmore H. Women's Health Initiative is fundamentally flawed. *Gend Med* 2005;2:4.

Zandi PP, *et al*. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women. *JAMA* 2002;288:2123.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Se le debe recomendar al paciente que comience la terapia transdérmica diaria de estradiol (100 mcg/d) junto con progesterona natural oral (200 mg/d) durante los últimos 12 días de cada ciclo de 28 días. En este régimen, sus síntomas desaparecerán y se reanudará el sangrado uterino mensual normal. También se le debe aconsejar que haga ejercicio adecuado y aumente su ingesta de calcio y vitamina D como tratamiento para su osteoporosis.

CAPÍTULO

41

Hormonas pancreáticas y medicamentos antidiabéticos

Martha S. Nolte Kennedy, MD y Umesh Masharani, MBBS, MRCP (Reino Unido)

CASO DE ESTUDIO

Un hombre caucásico obeso, de 66 años, se presentó en un Centro universitario de diabetes para recibir asesoramiento sobre su tratamiento para la diabetes. Su diabetes fue diagnosticada hace 10 años en pruebas de rutina. Inicialmente recibió metformina, pero cuando su control se deterioró, la metformina se suspendió y se inició el tratamiento con la insulina. El paciente estaba recibiendo 50 unidades de insulina glargina y un promedio de 25 unidades de insulina aspartato antes de las comidas. Nunca había consultado a un educador en diabetes, ni a un dietista. Controlaba su glucemia cuatro veces al día. Fumaba medio paquete de cigarrillos por día. En el examen físico su peso fue de 132 kg (BMI, 39.5); presión sanguínea 145/71, y estaban presentes signos de neuropatía periférica leve. En las pruebas de laboratorio se notó un valor de la HbA1c de 8.1%, albúmina en la orina 3 007 mg/g creatinina (normal <30), creatinina sérica 0.86 mg/dL (0.61-1.24), colesterol total 128 mg/dL, triglicéridos 86 mg/dL, colesterol HDL 38 mg/dL y colesterol LDL 73 mg/dL (con la atorvastatina 40 mg diarios). ¿Cómo tratarías a este paciente?

EL PÁNCREAS ENDOCRINO

El páncreas endocrino en el humano adulto consiste en aproximadamente 1 millón de islotes de Langerhans intercalados a lo largo de la glándula pancreática. Dentro de los islotes, están presentes al menos cinco células productoras de hormonas (cuadro 41-1). Sus productos hormonales incluyen la **insulina**, hormona de almacenamiento y anabólica del cuerpo; el **polipéptido amiloide de los islotes** (**IAPP**, *islet amyloid polypeptide* o **amilina**), que modula el apetito, el vaciado gástrico y la secreción de la insulina y el glucagón; el **glucagón**, el factor hiperglucemiante que moviliza las reservas de glucógeno; la **somatostatina**, un inhibidor universal de células secretoras; el **péptido pancreático**, una pequeña proteína que facilita los procesos digestivos por un mecanismo aún no aclarado, y la **ghrelina**, un péptido conocido por aumentar la liberación hipofisaria de la hormona de crecimiento.

INSULINA

Química

La insulina es una proteína pequeña con un peso molecular en humanos de 5 808. Contiene 51 aminoácidos dispuestos en dos cadenas (A y B) unidas por puentes de disulfuro; existen diferencias en los aminoácidos de ambas cadenas entre las especies. La proinsulina, una molécula proteica larga de cadena única, se procesa dentro del aparato de Golgi de las células beta y se empaqueta en los gránulos, donde se hidroliza en insulina y un segmento de conexión residual llamado péptido C mediante la eliminación de cuatro aminoácidos (figura 41-1).

La insulina y el péptido C se secretan en cantidades equimolares en respuesta a todos los secretagogos de insulina; también se libera una pequeña cantidad de proinsulina no procesada o parcialmente hidrolizada. Si bien la proinsulina puede tener alguna acción hipoglucémica leve, el péptido C no tiene una función fisiológica conocida. Los gránulos dentro de las células beta almacenan la insulina en forma de cristales que constan de dos átomos de zinc y seis moléculas de insulina. El páncreas humano completo contiene hasta 8 mg de insulina, que representan aproximadamente 200 unidades biológicas. Originalmente, la unidad se definió con base en la actividad hipoglucémica de la insulina en los conejos. Con las técnicas de purificación mejoradas, la unidad se define en función del peso y los estándares actuales de insulina, utilizados con fines de ensayo, contienen 28 unidades por miligramo.

CUADRO 41-1 Células de los islotes pancreáticos y sus productos secretores

Tipos de células[1]	Porcentaje aproximado de masa de islotes	Productos secretores
Célula alfa (A)	20	Glucagón, proglucagón
Célula beta (B)	75	Insulina, péptido C, proinsulina, amilina
Célula delta (D)	3-5	Somatostatina
Célula épsilon	<1	Ghrelina

[1] En los lobulillos pancreáticos de los islotes de adultos humanos los polipétidos son abundantes sólo en la porción posterior de la cabeza del páncreas, las células que secretan Ghrelina son escasas (<0.5%) y las células B comprenden hasta 80% de la población celular.

Secreción de insulina

La insulina se libera de las células betapancreáticas a ritmo basal bajo y a una tasa mucho mayor en respuesta a una variedad de estímulos, especialmente la glucosa. Son reconocidos otros estimulantes como otros azúcares (p. ej., la manosa), los aminoácidos (especialmente los aminoácidos gluconeogénicos, p. ej., la leucina, la arginina), las hormonas como el polipéptido similar al glucagón 1 (GLP-1, *glucagon-like polypeptide 1*), el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), el glucagón, la colecistocinina, las altas concentraciones de ácidos grasos y la actividad simpática β-adrenérgica. Los fármacos estimulantes incluyen las sulfonilureas, la meglitinida y la nateglinida, el isoproterenol y la acetilcolina. Las señales inhibitorias incluyen hormonas como la propia insulina, el polipéptido amiloide de los islotes, la somatostatina y la leptina; la actividad simpática α-adrenérgica; la elevación crónica de la glucosa, y las bajas concentraciones de ácidos grasos. Los fármacos inhibidores incluyen el diazóxido, la fenitoína, la vinblastina y la colchicina.

Un mecanismo de estimulación de la liberación de insulina se diagrama en la figura 41-2. Como se muestra en la figura, la hiperglucemia induce un incremento de los niveles intracelulares de ATP, que cierran los canales de potasio dependientes de ATP. La disminución del flujo de potasio hacia el exterior da como resultado la despolarización de la célula beta y la apertura de los canales de calcio activados por voltaje. El incremento del calcio intracelular resultante desencadena la secreción de la hormona. El grupo de fármacos secretagogos de insulina (las sulfonilureas, las meglitinidas y la D-fenilalanina) operan en parte este mecanismo.

Degradación de la insulina

El hígado y el riñón son los dos órganos principales que eliminan la insulina de la circulación. El hígado normalmente remueve, en virtud de su localización como sitio terminal del flujo sanguíneo venoso portal, aproximadamente 60% de la insulina liberada por el páncreas y el riñón un 35-40% de la hormona endógena. Sin embargo, en los diabéticos tratados con insulina que reciben inyecciones subcutáneas de insulina, esta proporción se invierte, con hasta 60% de insulina exógena removida por el riñón y no más de 30-40% eliminada por el hígado. La semivida de la insulina circulante es de 3-5 minutos.

Insulina circulante

Los valores basales de insulina sérica 5-15 μU/mL (30-90 pmol/L) se encuentran en los humanos normales, con un aumento máximo a 60-90 μU/mL (360-540 pmol/L) durante las comidas.

Receptor de insulina

Una vez que la insulina ha entrado en la circulación, se difunde en los tejidos, donde se une a receptores especializados, que se encuentran en las membranas de la mayoría de los tejidos. Las respuestas biológicas promovidas por los complejos insulina-receptor se han identificado en los tejidos blanco primarios, que regulan el metabolismo energético, es decir, el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Los receptores se unen a la insulina con alta especificidad y afinidad en el rango picomolar. El receptor completo de insulina consiste de dos heterodímeros unidos covalentemente, cada uno con una subunidad α, que es completamente extracelular y constituye el sitio de reconocimiento, y una subunidad β que abarca toda la membrana (figura 41-3). La subunidad β contiene una tirosina cinasa. La unión de una molécula de insulina a las subunidades α en la superficie externa de la célula activa el receptor y, a través de un cambio conformacional, aproxima los bucles catalíticos de las subunidades β citoplasmáticas. Esto facilita la fosforilación mutua de los residuos de tirosina en las subunidades β y la actividad de la tirosina cinasa dirigida a las proteínas citoplasmáticas.

Las primeras proteínas fosforiladas por el receptor tirosina cinasa activado son las proteínas de acoplamiento: sustratos de recep-

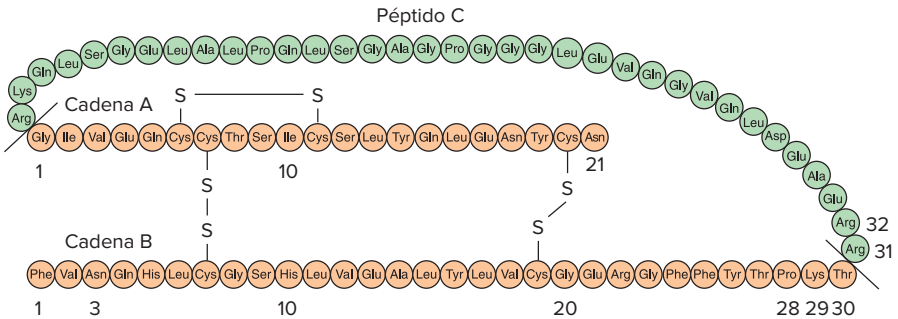


FIGURA 41-1 Estructura de proinsulina humana (péptido C más cadenas A y B) e insulina. La insulina se muestra como las cadenas peptídicas sombreadas (color naranja), A y B. Las diferencias en las cadenas A y B, y las modificaciones de los aminoácidos para los análogos de insulina de acción rápida (aspartato, lispro y glulisina) y los análogos de insulina de acción prolongada (la glargina y el detemir) se discuten en el texto. (Adaptada con permiso de Gardner DG, Shoback D [editores]. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

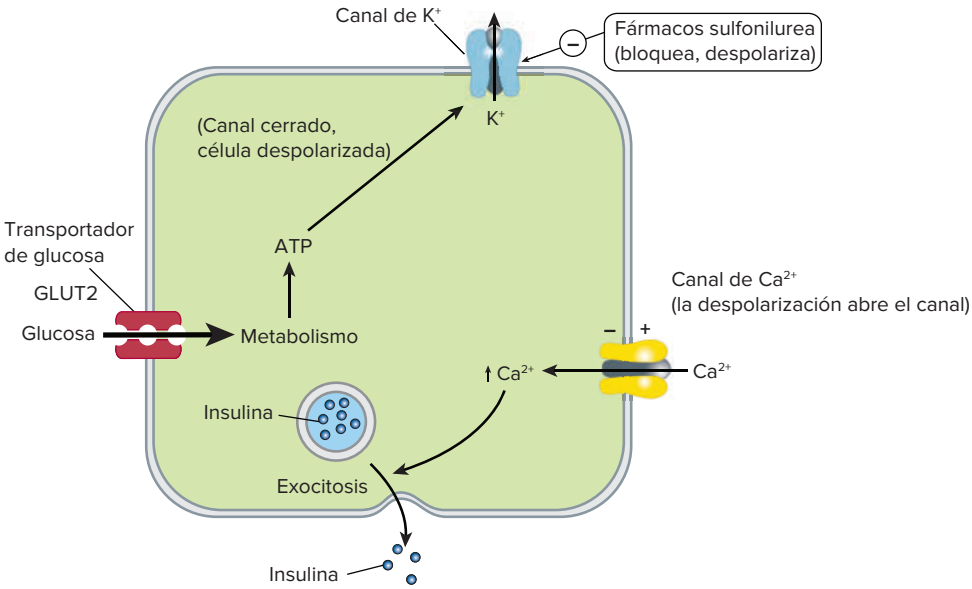


FIGURA 41-2 Un modelo de control de la liberación de insulina de la célula betapancreática por la glucosa y por los fármacos sulfonilureas. En la célula en reposo con niveles normales (bajos) de ATP, el potasio se difunde por su gradiente de menor concentración, a través de los canales de potasio regulados por ATP, manteniendo el potencial intracelular a un nivel totalmente polarizado y negativo. La liberación de insulina es mínima. Si incrementa la concentración de glucosa, aumenta la producción de ATP, se cierran los canales de potasio y se produce la despolarización de la célula. Al igual que en los músculos y los nervios, los canales de calcio activados por voltaje se abren en respuesta a la despolarización, lo que permite que ingrese más calcio a la célula. El aumento del calcio intracelular produce una mayor secreción de insulina. Los secretagogos de insulina cierran el canal de potasio dependiente de ATP, despolarizando la membrana y causando un aumento en la liberación de insulina por el mismo mecanismo.

tores de insulina (IRS, *insulin receptor substrates*). Después de la fosforilación de la tirosina en varios sitios críticos, las moléculas de los IRS se unen y activan a otras cinasas que facilitan el metabolismo energético —más significativamente la fosfatidilinositol-3-cinasa—, que produce fosforilaciones adicionales. Alternativamente, pueden estimular una vía mitogénica y unirse a una proteína adaptadora como la proteína 2 de unión al receptor del factor de crecimiento, que traduce la señal de insulina a un factor liberador de nucleótido de guanina, que finalmente activa la proteína de unión al GTP, Ras y el sistema de proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Las tirosina cinasas fosforiladas por los IRS particulares tienen especificidad de unión con las moléculas corriente abajo basadas en las secuencias de 4 a 5 aminoácidos circundantes o motivos que reconocen dopminios específicos de homología de 2 Src (SH2, *Src Homology 2*) en la otra proteína. Esta red de fosforilaciones dentro de la célula representa el segundo mensajero de insulina y produce múltiples efectos, incluida la translocación de los transportadores de glucosa (especialmente GLUT 4, cuadro 41-2) a la membrana celular con un aumento resultante en la captación de glucosa; la elevación de la actividad de la glucógeno sintasa e incremento de la formación de glucógeno; los múltiple efectos en la síntesis de proteínas, lipólisis y lipogénesis, y la activación de factores de transcripción que intensifican la síntesis de DNA y el crecimiento y la división celular.

Varios agentes hormonales (p. ej., los glucocorticoides) reducen la afinidad de los receptores de insulina por la insulina; la hormona de crecimiento en exceso aumenta ligeramente esta afinidad. La fosforilación aberrante de serina y treonina de las subunidades β del receptor de insulina o las moléculas de los IRS puede dar como resultado resistencia insulínica y regulación negativa del receptor funcional (*down regulation*).

Efectos de la insulina en sus blanco

La insulina promueve el almacenamiento de grasa, así como de glucosa (ambas fuentes de energía) dentro de las células blanco especializadas (figura 41-4) e influye en el crecimiento celular y las funciones metabólicas de una amplia variedad de tejidos (cuadro 41-3).

GLUCAGÓN

Química y metabolismo

El glucagón se sintetiza en las células alfa de los islotes pancreáticos de Langerhans (cuadro 41-1). El glucagón es un péptido —idéntico en todos los mamíferos— y consiste en una única cadena de 29 aminoácidos, con un peso molecular de 3 485. La escisión proteolítica selectiva convierte una gran molécula precursora de aproximadamente 18 000 MW en glucagón. Uno de los precursores intermedios consiste en un péptido de 69 aminoácidos llamado **glicentina**, que contiene la secuencia de glucagón interpuesta entre las extensiones de péptido.

El glucagón se degrada extensamente en el hígado y los riñones, así como en el plasma y en sus sitios receptores de tejidos. Su semivida en el plasma es de entre 3 y 6 minutos, que es similar a la de la insulina.

Efectos farmacológicos del glucagón

A. Efectos metabólicos

Los primeros seis aminoácidos en el amino terminal de la molécula glucagón se une a receptores específicos acoplados a proteína G_s en las células hepáticas. Esto conduce a un aumento en el cAMP, que facilita el catabolismo del glucógeno almacenado e incrementa la glu-

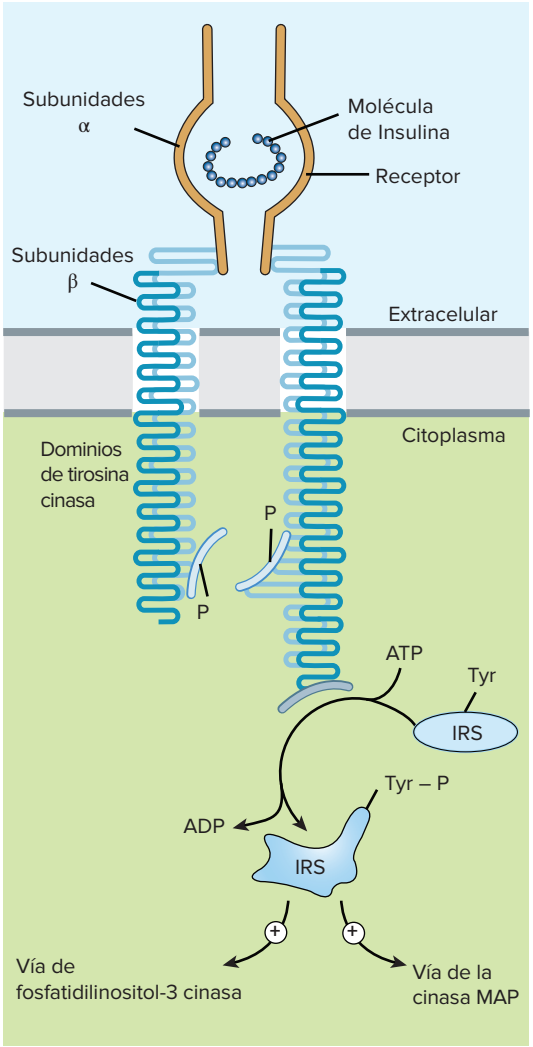


FIGURA 41-3 Diagrama esquemático del heterodímero del receptor de insulina en el estado activado. IRS: sustrato receptor de insulina; MAP: proteína activada por mitógeno; P: fosfato; Tyr (*tirosine*): tirosina.

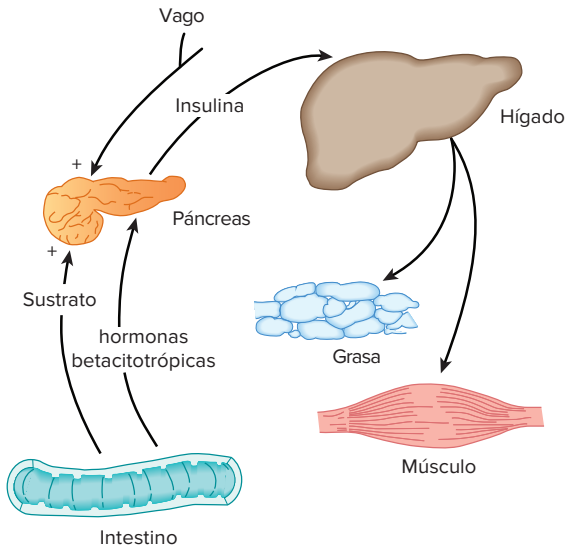


FIGURA 41-4 La insulina promueve la síntesis (a partir de los nutrientes circulantes) y el almacenamiento del glucógeno, los triglicéridos y las proteínas en sus principales tejidos blanco: el hígado, la grasa y el músculo. La liberación de insulina desde el páncreas se estimula mediante el aumento de la glucosa en sangre, las incretinas, la estimulación del nervio vago, y otros factores (véase texto).

coneogénesis y la cetogénesis. El resultado farmacológico inmediato de la infusión de glucagón es elevar la glucosa en sangre, a expensas del glucógeno hepático almacenado. No hay ningún efecto sobre el glucógeno del músculo esquelético, presumiblemente debido a la falta de receptores de glucagón en el músculo esquelético. Los niveles farmacológicos de glucagón inducen la liberación de insulina de las células betapancreáticas normales, las catecolaminas del feocromocitoma, y la calcitonina de las células del carcinoma medular.

B. Efectos cardiacos

El glucagón tiene un potente efecto inotrópico y cronotrópico en el corazón, mediado por el mecanismo de cAMP descrito anteriormente. Por tanto, produce un efecto muy similar al de los agonistas del adrenorreceptor β, sin requerir receptores β funcionales.

C. Efectos sobre el músculo liso

Grandes dosis de glucagón producen una relajación profunda del intestino. A diferencia de los efectos previamente descritos del péptido, esta acción sobre el intestino puede deberse a mecanismos distintos de la activación de la adenilil ciclasa.

Usos clínicos

A. Hipoglucemia grave

El principal uso clínico del glucagón es para el tratamiento de emergencia de reacciones hipoglucémicas graves en pacientes con diabetes tipo 1, cuando la inconsciencia impide la alimentación oral y

CUADRO 41-2 Transportadores de glucosa

Transportador	Tejidos	Glucosa K_m (mmol/L)	Función
GLUT 1	Todos los tejidos, especialmente los glóbulos rojos, el cerebro	1-2	Captación basal de glucosa; transporte a través de la barrera hematoencefálica
GLUT 2	Células beta del páncreas; riñón, hígado; intestino	15-20	Regulación de la liberación de insulina, otros aspectos de la homeostasis de la glucosa
GLUT 3	Cerebro, placenta	<1	Captación en las neuronas, otros tejidos
GLUT 4	Músculo, adiposo	~5	Captación de glucosa mediada por la insulina
GLUT 5	Intestino, riñón	1-2	Absorción de fructosa

CUADRO 41-3 Efectos endocrinos de la insulina

Efecto en el hígado:
Reversión de las características catabólicas de la deficiencia de insulina
Inhibe la glucogenólisis
Inhibe la conversión de ácidos grasos y aminoácidos en cetoácidos
Inhibe la conversión de aminoácidos a glucosa
Acción anabólica
Promueve el almacenamiento de glucosa como glucógeno (induce la glucocinasa y la glucógeno sintasa, inhibe la fosforilasa)
Aumenta la síntesis de triglicéridos y la formación de lipoproteínas de muy baja densidad
Efecto en el músculo:
Aumento de la síntesis de proteínas
Incrementa el transporte de aminoácidos
Aumenta la síntesis de proteínas ribosómicas
Aumenta la síntesis de glucógeno
Aumenta el transporte de glucosa
Induce la glucógeno sintasa e inhibe la fosforilasa
Efecto sobre el tejido adiposo:
Aumento del almacenamiento de triglicéridos
La lipoproteína lipasa es inducida y activada por la insulina para hidrolizar triglicéridos de las lipoproteínas
El transporte de glucosa a la célula proporciona el fosfato de glicerol que posibilita la esterificación de los ácidos grasos suministrados por el transporte de lipoproteínas
La insulina innibe la lipasa intracelular

no es posible el tratamiento con la glucosa intravenosa. El glucagón recombinante está actualmente disponible en viales de 1 mg para uso parenteral (IV, IM o SC) (Estuche de Emergencia de Glucagón).

B. Diagnóstico endocrino

Varias pruebas usan el glucagón para diagnosticar los trastornos endocrinos. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, una prueba de investigación clásica de la reserva secretora de células betapancreáticas utiliza 1 mg de glucagón administrado como un bolo intravenoso. Debido a que los pacientes tratados con insulina desarrollan anticuerpos antiinsulina circulantes, que interfieren con los radioinmunoensayos de la misma, las mediciones del péptido C se usan para indicar la secreción de las células beta.

C. Sobredosis por bloqueador betaadrenérgico

El glucagón algunas veces es útil para revertir los efectos cardiacos de una sobredosis de agentes betabloqueantes debido a su capacidad para aumentar la producción de cAMP en el corazón, independientemente de la función del receptor β. Sin embargo, no es clínicamente útil en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

D. Radiología del intestino

El glucagón se ha utilizado ampliamente en radiología como ayuda para la visualización radiológica del intestino debido a su capacidad para relajarlo.

Reacciones adversas

Las náuseas transitorias y los vómitos ocasionales pueden ser el resultado de la administración del glucagón. En general, son leves y el glucagón está relativamente libre de reacciones adversas graves. No debe usarse en un paciente con feocromocitoma.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus se define como un nivel elevado de glucosa en sangre asociada con secreción de insulina pancreática ausente o inadecuada, con o sin deterioro concurrente de la acción de la insulina. Los estados de enfermedad que subyacen al diagnóstico de la diabetes mellitus actualmente se clasifican en cuatro categorías: **tipo 1**, **tipo 2**, **otros** y **diabetes mellitus gestacional**.

Diabetes mellitus tipo 1

El sello distintivo de la diabetes tipo 1 es la destrucción selectiva de células beta (células B) y la deficiencia de la insulina *grave* o *absoluta*. La diabetes tipo 1 se subdivide a su vez en: de mediación inmunitaria (tipo 1a), y de causas idiopáticas (tipo 1b). La forma inmune es la forma más común de diabetes tipo 1. Aunque la mayoría de los pacientes son menores de 30 años en el momento del diagnóstico, el inicio puede ocurrir a cualquier edad. La diabetes tipo 1 se localiza en todos los grupos étnicos, pero la mayor incidencia se presenta en personas del norte de Europa y de Cerdeña. La susceptibilidad parece implicar un vínculo genético multifactorial, pero sólo 10-15% de los pacientes tienen antecedentes familiares positivos. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 tienen uno o más anticuerpos circulantes contra el ácido glutámico descarboxilasa 65 (GAD 65, *glutamic acid decarboxylase 65*), el autoanticuerpo antiinsulina, la tirosina fosfatasa IA2 (ICA 512) y el transportador de zinc 8 (ZnT8, *zinc transporter 8*) en el momento del diagnóstico. Estos anticuerpos facilitan el diagnóstico de la diabetes tipo 1a y también se pueden utilizar para detectar a los miembros de la familia en riesgo de desarrollar la enfermedad. La mayoría de los pacientes de tipo 1 con presentación sintomática aguda tienen una pérdida significativa de células beta y el tratamiento con la insulina es esencial para controlar los niveles de glucosa y prevenir la cetosis.

Algunos pacientes tienen un proceso autoinmune más indolente e inicialmente retienen suficiente función de células beta para evitar la cetosis. Pueden tratarse primero con agentes hipoglucemiantes orales, pero luego necesitan la insulina a medida que disminuye su función de células beta. Los estudios de anticuerpos en el norte de Europa indican que hasta 10-15% de los pacientes "tipo 2" actualmente pueden tener esta forma más leve de diabetes tipo 1 (diabetes autoinmune latente de la adultez; LADA, *latent autoimmune diabetes of adulthood*).

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 es un grupo heterogéneo de condiciones caracterizadas por la resistencia tisular a la acción de la insulina combinada con una deficiencia *relativa* en la secreción de la insulina. Un individuo dado puede tener más resistencia o más deficiencia de las células beta, y las anomalías pueden ser leves o graves. Aunque la insulina endógena circulante es suficiente para prevenir la cetoacidosis, es inadecuada para prevenir la hiperglucemia. Los pacientes con diabetes tipo 2 pueden controlarse inicialmente con dieta, ejercicio y agentes hipoglucemiantes orales o inyectables no insulínicos. Algunos pacientes tienen insuficiencia progresiva de

las células beta y, ocasionalmente, también pueden necesitar terapia con la insulina.

Otros tipos específicos de diabetes mellitus

La designación "otra" se refiere a *otras* múltiples causas específicas de un nivel elevado de glucosa en sangre: la pancreatectomía, la pancreatitis, las enfermedades no pancreáticas, la farmacoterapia, etc. Para obtener una lista detallada, se remite al lector a la referencia "Comité de Expertos", 2003.

Diabetes mellitus gestacional

La diabetes gestacional (GDM, *gestational diabetes*) se define como cualquier anormalidad en los niveles de glucosa registrados por primera vez durante el embarazo. La diabetes gestacional se diagnostica en aproximadamente 7% de todos los embarazos en Estados Unidos. Durante el embarazo, la placenta y las hormonas placentarias crean una resistencia a la insulina, que es más pronunciada en el último trimestre. Se sugiere comenzar la evaluación de riesgos de la diabetes en la primera visita prenatal. Las mujeres de alto riesgo deben ser diagnosticadas de inmediato. El diagnóstico puede diferirse en mujeres de bajo riesgo a las 24 hasta las 28 semanas de gestación.

Hallazgos de laboratorio

A. Glucosa plasmática o sérica

Un nivel de glucosa en el plasma de 126 mg/dL (7 mmol/L) o mayor, en más de una ocasión, después de al menos 8 horas de ayuno es diagnóstico de la diabetes mellitus (cuadro 41-4). Los niveles de glucosa en el plasma en ayunas de 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L) se asocian con un mayor riesgo de diabetes (tolerancia a la glucosa alterada en ayunas).

Si el nivel de glucosa en plasma en ayunas es inferior a 126 mg/dL (7 mmol/L) pero se sospecha diabetes, se puede realizar una prueba estandarizada de tolerancia oral a la glucosa (cuadro 41-4). El paciente no debe comer nada después de la medianoche anterior al día del examen. En la mañana de la prueba, a los adultos se les administran 75 g de glucosa en 300 mL de agua; a los niños se les dan 1.75 g de glucosa por kilogramo de peso corporal ideal. La carga de glucosa se consume en 5 minutos. Se obtienen muestras de sangre para la glucosa en plasma a los 0 y 120 minutos después de la ingestión de glucosa. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa es normal si el valor de glucosa en plasma venoso en ayunas es inferior a 100 mg/dL (5.6 mmol/L) y el valor de 2 horas cae por debajo de 140 mg/dL (7.8 mmol/L). Un valor de ayuno de 126 mg/dL (7 mmol/L) o mayor, o un valor de 2 horas mayor de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) es diagnóstico de la diabetes mellitus. Los pacientes con un valor de 2 horas de 140-199 mg/dL (7.8-11.1 mmol/L) tienen intolerancia a la glucosa.

B. Mediciones de la hemoglobina A1c

Cuando los niveles de glucosa en plasma están en el rango normal, alrededor de 4-6% de la hemoglobina A tiene una o ambas valinas *N*-terminales de sus cadenas beta glucosiladas de manera irreversible por la glucosa —conocida como la hemoglobina A1c ($HbA1_c$, *hemoglobin A1c*)—. La fracción de la $HbA1_c$ es anormalmente elevada en personas con diabetes con hiperglucemia crónica. Dado que los glóbulos rojos tienen una vida útil de hasta 120 días, el valor de la $HbA1_c$ refleja los niveles de glucosa en el plasma durante las 8-12 semanas anteriores. En pacientes que monitorean sus niveles de glucosa, el valor de la $HbA1_c$ proporciona una valiosa verificación de la precisión de su monitoreo. En pacientes que no controlan sus niveles de glucosa, las mediciones de la $HbA1_c$ son esenciales para ajustar el tratamiento. La $HbA1_c$ se puede usar para diagnosticar la diabetes. Una $HbA1_c$ de 6.5% o más, si se confirma mediante las pruebas repetidas, es un diagnóstico de la diabetes. Menos de 5.7% es normal, y los pacientes con niveles de 5.7-6.4% se consideran en alto riesgo de desarrollar diabetes (cuadro 41-4).

C. Orina o cetonas de sangre

La detección cualitativa de cuerpos cetónicos se puede realizar mediante pruebas de nitroprusiato (Acetest o Ketostix). Aunque estas pruebas no detectan el ácido betahidroxibutírico, que carece de un grupo cetona, la estimación semicuantitativa de la cetonuria así obtenida es, no obstante, generalmente adecuada para fines clínicos. Actualmente muchos laboratorios miden el ácido betahidroxibutírico, y los medidores están disponibles (Precisión Xtra; Nova Max Plus) para el uso en pacientes que miden los niveles de ácido betahidroxibutírico en muestras de glucosa capilar. Los niveles de betahidroxibutirato >0.6 mmol/L requieren evaluación. Un nivel >3.0 mmol/L, que es equivalente a cetonas urinarias muy grandes, requerirá de hospitalización.

CUADRO 41-4 Criterios diagnósticos para la diabetes

	Tolerancia a la glucosa normal, mg/dL (mmol/L)	Prediabetes	Diabetes mellitus[2]
Glucosa en plasma en ayunas mg/dL (mmol/L)	**<100 (5.6)**	**100-125 (5.6-6.9)**	**≥126**
		(glucosa alterada en ayunas)	**(7.0)**
Dos horas después de la carga de glucosa[1] mg/ dL (mmol/L)	**<140 (7.8)**	**≥140-199**	**≥200**
		(7.8-11.0)	**(11.1)**
		(tolerancia a la glucosa alterada)	
$HbA1_c$ (%) (criterios ADA, *American Diabetes Association*)	**<5.7**	**5.7-6.4**	**≥6.5**

[1] Administrar 75 g de glucosa disueltos en 300 mL de agua después de un ayuno nocturno en personas que hayan estado recibiendo al menos 150-200 g de carbohidratos diarios durante 3 días antes de la prueba.

[2] Una glucemia en ayunas ≥126 mg/dL (7.0 mmol) o $HbA1_c$ ≥6.5% es diagnóstico de diabetes, si se confirma con prueba repetidas.

Los síntomas y un nivel de glucosa al azar >200 mg/dL (11.1 mmol/L) son diagnósticos y no es necesario realizar pruebas adicionales.

D. Automonitoreo de la glucosa en sangre

Las mediciones de glucosa en sangre capilar realizadas por los propios pacientes, como pacientes ambulatorios, son extremadamente útiles. Son indispensables en pacientes de tipo 1 en los que se intenta un control metabólico "estricto". Varios métodos de tira de papel y una gran cantidad de medidores de glucosa en sangre ahora están disponibles para medir la glucosa en las muestras de sangre capilar. Todos son precisos, pero varían con respecto a la velocidad, la conveniencia, el tamaño de las muestras de sangre requeridas, la capacidad de informe y el costo. Algunos medidores están diseñados para comunicarse con una bomba de insulina. Un número de sistemas de monitoreo continuo de glucosa (CGM, *continuous glucose monitoring*) también están disponibles para uso clínico. Los sistemas utilizan un sensor subcutáneo que mide las concentraciones de glucosa en el fluido intersticial durante 3-7 días. Los estudios muestran que los pacientes adultos tipo 1 que usan sistemas continuos han tenido un mejor control de la glucosa, sin una mayor incidencia de la hipoglucemia. Existe un gran interés en el uso de sistemas de monitoreo continuo de glucosa para administrar insulina automáticamente mediante una bomba de infusión de insulina subcutánea continua. El primer sistema artificial de páncreas ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) y disponible en 2017. Con este sistema, las lecturas continuas del monitor de glucosa se utilizan para ajustar automáticamente la dosificación basal de insulina por la bomba de insulina.

MEDICAMENTOS PARA LA HIPERGLUCEMIA

Preparaciones de insulina

La insulina humana se presenta como formulaciones regulares (R) y protamina neutra Hagedorn (NPH, *neutral protamine Hagedorn*). También hay seis análogos de insulina humana. Tres de los análogos son de acción rápida: la insulina lispro, la insulina aspartato y la insulina glulisina; y tres son de acción prolongada: la insulina glargina, la insulina detemir y la insulina degludec. Las insulinas animales no están disponibles en Estados Unidos. Las preparaciones de carne de cerdo y carne de res (isófana, neutra, 30/70 y lenta) todavía están disponibles en otras partes del mundo. Todas las insulinas en Estados Unidos están disponibles en una concentración de 100 unidades/ML (U100) y se presentan como viales de 10 mL, o cartuchos de 0.3 mL, o bolígrafos desechables precargados. Varias insulinas también están disponibles a concentraciones más altas en la forma de bolígrafo desechable precargado: la insulina glargina 300 unidades/mL (U300); la insulina degludec (U200); la insulina lispro 200 unidades/mL (U200), y la insulina regular 500 unidades/mL (U500) (cuadros 41-5, 41-6).

A. Preparaciones de insulina de acción corta (cuadros 41-5, 41-6)

Las preparaciones de acción corta incluyen la insulina humana regular y los tres análogos de insulina de acción rápida. Todas son soluciones claras a pH neutro. Las moléculas de la insulina existen como dímeros que se ensamblan en los hexámeros en presencia de dos iones de zinc. Los hexámeros se estabilizan posteriormente mediante compuestos fenólicos como el fenol y el meta-Cresol. Las mutaciones implementadas en los análogos de insulina de acción rápida están diseñadas para interrumpir las interacciones intermoleculares estabilizadoras de los dímeros y los hexámeros, lo que conduce a una absorción más rápida en la circulación después de la inyección subcutánea.

1. *Insulina regular:* La insulina regular es una insulina con zinc cristalina soluble, de acción corta, cuyo efecto hipoglucémico aparece dentro de los 30 minutos después de la inyección subcutánea, alcanza un máximo en aproximadamente 2 horas y dura de 5 a 7 horas, cuando son administradas las cantidades usuales (es decir, 5-15 U). Para sujetos muy resistentes a la insulina, que de otra manera requerirían grandes volúmenes de solución de insulina, una preparación de U500 de insulina humana regular está disponible tanto en forma de vial como en un bolígrafo desechable. Si se usa la forma vial, es necesario emplear una jeringa de insulina de U100 o una jeringa de tuberculina para medir la dosis.

El médico debe observar cuidadosamente las dosis en ambas unidades y el volumen para evitar la sobredosis. El bolígrafo desechable evita este problema de conversión y dispensa la insulina regular U500 en incrementos de cinco unidades.

Las infusiones intravenosas de la insulina regular son particularmente útiles en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y durante el manejo perioperatorio de diabéticos que requieren de insulina.

2. *Análogos de insulina de acción rápida:* La insulina lispro (Humalog) es un análogo de insulina en el que la prolina en la posición B28 se invierte con la lisina en B29. La insulina aspartato (Novolog) es una simple sustitución de prolina por el ácido aspártico en la posición B28. La insulina glulisina (Apidra) difiere de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición B3 se reemplaza por lisina y la lisina en la posición B29 por el ácido glutámico. Cuando se inyectan por vía subcutánea, estos tres análogos se disocian aceleradamente en los monóme-

CUADRO 41-5 Resumen de las características de biodisponibilidad de las insulinas

Preparaciones de insulina	Inicio de acción	Acción máxima	Duración efectiva
Insulinas lispro, aspartato, glulisina	5-15 min	1-1.5 h	3-4 h
Humana regular	30-60 min	2 h	6-8 h
Insulina tecnosfera inhalada	5-15 min	1 h	3 h
Humana NPH	2-4 h	6-7 h	10-20 h
Insulina glargina	0.5-1 h	Plano	~24 h
Insulina detemir	0.5-1 h	Plano	17 h
Insulina degludec	0.5-1.5 h	Plano	>42 h

CUADRO 41-6 Algunas preparaciones de insulina disponibles en Estados Unidos[1]

Preparación	Fuente de la especie	Concentración
Insulinas de acción corta		
Insulina lispro (Humalog, Lilly)	Análogo humano	U100, U200
Insulina aspartato (Novolog, Novo Nordisk)	Análogo humano	U100
Insulina glulisina (Apidra, Sanofi Aventis)	Análogo humano	U100
Insulina regular (Humulin R, Lilly; Novolin R, Novo Nordisk)	Humano	U100, U500
Insulina regular inhalada (MannKind)	Humano	—
Insulinas de acción prolongada		
Insulina NPH (Humulin N, Lilly; Novolin N, Novo Nordisk)	Humano	U100
Insulina glargina (Lantus, Toujeo, Sanofi Aventis, Basaglar, Lilly)	Análogo humano	U100, U300
Insulina detemir (Levemir, Novo Nordisk)	Análogo humano	U100
Insulina degludec (Tresiba, Novo Nordisk)	Análogo humano	U100, U200
Insulinas premezcladas		
70 NPH/30 regular (Novolin, Novo Nordisk; Humulin, Lilly)	Humano	U100
75/25 NPL, Lispro (Humalog Mix 75/25, Lilly)	Análogo humano	U100
50/50 NPL, Lispro (Humalog Mix 50/50, Lilly)	Análogo humano	U100
70/30 NPA, Aspartato (Novolog Mix 70/30, Novo Nordisk)	Análogo humano	U100
70/30 Degludec/Aspartato (Ryzodeg, Novo Nordisk)	Análogo humano	U100

Todas las insulinas se fabrican ahora mediante tecnología recombinante; deben refrigerarse y llevarse a temperatura ambiente justo antes de la inyección. Aspartato protamina neutra (NPA, *neutral protamine aspart*); lispro protamina neutra (NPL, *neutral protamine lispro*).

ros y se absorben muy rápidamente, alcanzando valores séricos máximos en tan sólo 1 hora. Los cambios de aminoácidos en estos análogos no interfieren con su unión al receptor de insulina, con la semivida circulante, o con su inmunogenicidad, que son todos idénticos a los de la insulina humana regular.

Los estudios clínicos han demostrado que los tiempos óptimos de inyección subcutánea preprandial de dosis comparables a los análogos de insulina de acción rápida y de la insulina humana regular son 15 minutos y 45 minutos antes de la comida, respectivamente. Aunque el inicio de acción más rápido ha sido acogido como una gran conveniencia para los pacientes con diabetes, que se oponen a esperar hasta 45 minutos después de inyectar la insulina regular humana antes de que puedan comenzar su comida, a los pacientes se les debe enseñar a ingerir carbohidratos absorbibles adecuados al inicio de la comida para evitar la hipoglucemia durante la comida. Los análogos también tienen la variabilidad de absorción más baja: aproximadamente 5%. Esto se compara con 25% de insulina regular. Otra característica deseable de los análogos de insulina de acción rápida es que su duración de acción permanece aproximadamente 4 horas para las dosificaciones más comúnmente usadas. Esto contrasta con la insulina regular, cuya duración de acción se prolonga significativamente cuando se usan dosis mayores.

Los análogos de acción rápida se usan comúnmente en bombas de insulina. En un estudio cruzado doble ciego que compara la insulina lispro con la insulina regular en las bombas de insulina, las personas que usaban insulina lispro tenían valores más bajos de la HbA_{1c} y un mejor control de la glucosa posprandial con la misma frecuencia de hipoglucemia. Sin embargo, sigue existiendo la preocupación de que, en caso de falla de la bomba, los usuarios de los análogos de insulina de acción rápida tengan un inicio más rápido de hiperglucemia y cetosis.

Si bien la insulina aspartato ha sido aprobada para uso intravenoso (p. ej., en emergencias hiperglucémicas), no existe ninguna ventaja en el uso de la insulina aspartato sobre la insulina regular por esta vía. Una concentración U200 de insulina lispro está disponible en un bolígrafo precargado desechable. La única ventaja de U200 sobre la preparación de la insulina lispro U100 es que administra la misma dosis en la mitad del volumen.

B. Preparaciones de insulina de acción prolongada (cuadros 41-5, 41-6)

1. *Insulina NPH (protamina neutra Hagedorn, o isófana):* La insulina NPH es una insulina de acción intermedia, cuya absorción e inicio de acción se retrasa al combinarse adecuadamente cantidades de insulina y protamina, de modo que ninguna de los dos está presente en una forma no compuesta ("isófana"). Después de la inyección subcutánea, las enzimas proteolíticas del tejido degradan la protamina para permitir la absorción de la insulina. La insulina NPH tiene un inicio de aproximadamente 2-5 horas y una duración de 4 a 12 horas (figura 41-5); por lo general, se mezcla con la insulina regular, la lispro, la aspartato o la glulisina, y se administra de dos a cuatro veces al día para reemplazar a la insulina. La dosis regula el perfil de acción; específicamente, las dosis pequeñas tienen picos más bajos, más tempranos y una acción de corta duración, siendo lo contrario para las dosis grandes.

2. *Insulina glargina:* La insulina glargina es un análogo de insulina de acción prolongada, soluble, "sin pico" (es decir, que tiene una amplia meseta de concentración plasmática). La unión de dos moléculas de arginina al terminal carboxilo de la cadena B y la sustitución de una glicina por la asparagina en la posición

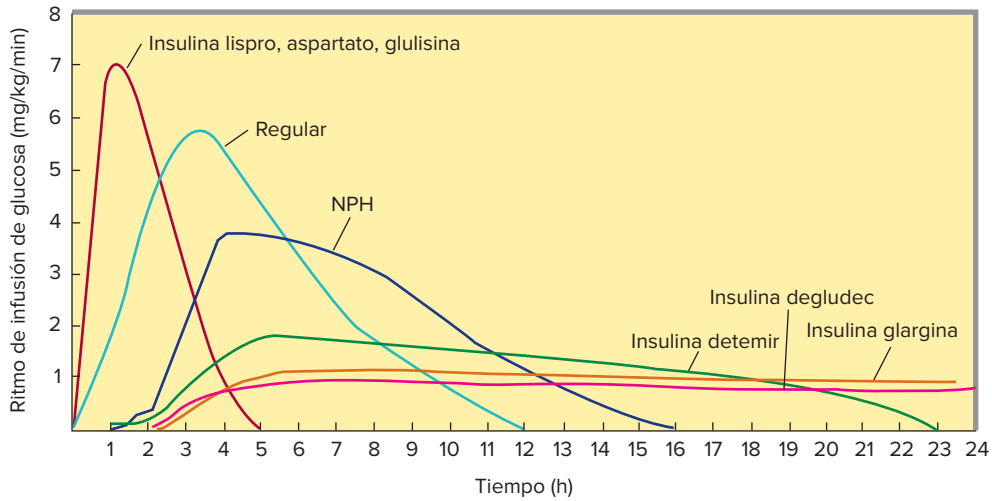


FIGURA 41-5 Alcance y duración de la acción de varios tipos de insulina según lo indicado por los ritmos de infusión de glucosa (mg/kg/min) requeridas para mantener una concentración de glucosa constante. Las duraciones de acción mostradas son típicas de una dosis promedio de 0.2-0.3 U/kg. Las duraciones de la insulina regular y la NPH incrementan considerablemente cuando aumenta la dosis.

A21, creó un análogo que es soluble en una solución ácida, pero precipita en un pH corporal más neutro después de la inyección subcutánea. Las moléculas de insulina individuales se disuelven lentamente lejos del depósito cristalino y proporcionan un nivel bajo y continuo de insulina circulante. La insulina glargina tiene un inicio de acción lento (1-1.5 horas) y logra un efecto máximo después de 4-6 horas. Esta actividad máxima se mantiene durante 11-24 horas o más. La glargina generalmente se administra una vez al día, aunque algunos individuos muy sensibles a la insulina o resistentes a la insulina se benefician de la dosificación dividida (dos veces al día). Para mantener la solubilidad, la formulación es inusualmente ácida (pH 4.0) y la insulina glargina no debe mezclarse con otras insulinas. Se deben usar jeringas separadas para minimizar el riesgo de contaminación y la consiguiente pérdida de eficacia. El patrón de absorción de la insulina glargina parece ser independiente del sitio anatómico de la inyección, y este fármaco se asocia con menos inmunogenicidad que la insulina humana en estudios con animales. La interacción de la glargina con el receptor de insulina es similar a la de la insulina nativa, y no muestra un aumento en la actividad mitogénica *in vitro*. Tiene una unión de seis a siete veces mayor que la insulina nativa al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), pero la importancia clínica de esto no está clara.

3. *Insulina detemir:* En esta insulina, la treonina terminal se elimina de la posición B30 y el ácido mirístico (una cadena de ácido graso C-14) se une a la lisina B29. Estas modificaciones prolongan la disponibilidad del análogo inyectado al incrementar tanto la autoagregación en el tejido subcutáneo como la unión reversible a la albúmina. La afinidad de la insulina detemir es de cuatro a cinco veces menor que la de la insulina humana soluble y, por tanto, la formulación de U100 de insulina detemir tiene una concentración de 2 400 nmol/mL en comparación con 600 nmol/mL para la NPH. La duración de la acción para la insulina detemir es de aproximadamente 17 horas a dosis terapéuticamente relevantes. Se recomienda inyectar la insulina una o dos veces al día para lograr una cobertura basal estable. Se ha reportado que esta insulina tiene una menor variabilidad farmacodinámica dentro del sujeto, en comparación con la insulina NPH y la insulina glargina.

4. *Insulina Degludec:* En este análogo de insulina, la treonina en la posición B30 se ha eliminado y la lisina en la posición B29 se conjuga con el ácido hexadecanoico a través de un espaciador de gamma-L-glutamil. En el vial, en presencia del fenol y el zinc, la insulina está en forma de dihexámeros pero, cuando se inyecta por vía subcutánea, se autoasocia en cadenas multihexámeras grandes que consisten en miles de dihexámeros. Las cadenas se disuelven lentamente en el tejido subcutáneo y los monómeros de insulina se liberan constantemente en la circulación sistémica. La semivida de la insulina es de 25 horas. Su inicio de acción es de 30-90 minutos, y su duración de acción es más de 42 horas. Se recomienda inyectar la insulina una o dos veces al día para lograr una cobertura basal estable. La insulina degludec está disponible en dos concentraciones, U100 y U200, y se dispensa en bolígrafos desechables precargados.

5. *Mezclas de insulinas:* Debido a que las insulinas NPH de acción intermedia requieren varias horas para alcanzar los niveles terapéuticos adecuados, su uso en pacientes con diabetes generalmente requiere suplementos de insulina de acción rápida o corta antes de las comidas. Para mayor conveniencia, a menudo se mezclan en la misma jeringa antes de la inyección. Primero se retira la insulina regular o el análogo de insulina de acción rápida, luego la insulina NPH y entonces se inyecta inmediatamente.

Las insulinas premezcladas estables (70% NPH y 30% regular) están disponibles a conveniencia de pacientes que tienen dificultad para mezclar la insulina debido a problemas visuales o destreza manual insuficiente. Las preparaciones premezcladas de análogos de insulina de acción rápida (el lispro, el aspartato) y la NPH no son estables debido al intercambio del análogo de insulina de acción rápida por la insulina humana regular en el complejo de protamina. Consecuentemente, con el tiempo, el componente soluble se convierte en una mezcla de análogo de insulina regular de acción rápida a proporciones variables. Para remediar este problema,

se desarrollaron insulinas intermedias compuestas por complejos de isófana de protamina con los análogos de insulina de acción rápida (la protamina lispro neutra [NPL]; el aspartato protamina). Las combinaciones premezcladas de la NPL y la insulina lispro actualmente están disponibles para uso clínico (Humalog Mix 75/25 y Humalog Mix 50/50). Estas mezclas tienen un inicio más rápido de la actividad reductora de la glucosa en comparación con 70% de la NPH/30% de la mezcla de la insulina humana regular, y se pueden administrar 15 minutos antes o después de comenzar una comida. Ya se encuentra disponible 70% de insulina aspartato protamina/30% de la insulina aspartato (NovoLog Mix 70/30). Las principales ventajas de estas nuevas mezclas son que 1) pueden administrarse dentro de los 15 minutos posteriores al inicio de una comida y 2) son superiores en el control del aumento posprandial de la glucosa después de una comida rica en carbohidratos.

La insulina glargina o la insulina detemir no se pueden mezclar completamente con la insulina regular, ni con los análogos de insulina de acción rápida. Sin embargo, la insulina degludec se puede mezclar y está disponible como 70% de insulina degludec/30% de insulina aspartato y se inyecta una o dos veces al día.

Sistemas de administración de insulina

A. Jeringas y agujas de insulina

Las jeringas desechables de plástico con agujas están disponibles en tamaños de 1 mL (100 unidades), 0.5 mL (50 unidades) y 0.3 mL (30 unidades). Las jeringas de "baja dosis" de 0.3 mL son populares porque muchos pacientes con diabetes no toman más de 30 unidades de insulina en una sola inyección, excepto en casos raros de resistencia extrema a la insulina. También están disponibles en marcas de media unidad. Tres longitudes de agujas están disponibles; las agujas más largas son preferibles en los pacientes obesos para reducir la variabilidad de la absorción de la insulina. Si la piel está limpia, no es necesario usar el alcohol. Se recomienda la rotación de los sitios, para evitar los problemas de absorción debido a la lipohipertrofia que resulta de la aplicación reiterada en los mismos sitios de inyección.

B. Bolígrafos de insulina

Los bolígrafos eliminan la necesidad de llevar viales de insulina y jeringas. Los cartuchos de la insulina lispro, la insulina aspartato y la insulina glargina están disponibles para bolígrafos reutilizables (Lilly, Novo Nordisk y Owen Mumford). Los bolígrafos desechables precargados también están disponibles para la insulina regular (U100, U500), la insulina lispro, la insulina aspartato, la insulina glulisina, la insulina detemir, la insulina glargina, la insulina degludec, la NPH, 70% NPH/30% regular, 75% NPL/25% insulina lispro, 50% NPL/50% insulina lispro, 70% insulina aspartato protamina/30% insulina aspartato y 70% de insulina degludec/30% de insulina aspartato (cuadro 41-6).

C. Dispositivos de infusión de insulina subcutánea continua (CSII, *Continuous subcutaneous insulin infusion*), bombas de insulina

Los dispositivos de infusión de insulina subcutánea continua son bombas de circuito abierto externas para la administración de insulina. Los dispositivos tienen una bomba programable por el usuario que administra dosis individualizadas de reemplazo de insulina basal y en bolo, basadas en los resultados del automonitoreo de glucosa en sangre.

Normalmente, las tasas basales de fondo de 24 horas están preprogramadas y relativamente constantes día a día, aunque las tasas temporalmente alteradas pueden superponerse para ajustarse a un cambio a corto plazo en el requerimiento. Por ejemplo, la tasa basal de distribución podría necesitar ser disminuida durante varias horas debido a la mayor sensibilidad a la insulina asociada con la actividad extenuante.

Los bolos se utilizan para corregir los altos niveles de glucosa en sangre y para cubrir los requerimientos de insulina a la hora de comer según el contenido de carbohidratos del alimento y la actividad simultánea. Las cantidades del bolo se programan dinámicamente o usan algoritmos preprogramados. Cuando los bolos se programan dinámicamente, el usuario calcula la dosis según la cantidad de carbohidratos consumidos y el nivel de glucosa en sangre actual. Alternativamente, puede preprogramarse en la bomba el algoritmo de dosis de comida o refrigerio (gramos de carbohidratos cubiertos por una unidad de insulina) y la sensibilidad a la insulina o el factor de corrección de glucosa en sangre (caída en el nivel de glucosa en sangre en respuesta a una unidad de la insulina). Si el usuario ingresa el contenido de carbohidratos del alimento y el valor actual de glucosa en sangre, la bomba de insulina calculará la dosis más adecuada de insulina. Las bombas de insulina avanzadas también tienen una función de "insulina a bordo" que ajusta una dosis alta de corrección de glucosa en sangre para corregir la actividad residual de dosis de bolo previas.

La bomba tradicional (de MiniMed, Animas, Roche, Sooil), que contiene un depósito de insulina, el chip del programa, el teclado y la pantalla de visualización, es aproximadamente del tamaño de un localizador. Por lo general, se coloca en un cinturón o en un bolsillo, y la insulina se infunde a través de un tubo de plástico delgado que está conectado al equipo de infusión insertado por vía subcutánea. El abdomen es el sitio favorito para el equipo de infusión, aunque también se usan los costados y los muslos. El depósito de insulina, los tubos y el equipo de infusión deben cambiarse usando técnicas estériles cada 2 o 3 días. Actualmente, sólo una bomba no requiere tubería (OmniPod, Insulet). En este modelo, la bomba se conecta directamente al equipo de infusión (bomba de parche electrónica). La programación se realiza a través de una unidad de mano que se comunica de forma inalámbrica con la bomba.

El uso óptimo de estos dispositivos requiere una participación responsable y el compromiso del paciente. La insulina aspartato, la lispro y la glulisina están específicamente aprobadas para su uso con la bomba y son insulinas de bomba preferidas, debido a que sus atributos farmacocinéticos favorables permiten el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Una bomba de parche mecánica (V-Go, Valeritas) diseñada específicamente para los pacientes con diabetes tipo 2 está disponible en un régimen de insulina basal más bolo. El dispositivo está preestablecido para entregar una de las tres tasas basales fijas y planas (20, 30 o 40 unidades) durante 24 horas (en cuyo punto debe ser reemplazado), y hay un botón que entrega dos unidades por presión para ayudar a cubrir las comidas.

D. Insulina inhalada

Una formulación de polvo seco de insulina regular recombinante (la insulina tecnosfera, Afrezza) ahora está aprobada para su uso en adultos con diabetes. Consiste en cristales de 2 a 2.5 μm del excipiente, el fumarato dipetopiperazina, que proporcionan una gran área superficial para la adsorción de proteínas como la insulina. Después de la inhalación del pequeño dispositivo de un solo uso, los estudios farmacocinéticos muestran que los niveles pico se alcanzan en 12-15 minutos y disminuyen a la línea de base en 3 horas, significativamente de inicio más rápido y de menor duración

que la insulina subcutánea. Los estudios farmacodinámicos muestran que el tiempo medio hasta el máximo efecto con la insulina inhalada es de aproximadamente 1 hora y disminuye a la línea de base en aproximadamente 3 horas. Por el contrario, el tiempo medio hasta el máximo efecto con la insulina lispro subcutánea es de aproximadamente 2 horas y disminuye a la línea de base en 4 horas. En los ensayos, la insulina inhalada combinada con la insulina basal inyectada fue tan efectiva para reducir la glucosa como la insulina inyectada de acción rápida combinada con la insulina basal. Está formulado como un cartucho de código de color de un solo uso que entrega 4, 8 o 12 unidades inmediatamente antes de la comida. El fabricante proporciona una cuadro de conversión de dosis; los pacientes que se inyectan hasta 4 unidades de análogo de insulina de acción rápida deben usar el cartucho de 4 unidades. Aquellos que se inyectan de 5 a 8 unidades deben usar el cartucho de 8 unidades. Si la dosis es de 9-12 unidades de insulina de acción rápida antes de la comida, se debe usar un cartucho de 4 unidades y un cartucho de 8 unidades, o un cartucho de 12 unidades. El inhalador es aproximadamente del tamaño del silbato de un árbitro. El efecto adverso más común de la insulina inhalada fue la tos, que afectó a 27% de los pacientes en prueba. Se observó una pequeña disminución en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo [FEV_1, *forced expiratory volume in 1 second*) en los primeros 3 meses de uso, que persistió durante 2 años de seguimiento. La insulina inhalada está contraindicada en fumadores y pacientes con enfermedad pulmonar crónica, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La espirometría se debe realizar para identificar la posible enfermedad pulmonar antes de iniciar la terapia. Durante los ensayos clínicos, hubo dos casos de cáncer de pulmón en pacientes que estaban tomando la insulina inhalada y ninguno en los pacientes tratados con el comparador.

Inmunopatología de la terapia con insulina

Se pueden producir al menos cinco clases moleculares de anticuerpos de insulina en diabéticos durante el curso de la terapia con la insulina: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Existen dos tipos principales de trastornos inmunes en estos pacientes:

1. *Alergia a la insulina:* Alergia a la insulina, una hipersensibilidad de tipo inmediato, es una afección rara en la que la urticaria local o sistémica es el resultado de la liberación de histamina desde los mastocitos del tejido sensibilizados por los anticuerpos IgE antiinsulina. En casos severos, resulta en la anafilaxis. Debido a que la sensibilidad es a menudo a contaminantes no insulino-proteínicos, las insulinas humanas y las análogas han reducido notablemente la incidencia de la alergia a la insulina, especialmente las reacciones locales.

2. *Inmunorresistencia a la insulina inmune:* En la mayoría de los pacientes tratados con la insulina se desarrolla una concentración baja de anticuerpos IgG circulantes antiinsulina que neutralizan la acción de la insulina en un grado insignificante. En raras ocasiones, la concentración de anticuerpos de antiinsulina conducen a la resistencia a la insulina y puede estar asociado con otros procesos autoinmunes sistémicos como el lupus eritematoso.

Lipodistrofia en los sitios de inyección

La inyección de preparaciones de insulina animal a veces condujo a la atrofia del tejido adiposo subcutáneo en el sitio de la inyección. Desde el desarrollo de las preparaciones de insulina humana y análoga de pH neutro, este tipo de complicación inmune casi nunca se observa. La inyección de estas preparaciones más nuevas directamente en el área atrófica, a menudo resulta en la restauración de los contornos normales.

La hipertrofia del tejido graso subcutáneo sigue siendo un problema, si se inyecta repetidamente en el mismo sitio. Sin embargo, esto puede corregirse evitando el sitio de inyección específico.

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

Varias categorías de agentes hipoglucemiantes están disponibles para los pacientes con diabetes tipo 2: 1) los agentes que se unen al receptor de la sulfonilurea y estimula la secreción de la insulina (las sulfonilureas, las meglitinidas, los derivados de la D-fenilalanina); 2) los agentes que reducen los niveles de glucosa por sus acciones en el hígado, los músculos y el tejido adiposo (las biguanidas, las tiazolidinedionas); 3) los agentes que retardan principalmente la absorción intestinal de la glucosa (los inhibidores de la α-glucosidasa); 4) los agentes que imitan el efecto incretina o prolongan la acción incretina (agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*]); 5) los agentes que inhiben la reabsorción de la glucosa en el riñón (los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa [SGLTs, *sodium-glucose co-transporter inhibitors*]), y 6) los agentes que actúan por otros mecanismos o mecanismo mal definidos (la pramlintida, la bromocriptina, el colesevelam).

FÁRMACOS QUE ESTIMULAN PRINCIPALMENTE LA LIBERACIÓN DE LA INSULINA MEDIANTE LA UNIÓN CON EL RECEPTOR DE LA SULFONILUREA

SULFONILUREAS

Mecanismo de acción

La acción principal de las sulfonilureas es aumentar la liberación de la insulina desde el páncreas (cuadro 41-7). Estas drogas se unen a un receptor de la sulfonilurea de alta afinidad de 140 kDa, que está asociado con un canal rectificador de potasio de entrada de las células beta sensible a ATP (figura 41-2). La unión de una sulfonilurea inhibe el flujo de iones de potasio a través del canal y da como resultado la despolarización. La despolarización abre un canal de calcio activado por voltaje y da como resultado la afluencia de calcio y la liberación de la insulina preformada.

Eficacia y seguridad de las sulfonilureas

Las sulfonilureas son metabolizadas por el hígado y, con la excepción de la acetohexamida, los metabolitos son débilmente activos o inactivos. Los metabolitos se excretan por el riñón y, en el caso de las sulfonilureas de segunda generación, se excretan parcialmente en la bilis. Las reacciones idiosincrásicas son raras, con erupciones cutáneas o toxicidad hematológica (leucopenia, trombocitopenia) que ocurren en menos de 0.1% de los casos. Las sulfonilureas de segunda generación tienen una mayor afinidad por su receptor en comparación con los agentes de primera generación. Las corres-

CUADRO 41-7 Regulación de la liberación de la insulina en los humanos

Estimulantes de la liberación de insulina
Humoral: glucosa, manosa, leucina, arginina, otros aminoácidos, ácidos grasos (altas concentraciones)
Hormonal: glucagón, péptido similar al glucagón 1 (7- 37), polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, colecistoquinina, gastrina
Neural: estimulación β-adrenérgica, estimulación vagal
Fármacos: sulfonilureas, meglitinida, nateglinida, isoproterenol, acetilcolina
Inhibidores de la liberación de la insulina
Hormonal: somatostatina, insulina, leptina
Neural: efecto α-simpaticomimético de las catecolaminas
Fármacos: diazóxido, fenitoína, vinblastina, colchicina

Adaptado con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores]. *Basic & Clinical Endocrinology*. 6th ed. McGraw-Hill; 2001. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.

pondientes dosis efectivas inferiores y los niveles plasmáticos de los fármacos de segunda generación, por tanto, reducen el riesgo de interacciones medicamentosas en función de la competencia por los sitios de unión al plasma o la acción de la enzima hepática.

En 1970, el Programa de Diabetes del Grupo Universitario (UGDP, *University Group Diabetes Program*) en Estados Unidos informó que el número de muertes debido a las enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos tratados con la tolbutamida fue excesivo en comparación con los pacientes tratados con la insulina o los que recibieron placebos. Debido a los defectos de diseño, este estudio y sus conclusiones no fueron generalmente aceptados. El estudio prospectivo sobre diabetes realizado en el Reino Unido (UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) no encontró un efecto cardiovascular adverso del uso de la sulfonilurea en su estudio a gran escala, a largo plazo. Las sulfonilureas continúan siendo ampliamente recetadas, y seis están disponibles en Estados Unidos.

SULFONILUREAS DE PRIMERA GENERACIÓN

La **tolbutamida** se absorbe bien, pero se metaboliza rápidamente en el hígado. La duración de su efecto es relativamente corto (6-10 horas), con una semivida de eliminación de 4-5 horas, y se administra mejor en dosis divididas (p. ej., 500 mg antes de cada comida). Algunos pacientes sólo necesitan una o dos tabletas diarias. La dosis máxima es de 3 000 mg diarios. Debido a su semivida corta y la inactivación por el hígado, es relativamente segura en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. La hipoglucemia prolongada se ha reportado con poca frecuencia, principalmente en pacientes que reciben ciertas sulfonamidas antibacterianas (el sulfisoxazol), la fenilbutazona para las artralgias o los medicamentos antimicóticos azoles orales para tratar la candidiasis. Estos medicamentos inhiben el metabolismo de la tolbutamida en el hígado y aumentan sus niveles de circulación.

La **clorpropamida** tiene una semivida de 32 horas y se metaboliza lentamente en el hígado a productos que retienen cierta actividad biológica; aproximadamente 20-30% se excreta sin cambios en la orina. La dosis de mantenimiento promedio es de 250 mg diaria, administrada como una dosis única por la mañana. Las reacciones hipoglucémicas prolongadas son más comunes en los pacientes de edad avanzada, y el medicamento está contraindicado en este grupo. Otros efectos adversos incluyen un rubor hiperémico después de la ingestión de alcohol en pacientes genéticamente predispuestos y la hiponatremia debido a su efecto sobre la secreción y acción de la vasopresina.

La **tolazamida** es comparable a la clorpropamida en potencia, pero tiene una duración de acción más corta. La tolazamida se absorbe más lentamente, que las otras sulfonilureas, y su efecto sobre la glucosa en sangre no aparece durante varias horas. Su semivida es de aproximadamente 7 horas. La tolazamida se metaboliza a varios compuestos que conservan los efectos hipoglucemiantes. Si se requieren más de 500 mg/d, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día.

La **acetohexamida** ya no está disponible en Estados Unidos. Su semivida es de sólo 1 hora, pero su metabolito más activo, la hidroxihexamida, tiene una semivida de 4 a 6 horas; por tanto, la duración de la acción del fármaco es de 8-24 horas. Donde esté disponible, su dosificación es 0.25-1.5 g/d como dosis única o en dos dosis divididas.

La clorpropamida, la tolazamida y la acetohexamida actualmente son raramente usadas en la práctica clínica.

SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

La gliburida, la glipizida, la gliclazida y la glimepirida son 100-200 veces más potentes que la tolbutamida. Deben usarse con precaución en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, o en los pacientes de edad avanzada, en quienes la hipoglucemia sería especialmente peligrosa.

La **gliburida** se metaboliza en el hígado en productos con muy baja actividad hipoglucémica. La dosis de inicio habitual es de 2.5 mg/d o menos, y la dosis de mantenimiento promedio es de 5-10 mg/d administrada como una sola dosis por la mañana; no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 20 mg/d. Una formulación de gliburida "micronizada" (Glynase Pres Tab) está disponible en una variedad de tamaños de tableta. Sin embargo, hay dudas sobre su bioequivalencia con formulaciones no micronizadas, y la FDA recomienda una monitorización cuidadosa para volver a titular la dosificación al cambiar de dosis estándar de gliburida o de otros medicamentos de sulfonilurea.

La gliburida tiene pocos efectos adversos, aparte de su potencial para causar la hipoglucemia. El enrojecimiento raramente se ha informado después de la ingestión de etanol, y el compuesto mejora ligeramente la eliminación de agua libre. La gliburida está contraindicada en presencia de la insuficiencia hepática y en los pacientes con insuficiencia renal.

La **glipizida** tiene la semivida más corta (2-4 horas) de los agentes más potentes. Para un efecto máximo en la reducción de la hiperglucemia posprandial, este agente debe ingerirse 30 minutos antes del desayuno porque la absorción se retrasa cuando el medicamento se toma con alimentos. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/d, con hasta 15 mg/d administradas como dosis única. Cuando se requieren dosis diarias más altas, deben dividirse y administrarse antes de las comidas. La dosis diaria total máxima recomendada por el fabricante es 40 mg/d, aunque algunos estudios indican que el máximo efecto terapéutico se logra con 15-20 mg del fármaco. Una preparación de liberación prolongada (Glucotrol XL) proporciona una acción de 24 horas después de una dosis en la mañana una vez al día (máximo de 20 mg/d). Sin embargo, esta formulación parece haber sacrificado su menor propensión para la hi-

poglucemia grave en comparación con la gliburida de acción más prolongada, sin mostrar ninguna ventaja terapéutica demostrable sobre esta última (que se puede obtener como un medicamento genérico). Al menos 90% de la glipizida se metaboliza en el hígado a productos inactivos, y el resto se excreta sin cambios en la orina. Por tanto, la terapia con la glipizida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática significativa. Debido a su menor potencia y más corta duración de acción, es preferible a la gliburida en los ancianos y para aquellos pacientes con insuficiencia renal.

La **glimepirida** está aprobada para uso una vez al día como monoterapia o en combinación con la insulina. La glimepirida logra reducir la glucosa en sangre con la dosis más baja de cualquier compuesto de sulfonilurea. Se ha demostrado que una única dosis diaria de 1 mg es efectiva, y la dosis diaria máxima recomendada es de 8 mg. La semivida de la glimepirida en condiciones de multidosis es de 5 a 9 horas. El hígado lo metaboliza por completo a metabolitos con actividad débil o nula.

La **gliclazida** (no disponible en Estados Unidos) tiene una semivida de 10 horas. La dosis inicial recomendada es de 40-80 mg diarios con una dosis máxima de 320 mg diarios. Las dosis más altas son generalmente divididas y administradas dos veces al día. El hígado lo metaboliza por completo a metabolitos inactivos.

ANÁLOGOS DE LA MEGLITINIDA

La **repaglinida** es el primer miembro del grupo de la insulina secretagogos meglitinida. Estos medicamentos modulan la liberación de la insulina de las células beta regulando el flujo de salida de potasio a través de los canales de potasio previamente discutidos. Existe una superposición con las sulfonilureas en sus sitios de acción molecular porque las meglitinidas tienen dos sitios de unión en común con las sulfonilureas y un único sitio de unión.

La repaglinida tiene un inicio de acción rápido, con una concentración máxima y el efecto máximo dentro de aproximadamente 1 hora después de la ingestión, pero la duración de la acción es de 4 a 7 horas. Se elimina por la CYP3A4 hepática con una semivida plasmática de 1 hora. Debido a su inicio rápido, la repaglinida está indicada para su uso en el control del aumento posprandial de glucosa. El medicamento debe tomarse justo antes de cada comida en dosis de 0.25-4 mg (máximo 16 mg/d); la hipoglucemia es un riesgo si la comida se retrasa o se omite, o contiene carbohidratos inadecuados. Se puede usar en pacientes con insuficiencia renal y en personas de edad avanzada. La repaglinida está aprobada como monoterapia o en combinación con las biguanidas. No hay azufre en su estructura, por lo que la repaglinida se puede utilizar en los diabéticos tipo 2 con azufre o en la alergia a la sulfonilurea.

La **mitiglinida** (no disponible en Estados Unidos) es un derivado del ácido benzilsuccínico que se une al receptor de la sulfonilurea y es similar a la repaglinida en sus efectos clínicos. Ha sido aprobado para su uso en Japón.

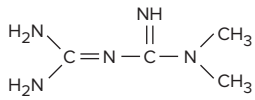
DERIVADO DE D-FENILALANINA

La **nateglinida**, un derivado de la D-fenilalanina, estimula la liberación rápida y transitoria de la insulina de las células beta a través del cierre del canal de K^+ sensible a ATP. Se absorbe dentro de los 20 minutos posteriores a la administración oral, con un tiempo hasta la concentración máxima de menos de 1 hora, y se metaboliza en el hígado mediante CYP2C9 y CYP3A4, con una semivida de aproximadamente 1 hora. La duración total de la acción es de aproximadamente 4 horas. Se toma antes de la comida y reduce el aumento posprandial en los niveles de glucosa en sangre. Está disponible en tabletas de 60 y 120 mg. La dosis más baja se usa en pacientes con elevaciones leves en la HbA_{1c}. La nateglinida es eficaz cuando se administra sola o en combinación con agentes orales no secretagogos (como la metformina). La hipoglucemia es el principal efecto adverso. Se puede usar en pacientes con insuficiencia renal y en personas de edad avanzada.

FÁRMACOS QUE DISMINUYEN PRINCIPALMENTE LOS NIVELES DE GLUCOSA POR SUS ACCIONES EN EL HÍGADO, EL MÚSCULO Y EL TEJIDO ADIPOSO

BIGUANIDAS

La estructura de la **metformina** se muestra a continuación. La fenformina (una biguanida más antigua) se descontinuó en Estados Unidos, debido a su asociación con la acidosis láctica. La metformina es la única biguanida actualmente disponible en Estados Unidos.



Metformina

Mecanismos de acción

Una explicación completa del mecanismo de acción de las biguanidas sigue siendo imprecisa, pero su efecto primario es activar la enzima proteína cinasa activada por la AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*) y reducir la producción de glucosa hepática. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen considerablemente menos hiperglucemia en ayunas, así como una menor hiperglucemia posprandial después de la administración de las biguanidas; sin embargo, la hipoglucemia durante la terapia con la biguanida es rara. Por tanto, estos agentes se denominan más apropiadamente agentes "euglucémicos".

Metabolismo y excreción

La metformina tiene una semivida de 1.5-3 horas, no está ligada a proteínas plasmáticas, no se metaboliza y los riñones la excretan como compuesto activo. Como consecuencia del bloqueo de la gluconeogénesis de la metformina, el fármaco puede alterar el metabolismo hepático del ácido láctico. En pacientes con insuficiencia renal, la biguanida se acumula y por tanto aumenta el riesgo de acidosis láctica, la cual parece ser una complicación relacionada con la dosis. La metformina se puede usar con seguridad en pacientes con tasas de filtración glomerular estimada (eGFR, *glomerular filtration rates*) entre 60 y 45 mL/min por 1.73 m^2. Se puede usar con precaución en pacientes con eGFR entre 45 y 30 mL/min por 1.73 m^2. Está contraindicada si el eGFR es inferior a 30 mL/min por 1.73 m^2.

Uso clínico

Las biguanidas se recomiendan como terapia de primera línea para la diabetes tipo 2. Debido a que la metformina es un agente ahorrador de insulina, y no aumenta el peso corporal, ni provoca hipoglucemia, ofrece ventajas obvias sobre la insulina o las sulfonilureas

en el tratamiento de la hiperglucemia en personas con diabetes tipo 2. El UKPDS informó que la terapia con la metformina disminuye el riesgo tanto de la enfermedad macrovascular como la microvascular; esto está en contraste con las otras terapias, que sólo modificaron la morbilidad microvascular. Las biguanidas también están indicadas para su uso en combinación con los secretagogos de la insulina o las tiazolidinedionas en los diabéticos tipo 2, en quienes la monoterapia oral es inadecuada. La metformina es útil en la prevención de la diabetes tipo 2; el emblemático Programa de Prevención de la Diabetes concluyó que la metformina es eficaz para prevenir el nuevo inicio de la diabetes tipo 2 en personas obesas de mediana edad con alteración de la tolerancia a la glucosa e hiperglucemia en ayunas. Es interesante que la metformina no previene la diabetes en prediabéticos mayores y más delgados.

Aunque la dosis máxima recomendada es de 2.55 g diarios, se observan pocos beneficios por encima de una dosis total de 2 000 mg al día. El tratamiento se inicia con 500 mg con una comida y se incrementa gradualmente en dosis divididas. Los programas comunes serían de 500 mg una vez o dos veces al día, aumentados a 1 000 mg dos veces al día. La dosis máxima es de 850 mg tres veces al día. Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso de la metformina puede reducir el riesgo de algunos cánceres. Estos datos son aún preliminares, y el mecanismo de acción especulativo es una disminución en los niveles de la insulina (que también funciona como un factor de crecimiento), así como los efectos celulares directos mediados por la AMPK. Otros estudios sugieren una reducción en las muertes cardiovasculares en humanos y un aumento en la longevidad en ratones (véase capítulo 60).

Toxicidades

Los efectos tóxicos más comunes de la metformina son los gastrointestinales (la anorexia, las náuseas, los vómitos, el malestar abdominal y la diarrea), que se presentan en hasta 20% de los pacientes. Se relacionan con la dosis, tienden a ocurrir al inicio de la terapia y a menudo son transitorios. Sin embargo, la metformina puede tener que suspenderse en 3-5% de los pacientes debido a la diarrea persistente.

La metformina interfiere con la absorción dependiente de calcio del complejo del factor intrínseco de la vitamina B_{12} en el íleon terminal, y la deficiencia de la vitamina B_{12} puede ocurrir después de muchos años de utilizar la metformina. Se debe monitorear periódicamente la deficiencia de la vitamina B_{12}, especialmente en pacientes con neuropatía periférica o anemia macrocítica. El incremento de la ingesta de calcio puede prevenir la malabsorción de la B_{12} inducida por la metformina.

La acidosis láctica a veces puede ocurrir con la terapia con metformina. Es más probable que ocurra en condiciones de hipoxia tisular, cuando hay un aumento en la producción de ácido láctico y en la insuficiencia renal cuando disminuye el aclaramiento de la metformina. Casi todos los casos reportados han involucrado a pacientes con factores de riesgo asociados que deberían haber contraindicado su uso (insuficiencia renal, hepática o cardiorrespiratoria; el alcoholismo). La insuficiencia renal aguda puede ocurrir con poca frecuencia en ciertos pacientes que reciben agentes de radiocontraste.

Por tanto, la terapia con metformina debe suspenderse temporalmente el día de la administración del radiocontraste y reiniciarse uno o dos días después de la confirmación de que la función renal no se ha deteriorado. La función renal debe controlarse, al menos una vez al año, en pacientes con tratamiento con la metformina, y se deben usar dosis más bajas en ancianos que pueden tener reserva renal limitada y en aquellos con el eGFR entre 30 y 45 mL/min por 1.73 m^2.

TIAZOLIDINEDIONAS

Las tiazolidinedionas actúan para disminuir la resistencia a la insulina. Son ligandos del **receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas** (**PPAR-*γ***, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), parte de la superfamilia de los receptores nucleares esteroideo y tiroideo. Estos receptores PPAR se encuentran en los músculos, la grasa y el hígado. Los receptores PPAR-γ modulan la expresión de los genes implicados en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, la transducción de señales de la insulina y la diferenciación de adipocitos y otros tejidos. Los efectos de las tiazolidinedionas observados incluyen aumento de la expresión del transportador de glucosa (GLUT 1 y GLUT 4), disminución de los niveles de ácidos grasos libres, reducción de la producción de glucosa hepática, incremento de la adiponectina y decrecimiento de la liberación de la resistina de los adipocitos, y aumento de la diferenciación de preadipocitos a adipocitos. También se ha demostrado que las tiazolidinedionas disminuyen los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, la metaloproteinasa 9 de la matriz, la proteína C reactiva y la interleucina 6. Actualmente hay dos tiazolidinedionas disponibles: la pioglitazona y la rosiglitazona. Sus distintas cadenas laterales crean diferencias en la acción terapéutica, el metabolismo, el perfil de metabolitos y los efectos adversos. Un compuesto anterior, la troglitazona, se retiró del mercado debido a la toxicidad hepática, que se consideraba que estaba relacionada con su cadena lateral.

La **pioglitazona** tiene algo de actividad PPAR-α y PPAR-γ. Se absorbe dentro de las 2 horas de la ingestión; aunque los alimentos pueden retrasar la absorción, la biodisponibilidad total no se afecta. La absorción disminuye con el uso concomitante de secuestradores de ácidos biliares. La pioglitazona se metaboliza por el CYP2C8 y CYP3A4 a metabolitos activos. La biodisponibilidad de muchos otros medicamentos también degradados por estas enzimas puede afectarse por la terapia con pioglitazona, incluidos los anticonceptivos orales que contienen estrógenos; se recomiendan métodos anticonceptivos adicionales. La pioglitazona se puede tomar una vez al día; la dosis de inicio habitual es de 15-30 mg/d, y la dosis máxima es de 45 mg/d. La pioglitazona está aprobada como monoterapia y en combinación con la metformina, las sulfonilureas y la insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

La **rosiglitazona** se absorbe rápidamente y es altamente unida a las proteínas. Se metaboliza en el hígado a metabolitos mínimamente activos, predominantemente por el CYP2C8 y en menor medida por el CYP2C9. Se administra una o dos veces al día; 2-8 mg es la dosis total habitual. Está aprobado el uso de la rosiglitazona en la diabetes tipo 2 como monoterapia, en terapia de doble combinación con una biguanida o sulfonilurea, o en una combinación cuádruple con una biguanida, sulfonilurea e insulina.

La combinación de la tiazolidinediona y la metformina tiene la ventaja de no causar hipoglucemia.

Estos fármacos también tienen algunos efectos adicionales aparte de la disminución de la glucosa. La pioglitazona reduce los triglicéridos y aumenta el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) sin afectar el colesterol total y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*).

La rosiglitazona incrementa el colesterol total, el colesterol HDL y el colesterol LDL, pero no tiene un efecto significativo sobre

los triglicéridos. Se ha demostrado que estos fármacos mejoran las características bioquímicas e histológicas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Parecen tener un efecto positivo en la función endotelial: la pioglitazona reduce la proliferación neointimal después de la colocación del estent coronario, y se ha demostrado que la rosiglitazona disminuye la microalbuminuria.

Las preocupaciones sobre la seguridad y los efectos secundarios problemáticos han reducido significativamente el uso de esta clase de medicamentos. Un metaanálisis de 42 ensayos clínicos aleatorios con rosiglitazona sugirió que este fármaco aumentaba el riesgo de angina de pecho o infarto del miocardio. Como resultado, se suspendió su uso en Europa y se restringió severamente en Estados Unidos. Un posterior gran ensayo clínico prospectivo (el estudio RECORD) no pudo confirmar el hallazgo del metaanálisis y, por tanto, se han eliminado las restricciones en Estados Unidos. El fármaco no está disponible en Europa.

La retención de líquidos ocurre en aproximadamente 3-4% de los pacientes con tiazolidinedionas en monoterapia y ocurre con mayor frecuencia (10-15%) en pacientes que reciben tratamiento concomitante con insulina. Puede haber insuficiencia cardiaca, y los medicamentos están contraindicados en pacientes con estado cardiaco de la clase III y IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (véase capítulo 13). El edema macular es un efecto adverso raro que mejora cuando se suspende el medicamento. La pérdida de densidad mineral ósea y el aumento de las fracturas atípicas de las extremidades en las mujeres se describen para ambos compuestos; se postula que esto se debe a la disminución de la formación de osteoblastos. Otros efectos adversos incluyen la anemia, que podría deberse al efecto dilucional del incremento del volumen plasmático en lugar de una reducción de la masa de glóbulos rojos. Se produce un aumento de peso, especialmente cuando se usa en combinación con una sulfonilurea o insulina. Parte del aumento de peso se debe a la retención de líquidos, pero también hay un aumento en la masa total de grasa. En ensayos preclínicos, se observaron tumores de vejiga en ratas macho con el uso de la pioglitazona. Los informes clínicos iniciales indicaron que esto también podría ser cierto en humanos. Sin embargo, un estudio de cohorte observacional de 10 años de pacientes que tomaban pioglitazona no logró encontrar una asociación con el cáncer de vejiga. Un gran análisis agrupado de poblaciones múltiples (1.01 millones de personas de 5.9 millones de personas-año) tampoco logró encontrar una asociación entre la exposición acumulada de pioglitazona o rosiglitazona y la incidencia de cáncer de vejiga. Otro estudio basado en la población, generado por el seguimiento de 689 616 personas al año encontró que la pioglitazona, pero no la rosiglitazona, se asoció con un mayor riesgo de cáncer de vejiga.

La troglitazona, el primer medicamento de esta clase, se retiró debido a casos de insuficiencia hepática fatal. Aunque no se ha informado que la rosiglitazona y la pioglitazona causen daño hepático, no se recomienda el uso de estos medicamentos en pacientes con enfermedad hepática activa o la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*) pretratamiento 2.5 veces mayor de lo normal. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

FÁRMACOS QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA

Los **inhibidores de la glucosidasa α** inhiben competitivamente las enzimas glucosidasa α intestinal y reducen el aumento posprandial de la glucosa después de las comidas al retrasar la digestión y la absorción del almidón y los disacáridos.

La **acarbosa** y el **miglitol** están disponibles en Estados Unidos. La voglibosa está disponible en Japón, Corea y la India. La acarbosa y el miglitol son potentes inhibidores de la glucoamilasa, la amilasa α y la sacarasa, pero tienen menos efecto sobre la isomaltasa y apenas sobre la trehalasa y la lactasa. La acarbosa tiene la masa molecular y las características estructurales de un tetrasacárido y se absorbe muy poco. Por el contrario, el miglitol tiene similitud estructural con la glucosa y se absorbe.

El tratamiento con la acarbosa se inicia a una dosis de 50 mg dos veces al día con un aumento gradual de 100 mg tres veces al día. Disminuye los niveles de glucosa posprandial en 30-50%. La terapia con miglitol se inicia con una dosis de 25 mg tres veces al día. La dosis de mantenimiento habitual es de 50 mg tres veces al día, pero algunos pacientes pueden necesitar 100 mg tres veces al día. El medicamento no se metaboliza y se elimina por el riñón. No debe usarse en la insuficiencia renal.

Los efectos adversos prominentes de los inhibidores de la glucosidasa α incluyen flatulencia, diarrea y dolor abdominal y son el resultado de la aparición de carbohidratos no digeridos en el colon, que luego se fermenta en ácidos grasos de cadena corta, liberando gas. Estos efectos adversos tienden a disminuir con el uso continuo debido a que la exposición crónica a los carbohidratos induce la expresión de glucosidasa α en el yeyuno y el íleon, aumentando la absorción distal de glucosa en el intestino delgado y minimizando el paso de carbohidratos al colon. Aunque no es un problema la monoterapia o la terapia de combinación con una biguanida, puede ocurrir hipoglucemia con el tratamiento concurrente con una sulfonilurea. La hipoglucemia debe tratarse con glucosa (dextrosa) y no con sacarosa, cuyo desdoblamiento puede estar bloqueado. Se ha observado un aumento de las aminotransferasas hepáticas en ensayos clínicos con la acarbosa, especialmente con dosis superiores a 300 mg/d. Las anomalías se resuelven al suspender el medicamento.

Estos medicamentos se recetan con poca frecuencia en Estados Unidos debido a sus efectos adversos gastrointestinales prominentes y al beneficio relativamente modesto para reducir la glucosa.

FÁRMACOS QUE IMITAN EL EFECTO DE LA INCRETINA O PROLONGAN LA ACCIÓN DE LA INCRETINA

Una carga de glucosa oral provoca una respuesta de insulina más alta, en comparación con una dosis equivalente de glucosa administrada por vía intravenosa. Esto se debe a que la glucosa oral causa la liberación de hormonas intestinales ("incretinas"), principalmente el GLP-1 y el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), que amplifican la secreción de insulina inducida por la glucosa. Cuando se infunde GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2, estimula la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucosa. El efecto del GLP-1 depende de la glucosa debido a que la liberación de insulina es más pronunciada cuando los niveles de glucosa son elevados, pero menor cuando los niveles de glucosa son normales. Por esta razón, el GLP-1 tiene un riesgo menor de hipoglucemia que las sulfonilureas. Además de su efecto estimulador de la insulina, el GLP-1 tiene una serie de otros efectos biológicos. Suprime la secreción de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico y reduce la apoptosis de los islotes humanos en cultivo. En los animales, el GLP-1 inhibe la alimentación por un mecanismo del

sistema nervioso central. Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con el GLP-1 tienen menos hambre. No está claro, si esto se relaciona principalmente con el retraso del vaciamiento gástrico o si también hay un efecto en el sistema nervioso central.

El GLP-1 se degrada rápidamente por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y por otras enzimas como la endopeptidasa 24.11 y también se elimina por el riñón. Por tanto, el péptido nativo no puede usarse terapéuticamente. Un enfoque para este problema ha sido desarrollar análogos metabólicamente estables o derivados del GLP-1 que no están sujetos a la misma degradación enzimática o eliminación renal. Cuatro de tales agonistas del receptor del GLP-1, la exenatida, la liraglutida, la albiglutida y la dulaglutida están disponibles para uso clínico. Otro enfoque ha sido desarrollar inhibidores de la DPP-4 y prolongar la acción del GLP-1 y del GIP liberados endógenamente. Cuatro inhibidores orales de la DPP-4, la sitagliptina, la saxagliptina, la linagliptina y la alogliptina, están disponibles en Estados Unidos. Un inhibidor adicional, la vildagliptina, está disponible en Europa.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1)

La **exenatida**, un derivado del péptido exendina-4 presente en el veneno del monstruo de Gila, tiene 53% de homología con el GLP-1 nativo y una sustitución de la glicina para reducir la degradación por la DPP-4. La exenatida está aprobada como terapia complementaria inyectable en personas con diabetes tipo 2 tratadas con metformina o metformina más sulfonilureas que aún tienen un control glucémico subóptimo.

La exenatida se dispensa en forma de bolígrafos de dosis fija (5 mcg y 10 mcg). Se inyecta por vía subcutánea dentro de los 60 minutos antes del desayuno y la comida. Alcanza una concentración máxima en aproximadamente 2 horas con una duración de acción de hasta 10 horas. La terapia se inicia a 5 mcg dos veces al día durante el primer mes y si se tolera puede aumentarse a 10 mcg dos veces al día. La exenatida LAR (*long acting release* [acción prolongada]) es una preparación de una vez a la semana que se dispensa en forma de polvo (2 mg). Se suspende en el diluyente proporcionado justo antes de la inyección. Cuando se agrega exenatida a la terapia preexistente con sulfonilurea, puede ser necesario disminuir la dosis del hipoglucémico oral para evitar la hipoglucemia. El principal efecto adverso es la náusea (alrededor de 44% de los usuarios), que depende de la dosis y disminuye con el tiempo. La monoterapia con exenatida y la terapia de combinación da como resultado reducciones de la HbA_{1c} de 0.2-1.2%. Se produce una pérdida de peso en el rango de 2-3 kg y contribuye a la mejoría del control de la glucosa. En estudios comparativos, LAR reduce el nivel de la HbA_{1c} un poco más que la preparación dos veces al día. La exenatida se somete a filtración glomerular, y el medicamento no está aprobado para su uso en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (GFR) de menos de 30 mL/min.

La alta concentración de anticuerpos contra la exenatida se desarrolla en aproximadamente 6% de los pacientes, y en la mitad de estos pacientes se ha observado una atenuación de la respuesta glucémica.

La **liraglutida** es un ácido graso acilado soluble análogo del GLP-1. La semivida es de aproximadamente 12 horas, lo que permite la dosificación una vez al día. Está aprobado en pacientes con diabetes tipo 2 que logran un control inadecuado con la dieta y el ejercicio, y están recibiendo tratamiento simultáneo con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas. El tratamiento se inicia con 0.6 mg y aumenta después de 1 semana a 1.2 mg al día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse a 1.8 mg al día. En ensayos clínicos, la liraglutida produce una reducción de la HbA_{1c} de 0.8-1.5%; la pérdida de peso varía de ninguno a 3.2 kg. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas (28%) y los vómitos (10%).

La liraglutida en una dosis de 3 mg al día ha sido aprobada para la pérdida de peso.

La **albiglutida** es un dímero del GLP-1 humano fusionado a la albúmina humana. La semivida de la albiglutida es de aproximadamente 5 días y se alcanza un estado estable después de 4-5 semanas de administración una vez a la semana. La dosis habitual es de 30 mg semanales por inyección subcutánea. El medicamento se suministra en un bolígrafo de autoinyección que contiene un polvo que se reconstituye justo antes de la administración. La pérdida de peso es mucho menos común que con la exenatida y la liraglutida. Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y el eritema en el lugar de la inyección.

La **dulaglutida** consiste en dos moléculas análogas de GLP-1 unidas covalentemente a un fragmento Fc de la IgG4 humana. La molécula GLP-1 tiene sustituciones de aminoácidos que resisten la acción de la DPP-4. La semivida de la dulaglutida es de aproximadamente 5 días. La dosis habitual es 0.75 mg semanales por inyección subcutánea. La dosis máxima recomendada es 1.5 mg por semana. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, diarrea y vómitos.

Todos los agonistas del receptor del GLP-1 pueden aumentar el riesgo de pancreatitis. Se debe aconsejar a los pacientes con estos medicamentos que busquen atención médica inmediata, si experimentan dolor abdominal intenso persistente e inexplicable. Se han informado casos de insuficiencia renal y lesión renal aguda en pacientes que toman la exenatida. Algunos de estos pacientes tenían enfermedad renal preexistente u otros factores de riesgo de lesión renal. Varios de ellos informaron tener náuseas, vómitos y diarrea, y es posible que el agotamiento del volumen contribuyera al desarrollo de una lesión renal. Tanto la exenatida como la liraglutida estimulan los tumores tiroideos de células C (parafoliculares) en los roedores. Las células C tiroideas humanas expresan muy pocos receptores del GLP-1, y la relevancia para la terapia humana no está clara. Los medicamentos, sin embargo, no deben usarse en personas con historial médico o antecedentes familiares de cáncer medular de tiroides o síndrome tipo 2 de neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*).

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DPP-4)

La **sitagliptina** se administra por vía oral, 100 mg una vez al día, tiene una biodisponibilidad oral de más de 85%, alcanza concentraciones máximas dentro de 1-4 horas y tiene una semivida de aproximadamente 12 horas. Se excreta principalmente con la orina, en parte por la secreción tubular activa del fármaco. El metabolismo hepático está limitado y mediado en gran medida por la isoforma del citocromo CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP2C8. Los metabolitos tienen una actividad insignificante. La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal (50 mg si el FG estimado es 30-50 mL/min y 25 mg si <30 mL/min). La sitagliptina se ha estudiado como monoterapia y en combinación con la metformina, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas. La terapia con sitagliptina ha resultado en reducciones de la HbA_{1c} de 0.5-1.0%.

Los efectos adversos comunes incluyen nasofaringitis, infecciones respiratorias altas y dolores de cabeza. La hipoglucemia puede

ocurrir cuando el medicamento se combina con secretagogos de insulina o insulina. Ha habido informes posteriores a la comercialización, de pancreatitis aguda (mortal y no fatal) y reacciones alérgicas e hipersensibilidad graves. La sitagliptina debe suspenderse inmediatamente si se producen pancreatitis o reacciones de alergia e hipersensibilidad.

La **saxagliptina** se administra por vía oral de 2.5-5 mg al día. El fármaco alcanza concentraciones máximas dentro de las 2 horas (4 horas para su metabolito activo). Se une mínimamente a las proteínas y sufre metabolismo hepático por el CYP3A4/5. El principal metabolito es activo, y la excreción se realiza por la vía renal y por la hepática. La semivida plasmática terminal es de 2.5 horas para la saxagliptina y de 3.1 horas para su metabolito activo. Se recomienda el ajuste de la dosis para las personas con insuficiencia renal y el uso concurrente de inhibidores potentes del CYP3A4/5, como los antivirales, los antimicóticos y ciertos agentes antibacterianos. Está aprobado como monoterapia y en combinación con las biguanidas, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas. Durante los ensayos clínicos, la monoterapia y la terapia combinada con la saxagliptina resultó en una reducción de HbA_{1c} de 0.4-0.9%.

Los efectos adversos incluyen una mayor tasa de infecciones (el tracto respiratorio superior y el tracto urinario), dolores de cabeza y reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema facial). La dosis de un secretagogo de insulina administrado concurrentemente o la insulina puede necesitar reducción para prevenir la hipoglucemia. La saxagliptina puede incrementar el riesgo de insuficiencia cardiaca. En un estudio posterior a la comercialización de 16 492 pacientes con diabetes tipo 2, hubo 289 casos de insuficiencia cardiaca en el grupo de la saxagliptina (3.5%) y 228 casos en el grupo placebo (2.8%) —una razón de riesgo de 1.27—. Los pacientes en mayor riesgo de fracaso fueron aquellos que tenían antecedentes de insuficiencia cardiaca, o que tenían niveles elevados de N-terminal del péptido natriurético cerebral de prohormona (NT-pBNP, *prohormone brain natriuretic peptide*) o que tenían insuficiencia renal.

La **linagliptina** reduce la HbA_{1c} en 0.4-0.6% cuando se agrega a la metformina, la sulfonilurea o la pioglitazona. La dosis es de 5 mg al día por vía oral y, dado que se excreta principalmente a través de la bilis, no se necesita un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Las reacciones adversas incluyen la nasofaringitis y las reacciones de hipersensibilidad (urticaria, angioedema, exfoliación cutánea localizada, hiperreactividad bronquial). El riesgo de pancreatitis puede aumentar.

La **alogliptina** disminuye la HbA_{1c} en aproximadamente 0.5-0.6%, cuando se agrega a la metformina, la sulfonilurea o la pioglitazona. La dosis habitual es de 25 mg diaria por vía oral. La dosis de 12.5 mg se usa en pacientes con aclaramiento de la creatinina calculado de 30 a 60 mL/min; la dosis es 6.25 mg para el aclaramiento <30 mL/min. En los ensayos clínicos, la pancreatitis ocurrió en 11 de 5 902 pacientes con la alogliptina (0.2%) y en cinco de 5 183 pacientes que recibieron todos los comparadores (<0.1%). Ha habido informes de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson). Se han reportado casos de insuficiencia hepática, pero no está claro si la causa fue la alogliptina. La medicación, sin embargo, debe suspenderse en caso de insuficiencia hepática.

La **vildagliptina** (no disponible en Estados Unidos) reduce los niveles de HbA_{1c} en 0.5-1%, cuando se agrega al régimen terapéutico de pacientes con diabetes tipo 2. La dosis es 50 mg por vía oral una o dos veces al día. Las reacciones adversas incluyen infecciones de las vías respiratorias superiores, la asofaringitis, mareos y dolor de cabeza. En raras ocasiones puede causar hepatitis y las pruebas de función hepática deben realizarse trimestralmente en el primer año de uso y periódicamente a partir de entonces.

En estudios con animales, las altas dosis de inhibidores de DPP-4 y los agonistas de la GLP-1 causan la expansión de las glándulas ductal pancreática y la producción de lesiones pancreáticas intraepiteliales premalignas (PanIN, *premalignant pancreatic intraepithelial*) que tienen el potencial de progresar a adenocarcinoma pancreático. La relevancia para la terapia humana no está clara, y actualmente no hay evidencia de que estos medicamentos causen cáncer de páncreas en los humanos.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 SODIO-GLUCOSA (SGLT2)

La glucosa se filtra libremente por los glomérulos renales y se reabsorbe en los túbulos proximales por acción de los transportadores de sodio-glucosa (SGLT). El transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) representa 90% de la reabsorción de glucosa y su inhibición causa glucosuria y reduce los niveles de glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2. Los inhibidores del SGLT2 disminuyen los niveles de glucosa a través de cambios en el umbral renal y no mediante la acción de la insulina. Los inhibidores del SGLT2, la canagliflozina, la dapaglifozina y la empagliflozina, todos medicamentos orales, están aprobados para el uso clínico.

La **canagliflozina** reduce el umbral de glucosuria desde un umbral de glucosa en plasma de aproximadamente 180 mg/dL a 70-90 mg/dL. Se ha demostrado que reduce la HbA_{1c} en 0.6-1% cuando se usa solo o en combinación con otros agentes orales o insulina. También da como resultado una pérdida de peso moderada de 2-5 kg. La dosis habitual es 100 mg diarios. El aumento de la dosis a 300 mg diarios en pacientes con función renal normal puede disminuir la HbA_{1c} en 0.5% adicional.

La **dapaglifozina** reduce la HbA_{1c} en 0.5-0.8% cuando se usa solo o en combinación con otros agentes orales o insulina. También da como resultado una pérdida de peso moderada de aproximadamente 2-4 kg. La dosis habitual es 10 mg al día, pero se recomienda inicialmente 5 mg al día en pacientes con insuficiencia hepática.

La **empagliflozina** reduce la HbA_{1c} en 0.5-0.7% cuando se usa solo o en combinación con otros agentes orales o insulina. También da como resultado una pérdida de peso moderada de 2-3 kg. La dosis habitual es 10 mg diarios, pero se pueden usar 25 mg/d. En un estudio multinacional posterior a la comercialización de 7 020 pacientes tipo 2 con enfermedad cardiovascular conocida, la adición de empagliflozina se asoció con un resultado primario compuesto más bajo de muerte por causas cardiovasculares, de infarto del miocardio no mortal o enfermedad cerebrovascular no mortal (razón de riesgo, 0.86; $p = 0.04$). Los mecanismos con respecto a este beneficio siguen sin estar claros. La pérdida de peso, la presión arterial más baja y la diuresis pueden haber desempeñado una función, debido a que hubo menos muertes por insuficiencia cardiaca en el grupo tratado, mientras que las tasas de infarto de miocardio no se alteraron.

Como era de esperar, la eficacia de los inhibidores del SGLT2 se reduce en la enfermedad renal crónica. La canagliflozina y la empagliflozina están contraindicadas en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada inferior a 45 mL/min por 1.73 m^2. La dapaglifozina no se recomienda en pacientes con una tasa de filtración glo-

merular estimada de menos de 60 mL/min por 1.73 m^2. Los principales efectos adversos son una mayor incidencia de infecciones genitales y del tracto urinario que afectan aproximadamente al 8-9% de los pacientes. La diuresis osmótica también puede causar contracción del volumen intravascular e hipotensión. La canagliflozina y la empagliflozina causaron un aumento modesto en los niveles del colesterol LDL (4-8%). En ensayos clínicos, los pacientes que tomaron dapaglifozina tuvieron tasas más altas de cáncer de mama (nueve casos *versus* ninguno en los grupos comparadores) y cáncer de vejiga (nueve casos *versus* uno en el grupo placebo). Estas tasas de cáncer superaron las tasas esperadas en una población de diabetes de referencia de la misma edad. Se ha informado que la canagliflozina causa una disminución en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la cadera. En un análisis agrupado de 8 ensayos clínicos (duración media de 68 semanas), se observó un aumento de las fracturas de alrededor de 30% en los pacientes con canagliflozina. Es probable que el efecto en los huesos sea un efecto de clase y no esté restringido a la canagliflozina. Se observó un aumento modesto en las fracturas de las extremidades superiores con la terapia con canagliflozina. No se conoce si esto se debe a un efecto sobre la fortaleza ósea o si está relacionado con las caídas por la hipotensión. El análisis intermedio del ensayo clínico del Estudio de la Evaluación Cardiovascular de la Canagliflozina reportó que aproximadamente se duplicó el riesgo de amputaciones de piernas y pies en el grupo de prueba asignado a la canagliflozina; en 2017, la FDA emitió una comunicación de seguridad de medicamentos con respecto a esta asociación. Se han reportado casos de cetoacidosis diabética con el uso fuera de etiqueta de los inhibidores del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 1. A los pacientes tipo 1 se les enseña a administrar menos insulina si sus niveles de glucosa no son elevados. Debido a que los pacientes tipo 1 con un inhibidor del SGLT2 pueden tener niveles de glucosa normales, pueden retener o reducir sus dosis de insulina a tal grado que inducen cetoacidosis. Por tanto, los inhibidores del SGLT2 no deben usarse en pacientes con diabetes tipo 1 y en aquellos pacientes con diabetes tipo 2 pero que son muy deficientes en insulina y propensos a la cetosis.

OTROS FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES

La **pramlintida** es un análogo del polipéptido amiloide de los islotes (IAPP, amilina). El IAPP es un péptido de 37 aminoácidos presente en los gránulos secretores de insulina y secretado con la insulina. Tiene aproximadamente 46% de homología con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*, véase capítulo 17) y actúa fisiológicamente como una retroalimentación negativa en la secreción de insulina. En dosis farmacológicas, el IAPP reduce la secreción de glucagón, enlentece el vaciado gástrico por un mecanismo mediado por el vago, y disminuye el apetito por acción central. La pramlintida es un análogo del IAPP con sustituciones de prolina en las posiciones 25, 28 y 29. Estas modificaciones hacen que la pramlintida sea soluble, no autoacumulable y adecuada para uso farmacológico. La pramlintida está aprobada para su uso en pacientes tipos 1 y 2 tratados con insulina que no pueden alcanzar sus niveles blanco de glucemia posprandial. Se absorbe rápidamente después de la administración subcutánea; los niveles máximos se alcanzan en 20 minutos, y la duración de la acción no es más de 150 minutos. Se metaboliza y excreta por el riñón, pero incluso con un bajo aclaramiento de creatinina no hay cambios significativos en la biodisponibilidad. No ha sido evaluado en pacientes en diálisis.

La pramlintida se inyecta inmediatamente antes de comer; las dosis varían, de 15 a 60 mcg por vía subcutánea para los pacientes tipo 1 y de 60 a 120 mcg para pacientes tipo 2. La terapia con este agente debe iniciarse con la dosis más baja y ajustarse hacia arriba. Debido al riesgo de hipoglucemia, las dosis concurrentes de insulina rápida o de acción rápida a la hora de la comida deben reducirse en 50% o más. La pramlintida siempre debe inyectarse sola con una jeringa separada; no se puede mezclar con la insulina. Los principales efectos adversos de la pramlintida son la hipoglucemia y los síntomas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y anorexia. Dado que el medicamento enlentece el vaciamiento gástrico, la recuperación de la hipoglucemia puede ser problemática debido a la demora en la absorción de los carbohidratos de acción rápida.

Los pacientes seleccionados con diabetes tipo 1 que tienen problemas con la hiperglucemia pospandrial pueden usar la pramlintida de manera efectiva para controlar el aumento de la glucosa, especialmente en el contexto de una comida rica en carbohidratos. El medicamento no es muy útil en los pacientes tipo 2 que pueden usar los agonistas del receptor GLP-1.

El **clorhidrato de colesevelam**, un medicamento secuestrador del ácido biliar y reductor del colesterol, está aprobado como un tratamiento antihiperglucémico para personas con diabetes tipo 2 que toman otros medicamentos o que no han logrado un control adecuado con dieta y ejercicio. Se desconoce el mecanismo exacto de acción, pero se supone que implica una interrupción de la circulación enterohepática y una disminución en la activación del receptor X farnesoide (FXR, *farnesoid X receptor*). El FXR es un receptor nuclear con múltiples efectos sobre el colesterol, la glucosa y el metabolismo de los ácidos biliares. Los ácidos biliares son ligandos naturales del FXR. Además, el medicamento puede perjudicar la absorción de la glucosa. En ensayos clínicos, disminuyó la concentración de HbA_{1c} 0.3-0.5%. Los efectos adversos incluyen molestias gastrointestinales (constipación, indigestión, flatulencia). También puede exacerbar la hipertrigliceridemia que comúnmente ocurre en personas con diabetes tipo 2.

La **bromocriptina**, el agonista de la dopamina, en estudios aleatorios controlados con placebo redujo la HbA_{1c} en 0-0.2% en comparación con el valor basal y 0.4-0.5% comparado con el placebo. El mecanismo por el cual disminuye los niveles de glucosa no se conoce. Los principales eventos adversos son náuseas, fatiga, mareos, vómitos y dolor de cabeza.

EL colesevelam y la bromocriptina tienen una eficacia muy modesta en la reducción de los niveles de glucosa, y su uso para este propósito es cuestionable.

MANEJO DEL PACIENTE CON DIABETES

Dieta

Una dieta equilibrada y nutritiva sigue siendo un elemento fundamental del tratamiento para la diabetes. Se recomienda que las proporciones de los macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas) se individualicen según los patrones de alimentación, las preferencias y los objetivos del paciente. En general, la mayoría de los pacientes con diabetes consumen aproximadamente 45% de sus calorías en forma de hidratos de carbono; 25-35% de grasas; y 10-35% de proteínas. La limitación del consumo de carbohidratos y la sustitución de algunas de las calorías con grasas monoinsaturadas, como el aceite de oliva, el aceite de colza (canola) o los aceites de

nueces y aguacates, pueden reducir los triglicéridos y aumentar el colesterol HDL. Se ha demostrado que un patrón de alimentación de estilo mediterráneo (una dieta suplementada con nueces, almendras, avellanas y aceite de oliva) mejora el control glucémico y reduce las variables combinadas para eventos cardiovasculares y enfermedad cerebrovascular. La restricción calórica y la pérdida de peso es un objetivo importante para el paciente obeso con diabetes tipo 2.

Educación

La educación del paciente y su familia es un componente primordial de la atención. El paciente debe ser informado sobre el tipo de diabetes que tiene y las razones para controlar los niveles de glucosa (véase cuadro: "Beneficios del control estricto de la glucemia en la diabetes"). Se debe enfatizar en la automonitorización de los niveles de glucosa, especialmente si el paciente recibe insulina o secretagogos orales que pueden causar hipoglucemia. El paciente con tratamiento con insulina debe comprender el perfil de acción de las insulinas. Debe saber cómo determinar si la dosis de insulina basal es correcta y cómo ajustar la dosis de insulina de acción rápida para el contenido de carbohidratos de las comidas. Se deben analizar los ajustes de insulina para el ejercicio y las infecciones. El paciente y los miembros de la familia también deben estar informados sobre los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Blanco glucémico

Los criterios de la Asociación Americana de la Diabetes para un control aceptable incluyen HbA_{1c} de menos de 7% (53 mmol/mol) y niveles de glucosa antes de la comida de 90-130 mg/dL (5-7.2 mmol/L) y menos de 180 mg/dL (10 mmol/L) una hora y 150 mg/dL (8.3 mmol/L) dos horas después de las comidas. Si bien el objetivo de HbA_{1c} es apropiado para individuos tratados con intervenciones del estilo de vida y terapia euglucémica, puede ser necesario modificarla para individuos tratados con insulina o secretagogos de insulina debido a su mayor riesgo de hipoglucemia. El control de la glucosa en sangre menos estricto también es apropiado para niños así como para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada y enfermedad microvascular y macrovascular significativa. Para el paciente débil y de edad avanzada, puede ser adecuada una HbA_{1c} superior a 8%.

Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado en función del tipo de diabetes y las necesidades específicas de cada paciente.

Beneficios del control estricto de la glucemia en la diabetes

Un estudio prospectivo aleatorio a largo plazo que incluyó 1 441 pacientes tipo 1 en 29 centros médicos informó en 1993 que la "casi normalización" de la glucosa en sangre provocó un retraso en el inicio y un retraso importante de la progresión de las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes durante el seguimiento por periodos de hasta 10 años (Grupo de Estudio de las Complicaciones y Control de la Diabetes [DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*], 1993). En el grupo tratado intensamente, se logró una hemoglobina glucosilada media (HbA_{1c}) de 7.2% (normal <6%) y una glucosa media en sangre de 155 mg/dL, mientras que, en el grupo tratado convencionalmente, la HbA_{1c} promedió 8.9% con glucosa promedio en sangre de 225 mg/dL. Durante el periodo de estudio, que fue un promedio de 7 años, se observó una reducción de aproximadamente 60% en el riesgo de retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía en el grupo control ajustado en comparación con el grupo control estándar.

Además, el estudio DCCT introdujo el concepto de *memoria glucémica*, que comprende los beneficios a largo plazo de cualquier periodo significativo de control glucémico. Durante un periodo de seguimiento de 6 años, tanto los grupos tratados de forma intensiva como convencionalmente tenían niveles similares de control glucémico, y ambos tenían progresión del grosor íntima-media carotídeo. Sin embargo, el grupo tratado intensamente tuvo una progresión significativamente menor del grosor de la íntima.

El Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido (UKPDS) fue un estudio prospectivo aleatorio muy amplio llevado a cabo para estudiar los efectos del control glucémico intensivo con varios tipos de terapias y los efectos del control de la presión arterial en los pacientes con diabetes tipo 2. Se estudió un total de 3 867 pacientes diabéticos tipo 2, recién diagnosticados, durante 10 años. Una fracción significativa de éstos tenía sobrepeso e hipertensión. Los pacientes recibieron tratamiento dietético solo o terapia intensiva con la insulina, la clorpropamida, la glibúrida o la glipizida. La metformina fue una opción para pacientes con respuesta inadecuada a otras terapias. Se agregó el control estricto de la presión arterial como una variable, con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un bloqueador beta o, en algunos casos, un bloqueador de los canales de calcio disponible para este fin.

Se demostró que el estricto control de la diabetes, con una reducción de la HbA_{1c} de 9.1 a 7%, reduce el riesgo de complicaciones microvasculares en general, se comparó con el logrado con la terapia convencional (principalmente la dieta sola, que disminuyó la HbA_{1c} a 7.9%). Las complicaciones cardiovasculares no se observaron para ninguna terapia en particular; el tratamiento con la metformina sólo redujo el riesgo de enfermedad macrovascular (infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular). El análisis epidemiológico del estudio sugirió que cada 1% de disminución en HbA_{1c} logra una reducción de riesgo estimada de 37% para complicaciones microvasculares, 21% para cualquier acontecimiento clínico vinculado con la diabetes y muerte relacionada con la diabetes, y 14% para el infarto de miocardio.

El control estricto de la hipertensión también tuvo un efecto sorprendentemente significativo sobre la enfermedad microvascular (así como en las secuelas más convencionales relacionadas con la hipertensión) en estos pacientes diabéticos. El análisis epidemiológico de los resultados sugirió que cada disminución de 10 mm Hg en la presión sistólica, lograba una reducción del riesgo estimada de 13% para complicaciones microvasculares diabéticas, 12% para cualquier complicación relacionada con la diabetes, 15% para la muerte relacionada con la diabetes y 11% para el infarto de miocardio.

El seguimiento posterior al estudio mostró que, 5 años después del cierre del UKPDS, se mantuvieron los beneficios del tratamiento intensivo en los diabéticos como criterio de valoración, y la reducción del riesgo para el infarto de miocardio se volvió significativa. Los beneficios de la terapia con la metformina se mantuvieron.

Estos estudios muestran que el control estricto de la glucemia beneficia tanto a los pacientes tipo 1 como a los tipo 2.

CUADRO 41-8 **Ejemplos de los regímenes intensivos de insulina con el uso de los análogos de la insulina de acción rápida (la insulina lispro, la aspartato o la glulisina) y la NPH, o la insulina detemir, la glargina o la degludec en un hombre de 70 kg con diabetes tipo 1.[1-3]**

	Antes del desayuno	Antes del almuerzo	Antes de la comida	Hora de dormir
Análogo de la insulina de acción rápida	5 U	4 U	6 U	–
Insulina NPH	3 U	3 U	2 U	8-9 U
o				
Análogo de la insulina de acción rápida	5 U	4 U	6 U	–
Insulina glargina o degludec	–	–	–	15-16 U
Insulina detemir	6-7 U	–	–	8-9 U

[1] Se supone que el paciente consume aproximadamente 75 g de carbohidratos en el desayuno, 60 g en el almuerzo y 90 g en la comida.

[2] La dosis de los análogos de la insulina de acción rápida puede elevarse en 1 o 2 U, si se ingieren carbohidratos adicionales (15-30 g), o si la glucosa en sangre antes de la comida es >170 mg/dL. Los análogos de la insulina de acción rápida se pueden mezclar con la insulina NPH en la misma jeringa.

[3] La insulina glargina o la insulina detemir se debe administrar con una inyección por separado.

A. Diabetes tipo 1

Para la mayoría de los pacientes tipo 1 se requieren al menos tres o cuatro inyecciones de insulina al día para un control seguro y efectivo de los niveles de glucosa. Una combinación de los análogos de insulina de acción rápida y los análogos de insulina de acción prolongada permiten un reemplazo más fisiológico de la insulina. En general, para un adulto con diabetes tipo 1, el requerimiento total de insulina diaria en unidades es igual al peso en libras dividido entre cuatro, o 0.55 veces el peso de la persona en kilogramos. Aproximadamente, 40% de la dosis diaria total de insulina cubre los requerimientos basales o previos de insulina, y el resto cubre los requerimientos en las comidas y meriendas, y las correcciones de azúcar alta en la sangre. Éste es un cálculo aproximado y debe ser individualizado. Los ejemplos de requerimiento reducido de insulina incluyen personas recién diagnosticadas y aquellas con producción de insulina endógena en curso, diabetes de larga duración con sensibilidad a la insulina, insuficiencia renal significativa u otras deficiencias endocrinas. Los aumentos en los requerimientos de insulina suelen ocurrir generalmente con la obesidad, durante la adolescencia y en los últimos trimestres del embarazo. En el cuadro 41-8 se ilustran los regímenes de los análogos de la insulina de acción rápida y de los análogos basales que podrían ser apropiados para una persona de 70 kg con diabetes tipo 1. Si el paciente usa una bomba de insulina, es posible que requiera una tasa de infusión basal de aproximadamente 0.6 unidades por hora durante las 24 horas, excepto desde las 4:00 a.m. a las 8:00 a.m., cuando es apropiado 0.7 unidades por hora (fenómeno del amanecer). Las proporciones pueden ser una unidad para 12 gramos de carbohidratos, más una unidad para 50 mg/dL (2.8 mmol/L) de glucosa en sangre por encima de un valor objetivo de 120 mg/dL (6.7 mmol/L).

B. Diabetes tipo 2

La normalización de los niveles de la glucosa puede ocurrir con la pérdida de peso y la mejoría de la sensibilidad a la insulina en el paciente obeso con diabetes tipo 2. Para que un programa de reducción de peso sea exitoso, es necesaria una combinación de restricción calórica e incremento del ejercicio. La comprensión de las consecuencias a largo plazo de la diabetes mal controlada puede motivar a algunos pacientes a perder peso. Para pacientes seleccionados, se deben considerar opciones médicas o quirúrgicas. El orlistat, la fentermina/topiramato, la lorcaserina, la naltrexona más el bupropión de liberación prolongada y la liraglutida en dosis altas, son medicamentos aprobados para usar en combinación con la dieta y el ejercicio para perder peso. La cirugía bariátrica (Roux-en-Y, banda gástrica, manga gástrica, derivación biliopancreática/cambio duodenal) generalmente resultan en una pérdida significativa de peso y pueden resultar en la remisión de la diabetes.

Los pacientes no obesos con diabetes tipo 2 frecuentemente tienen aumento de la adiposidad visceral, el llamado paciente con peso normal metabólicamente obeso. Hay menos énfasis en la pérdida de peso en tales pacientes, pero el ejercicio es importante.

Se pueden requerir múltiples medicamentos para lograr el control glucémico (figura 41-6) en pacientes con diabetes tipo 2. A menos que haya una contraindicación, el tratamiento médico debe iniciarse con intervenciones intensivas en el estilo de vida (la dieta

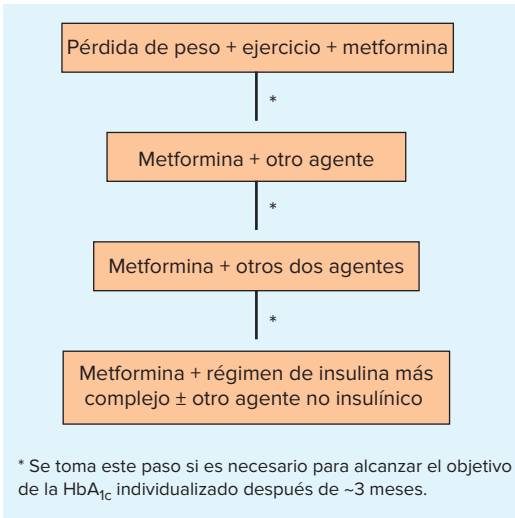

Pérdida de peso + ejercicio + metformina
*
Metformina + otro agente
*
Metformina + otros dos agentes
*
Metformina + régimen de insulina más complejo ± otro agente no insulínico
* Se toma este paso si es necesario para alcanzar el objetivo de la HbA1c individualizado después de ~3 meses.

FIGURA 41-6 Algoritmo sugerido para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Las siete clases principales de agentes son la metformina, las sulfonilureas (incluye nateglinida, repaglinida), la pioglitazona, los agonistas del receptor GLP-1, los inhibidores de la DPP-4, los inhibidores del SGLT2, las insulinas. (Los inhibidores de la α-glucosidasa, el colesevelam, la pramlintida y la bromocriptina no se incluyen debido a la eficacia limitada y reacciones adversas significativas). (Datos del panel de consenso de American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, as described in Inzucchi SE, *et al. Diabetes Care* 2012;35:1364.)

y el ejercicio), la educación para el autocontrol de la diabetes y la metformina. Si se produce una falla clínica con la monoterapia con metformina, se agrega un segundo agente. Las opciones incluyen las sulfonilureas, la repaglinida o la nateglinida, la pioglitazona, los agonistas del receptor GLP-1, los inhibidores de la DPP-4, los inhibidores del SGLT2 y la insulina. En la elección del segundo agente se debe considerar la eficacia del agente, el riesgo de hipoglucemia, el efecto sobre el peso, los efectos adversos y el costo. En pacientes que experimentan hiperglucemia después de una comida rica en carbohidratos (como la cena), un secretagogo de acción corta antes de esa comida puede ser suficiente para controlar los niveles de glucosa. Los pacientes con resistencia severa a la insulina pueden ser candidatos para la pioglitazona. Los pacientes que están muy preocupados por el aumento de peso pueden beneficiarse con probar un agonista del receptor GLP-1, un inhibidor de la DPP-4 o un inhibidor del SGLT2, aunque la pérdida de peso promedio con estos medicamentos no es buena. Si dos agentes son inadecuados se agrega un tercer agente, aunque los datos con respecto a la eficacia de dicha terapia combinada son limitados.

Cuando la combinación de los agentes orales y los agonistas del receptor GLP-1 inyectables no logra controlar adecuadamente los niveles de la glucosa, se debe instaurar la terapia con insulina. Varios regímenes de insulina pueden ser efectivos. El simple hecho de agregar insulina de acción intermedia o prolongada por la noche al régimen oral, puede mejorar los niveles de la glucosa en ayunas y el control adecuado durante el día. Si los niveles diurnos de la glucosa son problemáticos, las insulinas premezcladas antes del desayuno y la cena pueden ayudar. Si tal régimen no logra un control adecuado o conduce a tasas inaceptables de hipoglucemia, se puede instaurar un régimen más intensivo de insulina en bolo basal (insulina basal de acción prolongada) combinado con un análogo de acción rápida antes de las comidas. Se ha demostrado que la metformina es efectiva, cuando se combina con la terapia de insulina, y debe continuarse. La pioglitazona se puede usar con la insulina, pero esta combinación se asocia con más aumento de peso y el edema periférico y macular. Continuar con las sulfonilureas, los agonistas del receptor GLP-1, los inhibidores de la DPP-4 y los inhibidores del SGLT2 pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados. Se debe considerar el costo, la complejidad y el riesgo de los eventos adversos al momento de decidir con qué medicamentos continuar, una vez que el paciente comienza la terapia con insulina.

Complicaciones agudas de la diabetes

A. Hipoglucemia

Las reacciones hipoglucémicas son la complicación más común de la terapia con insulina. También puede ocurrir en cualquier paciente que tome agentes orales, que estimulen la secreción de insulina (p. ej., sulfonilureas, meglitinida, análogos de la D-fenilalanina), especialmente si el paciente es anciano, tiene enfermedad renal o hepática, o está tomando otros medicamentos que alteran el metabolismo de las sulfonilureas (p. ej., fenilbutazona, sulfonamidas, warfarina). Este efecto adverso, ocurre más frecuentemente con el uso de las sulfonilureas de acción prolongada.

El rápido desarrollo de la hipoglucemia en personas con conocimiento hipoglucémico intacto produce signos de hiperactividad autonómica, tanto simpática (taquicardia, palpitaciones, sudoración, temblores) y parasimpática (náuseas, hambre), y puede progresar a convulsiones y coma, si no se trata.

En personas expuestas a frecuentes episodios de hipoglucemia durante el control estricto de la glucemia, las señales de advertencia autonómicas de hipoglucemia son menos comunes o incluso están ausentes. Esta peligrosa condición adquirida se denomina *desconocimiento hipoglucémico*. Cuando los pacientes carecen de los signos de advertencia tempranos de bajo nivel de glucosa en sangre, es posible que no tomen medidas correctivas a tiempo. En pacientes con hipoglucemia persistente no tratada, pueden aparecer manifestaciones de exceso de insulina —confusión, debilidad, comportamiento extraño, coma, convulsiones— en cuyo caso es posible que no puedan obtener o ingerir alimentos que contengan glucosa. El conocimiento hipoglucémico se puede restablecer mediante la prevención de episodios frecuentes de hipoglucemia. Todos los diabéticos deben llevar un brazalete, un collar o una tarjeta de identificación en la billetera o el bolso, también cada persona que está recibiendo terapia con medicamentos hipoglucemiantes debe llevar alguna forma de glucosa de absorción rápida.

Todas las manifestaciones de la hipoglucemia se alivian con la administración de glucosa. Para acelerar la absorción, se debe administrar sólo azúcar o glucosa, preferiblemente en forma líquida. Para tratar la hipoglucemia leve en un paciente consciente y capaz de tragar, se pueden administrar tabletas de dextrosa, gel de glucosa o cualquier bebida o alimento que contenga azúcar. Si la hipoglucemia es más severa, produce inconsciencia o estupor, el tratamiento de elección es 1 mg de glucagón inyectado por vía subcutánea o intramuscular. Esto puede restablecer la conciencia en 15 minutos para permitir la ingestión de azúcar. Se deben llamar a los servicios médicos de emergencia en caso de pérdida del conocimiento. El personal de emergencia puede restablecer la conciencia administrando 20-50 mL de solución de glucosa al 50% mediante un bolo intravenoso, durante un periodo de 2-3 minutos.

B. Coma diabético

1. *Cetoacidosis diabética:* La cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*) es una emergencia médica potencialmente mortal causada por un reemplazo inadecuado o ausente de insulina que se produce en personas con diabetes tipo 1 y con poca frecuencia en aquellos con diabetes tipo 2. Típicamente ocurre en pacientes tipo 1 recién diagnosticados o en aquellos que han experimentado una interrupción del reemplazo de insulina, y raramente en personas con diabetes tipo 2, que tienen condiciones inusualmente estresantes simultáneas, como sepsis o pancreatitis, o reciben terapia con dosis altas de esteroides. La DKA ocurre con mayor frecuencia en pacientes con bombas de insulina. El mal cumplimiento, ya sea por motivos psicológicos o por educación inadecuada, es una de las causas más comunes de la DKA, especialmente cuando los episodios son recurrentes.

Los signos y síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, respiración profunda y lenta (Kussmaul), cambio en el estado mental (incluye el coma), niveles elevados de cetonas y glucosa en la sangre y en la orina, un pH sanguíneo arterial inferior a 7.3 y bicarbonato bajo (15 mmol/L).

El tratamiento fundamental para la DKA incluye una agresiva terapia de hidratación e insulina intravenosa, y mantenimiento del potasio y otros niveles de electrólitos. La terapia con líquidos e insulina se basa en las necesidades individuales del paciente y requiere reevaluaciones y modificaciones frecuentes. Debe prestarse especial atención a la hidratación y el estado renal, los niveles de sodio y potasio, y la tasa de corrección de la glucosa plasmática y la osmolalidad plasmática. La terapia con líquidos generalmente comienza con solución salina normal. La terapia con insulina humana regular debe usarse por vía intravenosa con una dosis de inicio habitual de aproximadamente 0.1 U/kg/h.

2. *Síndrome hiperglucémico hiperosmolar:* El síndrome hiperglucémico hiperosmolar (HHS, *hyperosmolar hyperglycemic syndrome*) se diagnostica en personas con diabetes tipo 2, y se caracteriza por hiperglucemia profunda y deshidratación. Se asocia con una hidratación oral inadecuada, especialmente en pacientes de edad avanzada; con otras enfermedades; con el uso de medicamentos que elevan el nivel de azúcar en la sangre o causan deshidratación, como la fenitoína, los esteroides, los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio, y con diálisis peritoneal y hemodiálisis. Las características diagnósticas son el deterioro del estado mental e incluso las convulsiones, una glucosa plasmática >600 mg/dL, y una osmolalidad sérica calculada >320 mmol/L. Las personas con el HHS no son acidóticas, a menos que la DKA también esté presente.

El tratamiento del HHS se centra en la rehidratación agresiva y la restauración de la homeostasis de la glucosa y los electrólitos; la tasa de corrección de estas variables debe ser estrechamente monitoreada. Es posible que se requiera de una dosis baja de insulina.

Complicaciones crónicas de la diabetes

Las manifestaciones clínicas tardías de la diabetes *mellitus* incluyen una serie de cambios patológicos que involucran vasos sanguíneos pequeños y grandes, nervios craneales y periféricos, la piel y el cristalino del ojo. Estas lesiones provocan hipertensión, enfermedad renal crónica en etapa terminal, ceguera, neuropatía autónoma y periférica, amputaciones de las extremidades inferiores, infarto de miocardio y enfermedades cerebrovasculares. Estas manifestaciones tardías se correlacionan con la duración del estado diabético posterior al inicio de la pubertad y el control glucémico. En la diabetes tipo 1, la enfermedad renal crónica en etapa terminal se desarrolla en hasta 40% de los pacientes, en comparación con menos de 20% de los pacientes con diabetes tipo 2. La retinopatía proliferativa se desarrolla en etapas tardías de ambos tipos de diabetes, pero tiene una prevalencia ligeramente mayor en los pacientes tipo 1 (25% después de 15 años de duración). En pacientes con diabetes tipo 1, las complicaciones de la enfermedad renal crónica en etapa terminal son una causa importante de muerte, mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen más probabilidades de tener enfermedades macrovasculares que conducen al infarto de miocardio y a la enfermedad cerebrovascular como las principales causas de muerte. El tabaquismo aumenta significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los pacientes diabéticos.

RESUMEN Fármacos utilizados para la diabetes

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
INSULINAS				
• De acción rápida: lispro, aspartato, glulisina, inhalado regular • De acción corta: regular • Acción intermedia: NPH • De acción prolongada: detemir, glargina, degludec	Activan el receptor de la insulina	Reducen la glucosa circulante	Diabetes tipos 1 y 2	Parenteral (SC o IV) • la duración varía (véase texto) • *Toxicidad:* hipoglucemia, aumento de peso, lipodistrofia (rara)
SULFONILUREAS				
• Glipizida • Gliburida • Glimepirida • Gliclazida[1]	Secretagogos de insulina: cierran los canales de K^+ en las células beta • aumentan la liberación de insulina	Reducen la glucosa circulante en pacientes con células beta funcionales	Diabetes tipo 2	Activas por vía oral • duración 10-24 h • *Toxicidad:* hipoglucemia, aumento de peso
• *Tolazamida, tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida: sulfonilureas antiguas, menor potencia, mayor toxicidad; raramente usado*				
ANÁLOGOS DE LA MEGLITINIDA; DERIVADO DE LA D-FENILANALINA				
• Repaglinida, nateglinida • Mitiglinida[1]	Secretagogo de insulina: similar a las sulfonilureas con cierta superposición en sitios de unión	En pacientes con células beta funcionales, reduce la glucosa circulante	Diabetes tipo 2	Oral • inicio muy rápido de acción • duración 5-8 h, nateglinida • 4 h • *Toxicidad:* hipoglucemia
BIGUANIDAS				
• Metformina	Activa la AMP cinasa • reduce la gluconeogénesis renal y hepática	Disminuye la glucosa circulante	Diabetes tipo 2	Oral • máxima concentración plasmática en 2-3 h • *Toxicidad:* síntomas gastrointestinales, acidosis láctica (poco frecuente) • no se puede utilizar, si la función renal/hepática está deteriorada • insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), estados hipóxico/acidóticos, alcoholismo

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
INHIBIDORES DE LA ALFAGLUCOSIDASA				
• Acarbosa, miglitol • Voglibosa[1]	Inhibe las glucosidasas α intestinales	Reducen la conversión de almidón y disacáridos a monosacáridos • reducen la hiperglucemia posprandial	Diabetes tipo 2	Oral • inicio rápido • *Toxicidad:* síntomas gastrointestinales • no se puede utilizar si la función renal/hepática está deteriorada, trastornos intestinales
TIAZOLIDINEDIONAS				
• Pioglitazona, rosiglitazona	Regulan la expresión génica uniéndose a PPAR-γ y PPAR-α	Reducen la resistencia a la insulina	Diabetes tipo 2	Oral • de acción prolongada (>24 h) • *Toxicidad:* retención de líquidos, edema, anemia, aumento de peso, edema macular, fracturas óseas en mujeres • no se puede utilizar si CHF, enfermedad hepática
AGONISTAS DEL POLIPÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN 1 (GLP-1)				
• Exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida	Los análogos del GLP-1: se unen a los receptores GLP-1	Reducen las excursiones de la glucosa después de las comidas: aumentan la liberación de insulina mediada por la glucosa, niveles más bajos de glucagón, vaciamiento gástrico lento, disminuyen el apetito	Diabetes tipo 2, sólo liraglutida: obesidad	Parenteral (SC) • *Toxicidad:* náuseas, dolor de cabeza, vómitos, anorexia, pérdida leve de peso, pancreatitis, tumores de células C en roedores
INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 (DPP-4)				
• Sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, vildagliptina[1]	Bloquean la degradación del GLP-1, aumenta los niveles circulantes de GLP-1	Reducen las excursiones de glucosa después de las comidas: incrementan la liberación de insulina mediada por la glucosa, disminuyen los niveles de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico, disminuye el apetito	Diabetes tipo 2	Oral • semivida ~12 h • 24 h de duración de la acción • *Toxicidad:* rinitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, dolores de cabeza, pancreatitis, reacciones alérgicas poco frecuentes
INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 SODIO-GLUCOSA (SGLT2)				
• Canagliflozina, dapaglifozina, empagliflozina	Bloquean la resorción renal de glucosa	Aumentan la glucosuria, reducen los niveles de glucosa en plasma	Diabetes tipo 2	Oral • semivida ~10-14 h • *Toxicidad:* infecciones genitales y del tracto urinario, poliuria, prurito, sed, diuresis osmótica, constipación
ANÁLOGO DEL POLIPÉPTICO AMILOIDE DE LOS ISLOTES				
• Pramlintida	Analógico de la amilina: se une a los receptores de la amilina	Reduce las excursiones de glucosa después de las comidas: reduce los niveles de glucagón, retrasan el vaciado gástrico, disminuye el apetito	Diabetes tipos 1 y 2	Parenteral (SC) • inicio rápido • semivida ~48 min • *Toxicidad:* náuseas, anorexia, hipoglucemia, dolor de cabeza
SECUESTRADOR DEL ÁCIDO BILIAR				
• Clorhidrato de colesevelam	Ligado al ácido biliar: reduce la glucosa a través de mecanismos desconocidos	Reduce los niveles de glucosa	Diabetes tipo 2	Oral • duración de acción de 24 h • *Toxicidad:* constipación, indigestión, flatulencia

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos utilizados para la diabetes (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
AGONISTA DE LA DOPAMINA				
• Bromocriptina	Agonista del receptor D_2: reduce la glucosa a través de un mecanismo desconocido	Reduce los niveles de glucosa	Diabetes tipo 2	Oral • acción de 24 h • *Toxicidad:* náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza

[1] No disponible en Estados Unidos.

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
SULFONILUREAS	
Acetohexamida‡	Genérico, Dymelor
Clorpropamida	Genérico, Diabinese
Gliburida	Genérico, Diaβeta, Micronase, Glynase PresTab
Gliclazida‡	Genérico, Diamicron
Glimepirida	Genérico, Amaryl
Glipizida	Genérico, Glucotrol, Glucotrol XL
Tolazamida	Genérico, Tolinase
Tolbutamida	Genérico, Orinase
MEGLITINIDAS	
Repaglinida	Genérico, Prandin
Mitiglinida‡	
DERIVADO DE D-FENILALANINA	
Nateglinida	Genérico, Starlix
BIGUANIDA	
Metformina	Genérico, Glucophage, Glucophage XR
COMBINACIONES DE METFORMINA†	
Glipizida más metformina	Genérico, Metaglip
Gliburida más metformina	Genérico, Glucovance
Pioglitazona más metformina	ACTOplus-Met
Repaglinida más metformina	Prandi-Met
Rosiglitazona más metformina	Avandamet
Saxagliptina más metformina	Kombiglyze
Sitagliptina más metformina	Janumet
Linagliptina más metformina	Jentadueto
Alogliptina más metformina	Kazano
Dapaglifozina más metformina	Xigduo
Canagliflozina más metformina	Invokamet
Empagliflozina más metformina	Synjardy
DERIVADOS DE LA TIAZOLIDINEDIONA	
Pioglitazona	Genérico, Actos
Rosiglitazona	Avandia
COMBINACIÓN DE TIAZOLIDINEDIONA	
Pioglitazona más glimepirida	Duetact
Alogliptina más pioglitazona	Oseni
Rosiglitazona más glimepirida	Avandaryl
INHIBIDORES DE LA ALFAGLUCOSIDASA	
Acarbosa	Genérico, Precose
Miglitol	Glyset
Voglibosa‡	
AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL POLIPÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN 1	
Exenatida	Byetta
Liraglutida	Victoza
Albiglutida	Tanzeum, Eperzan
Dulaglutida	Trulicity
INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4	
Linagliptina	Tradjenta
Saxagliptina	Onglyza
Sitagliptina	Januvia
Alogliptina	Nesina
Vildagliptina‡	
INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 SODIO GLUCOSA	
Canagliflozina	Invokana
Dapaglifozina	Farxiga
Empagliflozina	Jardiance
COMBINACIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA	
Empagliflozina más linagliptina	Glyxambi
FÁRMACO MISCELÁNEO ANÁLOGO DEL POLIPÉPTIDO AMILOIDE DE LOS ISLOTES	
Pramlintida	Symlin
SECUESTRADOR DEL ÁCIDO BILIAR	
Clorhidrato de colesevelam	Welchol
AGONISTA DEL RECEPTOR DE LA DOPAMINA	
Bromocriptina	Genérico, Parlodel, Cycloset
GLUCAGÓN	
Glucagón	Genérico

* Véase la cuadro 41-5 para las preparaciones de insulina.
† Otras combinaciones están disponibles.
‡ No disponible en Estados Unidos.

REFERENCIAS

Action to Control Cardiovascular Risks in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545.

Adler AI *et al*. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:412.

ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560.

Ahmadian M *et al*. PPARγ signaling and metabolism: The good, the bad and the future. *Nat Med* 2013;19:557.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S67.

Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis—SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:519.

Bennett WL *et al*. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes. An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602. Erratum in: *Ann Intern Med* 2011;155:67.

Butler PC *et al*. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36:2118.

Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5.

Gaede P *et al*. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580.

Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: Insights from mouse models to disease mechanisms. *J Endocrinol* 2014;220:T1.

Inzucchi SE *et al*. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429.

Karagiannis T *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.

Kitabchi A *et al*. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541.

Lefebvre P *et al*. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009;89:147.

Levin D *et al*. Pioglitazone and bladder cancer risk: A multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58:493.

Miyazaki Y, DeFronzo RA. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1204.

Nauck M: Incretin therapies. Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:203.

Nwose OM, Jones MR. Atypical mechanism of glucose modulation by colesevelam in patients with type 2 diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2013;6:75.

Ratner RE *et al*. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long term glycemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetic Med* 2004; 21:1204.

Reitman ML *et al*. Pharmacogenetics of metformin response: A step in the path toward personalized medicine. *J Clin Invest* 2007;117:1226.

Rizzo M *et al*. Non-glycemic effects of pioglitazone and incretin-based therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2013;17:739.

Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638.

Standl E, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012—cardiovascular considerations and trial evaluation. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:163.

Switzer SM *et al*. Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:89.

Tuccori M, *et al*. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352:i1541.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies: UKPDS 49. *JAMA* 1999;281:2005.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este paciente tenía resistencia significativa a la insulina, tomando aproximadamente 125 unidades de insulina al día (aproximadamente una unidad por kilogramo). Había tenido instrucciones limitadas sobre cómo manejar su diabetes. Tenía neuropatía periférica, proteinuria, niveles bajos de colesterol HDL e hipertensión. El paciente se sometió a una intervención multifactorial dirigida a su peso, niveles de glucosa y presión arterial. Le aconsejaron que dejara de fumar. Asistió a clases estructuradas de diabetes y recibió instrucción individualizada de un educador en diabetes y un dietista.

La terapia con metformina se reinició y sus dosis de insulina se redujeron. El paciente recibió entonces al agonista del receptor GLP1, la exenatida. El paciente perdió aproximadamente 8 kg de peso en los siguientes 3 años y pudo suspender su insulina. Tuvo un excelente control con una HbA1c de 6.5% en una combinación de metformina, exenatida y glimepirida. Su terapia antihipertensiva se optimizó y su excreción de albúmina en la orina disminuyó a 1 569 mg/g de creatinina. Este caso ilustra la importancia de la pérdida de peso para controlar los niveles de glucosa en los pacientes obesos con diabetes tipo 2. También muestra, que simplemente no siempre es efectivo el aumento de la dosis de insulina. La combinación de la metformina con otros agentes orales e inyectables no insulínicos puede ser una mejor opción.

CAPÍTULO

42 Agentes que afectan la homeostasis mineral ósea

Daniel D. Bikle, MD, PhD

CASO DE ESTUDIO

Un anciano de 65 años es remitido a usted por su médico de atención primaria (PCP, *primary care physician*) para la evaluación y el tratamiento de una posible osteoporosis. El paciente acudió a su PCP para evaluar el dolor lumbar. Los rayos X de la columna vertebral mostraron algunos cambios degenerativos en la columna lumbar más varias deformidades en cuña en la columna dorsal. El paciente ha sido fumador por mucho tiempo (hasta dos cajetillas por día) y consume de dos a cuatro vasos de vino en la cena, más en los fines de semana. Tiene bronquitis crónica, presumiblemente por fumar, y ha sido tratado en numerosas ocasiones con prednisona oral para las exacerbaciones de bronquitis. Él está actualmente con tratamiento de 10 mg/d de prednisona.

El examen muestra cifosis de la columna dorsal, con cierta sensibilidad a la percusión del puño sobre la columna dorsal. La medición de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA, *dual-energy x-ray*) de la columna lumbar está "dentro de los límites normales", pero el radiólogo señaló que la lectura puede ser engañosa debido a los cambios degenerativos. La medición de la cadera muestra una puntuación T (número de desviaciones estándar por las cuales la densidad ósea medida del paciente difiere de la de un adulto joven normal) en el cuello femoral de −2.2. ¿Qué otro diagnóstico general primario debe ser considerado y qué terapia debe ser iniciada?

FARMACOLOGÍA BÁSICA

El calcio y el fosfato, los principales constituyentes minerales del hueso, también son dos de los minerales más importantes para la función celular en general. En consecuencia, el cuerpo ha desarrollado complejos mecanismos para mantener cuidadosamente la homeostasis de calcio y fosfato (véase figura 42-1). Aproximadamente 98% de 1-2 kg de calcio y 85% de 1 kg de fósforo en el adulto humano se encuentran en los huesos, el principal reservorio de estos minerales. Este depósito es dinámico, con remodelación constante de hueso y rápido intercambio de mineral óseo con ese contenido en el líquido extracelular. El hueso también constituye el principal soporte estructural para el cuerpo y proporciona el espacio para la hematopoyesis. Esta relación es más que fortuita, ya que los elementos de la médula ósea afectan los procesos esqueléticos, así como los elementos esqueléticos afectan los procesos hematopoyéticos. Durante el envejecimiento y en las enfermedades nutricionales como la anorexia nerviosa y la obesidad, la grasa se acumula en la médula, lo que sugiere una interacción dinámica entre la grasa de la médula ósea y el hueso. Además, el hueso ha sido implicado como un tejido endocrino con liberación de osteocalcina, que en su forma no carboxilada estimula la secreción de insulina y la función testicular. Las anomalías en la homeostasis mineral ósea pueden conducir a una amplia variedad de disfunciones celulares (p. ej., tetania, coma, debilidad muscular), alteraciones en el soporte estructural del cuerpo (p. ej., osteoporosis con fracturas) y pérdida de capacidad hematopoyética (p. ej., osteopetrosis infantil).

El calcio y el fosfato entran al cuerpo desde el intestino. La dieta estadounidense promedio proporciona 600-1 000 mg de calcio por día, de los cuales se absorben aproximadamente 100-250 mg. Esta cantidad representa la absorción neta, porque ocurren tanto la absorción (principalmente en el duodeno y el yeyuno superior) como la secreción (principalmente en el íleon). La cantidad de fósforo en la dieta estadounidense es aproximadamente la misma que la del calcio. Sin embargo, la eficiencia de absorción (principalmente en el yeyuno) es mayor, desde 70 a 90%, dependiendo de la ingesta. En estado estacionario, la excreción renal de calcio y fosfato

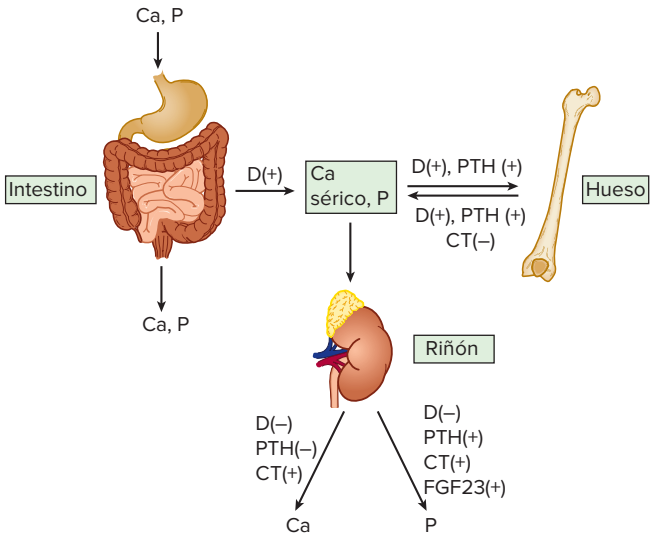


FIGURA 42-1 Mecanismos que contribuyen a la homeostasis mineral ósea. Las concentraciones séricas de calcio (Ca, *calcium*) y fósforo (P, *phosphorus*) están controladas principalmente por tres hormonas, 1, 25-dihidroxivitamina D (D), factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23, *fibroblast growth factor 23*) y hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), a través de su acción sobre la absorción del intestino y del hueso y en la excreción renal. La PTH y la $1,25(OH)_2D$ aumentan la entrada de calcio y fósforo del hueso en el suero y estimulan la formación de hueso. $1,25(OH)_2D$ también aumenta la absorción de calcio y fosfato del intestino. En el riñón, $1,25(OH)_2D$ disminuye la excreción de calcio y fósforo, mientras que la PTH reduce el calcio, pero aumenta la excreción de fósforo. FGF23 estimula la excreción renal de fosfato. La calcitonina (CT, *calcitonin*) es un regulador menos esencial de la homeostasis del calcio, pero en concentraciones farmacológicas puede reducir el calcio y el fósforo séricos al inhibir la resorción ósea y estimular la excreción renal de éstos. La retroalimentación puede alterar los efectos mostrados; por ejemplo, $1,25(OH)_2D$ aumenta la excreción urinaria de calcio indirectamente a través del aumento de la absorción de calcio del intestino y la inhibición de la secreción de PTH y puede aumentar la excreción urinaria de fosfato debido a la mayor absorción de fosfato del intestino y la estimulación de la producción de FGF23.

equilibra la absorción intestinal. En general, más de 98% del calcio filtrado y 85% del fosfato filtrado son reabsorbidos por el riñón. El movimiento de calcio y fosfato a través del epitelio intestinal y renal está estrechamente regulado. La disfunción del intestino (p. ej., esprue no tropical) o del riñón (p. ej., insuficiencia renal crónica) puede alterar la homeostasis mineral ósea.

Tres hormonas sirven como los principales reguladores de la homeostasis del calcio y del fosfato: **hormona paratiroidea (PTH)**, **factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23)** y **vitamina D** a través de su metabolito activo **1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$)** (véase figura 42-2). El papel de la calcitonina (CT) es menos esencial durante la vida adulta, pero puede desempeñar un papel más importante durante el embarazo y la lactancia. El término *vitamina D*, cuando se usa sin subíndice, se refiere tanto a vitamina D_2 (ergocalciferol) como a vitamina D_3 (colecalciferol). Esto se aplica también a los metabolitos de vitamina D_2 y D_3. La vitamina D_2 y sus metabolitos difieren de la vitamina D_3 y sus metabolitos sólo en la cadena lateral, donde contienen un doble enlace entre C-22-23 y un grupo metilo en C-24 (véase figura 42-3). La vitamina D se considera una prohormona porque debe metabolizarse aún más para obtener actividad biológica (véase figura 42-3). La vitamina D_3 se produce en la piel bajo radiación ultravioleta B (UVB, *ultraviolet B*) (p. ej., en la luz solar) de su precursor, el 7-dehidrocolesterol. El producto inicial, previtamina D_3, experimenta una isomerización termosensible para transformarse en vitamina D_3. El precursor de la vitamina D_2 es el ergosterol, que se encuentra en las plantas y los hongos (setas). Sufre una transformación similar a la vitamina D_2 con radiación UVB. La vitamina D_2 proviene sólo de la dieta, mientras que la vitamina D_3 proviene de la piel o la dieta, o ambas. El metabolismo posterior de estas dos formas de vitamina D es esencialmente el mismo y sigue las características que se muestran en la ilustración del metabolismo de la vitamina D_3 en la figura 42-3. El primer paso es la 25-hidroxilación de vitamina D a 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Varias enzimas en el hígado y otros tejidos realizan esta función, de las cuales CYP2R1 es la más importante. La 25(OH)D luego se metaboliza a la hormona activa 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$) en el riñón y en otros lugares. La PTH estimula la producción de $1,25(OH)_2D$ en el riñón, mientras que FGF23 es inhibidora. Los niveles elevados de fosfato y calcio en sangre también inhiben la producción de $1,25(OH)_2D$ en parte por sus efectos sobre FGF23 (el alto contenido de fosfato estimula la producción de FGF23) y la PTH (alto contenido de calcio inhibe la producción de PTH). La $1,25(OH_2)D$ regula sus propios niveles mediante la estimulación de la enzima 24-hidroxiasa (CYP24A1), que inicia el catabolismo de $1,25(OH)_2D$, suprime la producción de PTH y estimula la producción de FGF23, que se combinan para reducir los niveles de $1,25(OH)_2D$. Otros tejidos también producen $1,25(OH)_2D$; el control de esta producción difiere de la del riñón, como se analizará posteriormente. La compleja interacción entre PTH, FGF23 y $1,25(OH)_2D$ se analiza en detalle más adelante.

En resumen: $1,25(OH)_2D$ suprime la producción de PTH, al igual que el calcio, pero estimula la producción de FGF23. El fosfato estimula la secreción de PTH y FGF23. A su vez, PTH estimula la producción de $1,25(OH)_2D$, mientras que FGF23 es inhibidora. La 1,25 $(OH)_2D$ estimula la absorción intestinal de calcio y fosfato. La $1,25(OH)_2D$ y PTH promueven la formación y resorción óseas en parte estimulando la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos. Tanto PTH como la $1,25(OH)_2D$ mejoran la retención renal de calcio, pero PTH promueve la excreción renal de fosfato, al igual que FGF23, mientras que $1,25(OH)_2D$ promueve la reabsorción renal de fosfato.

Otras hormonas —calcitonina, prolactina, hormona del crecimiento, insulina, factores de crecimiento similares a la insulina, hormona tiroidea, glucocorticoides y esteroides sexuales— influyen en la homeostasis del calcio y del fosfato bajo ciertas circunstancias fisiológicas y pueden considerarse reguladores secundarios. La deficiencia o exceso de estos reguladores secundarios dentro de un rango fisiológico no produce la alteración de la homeostasis de calcio y fosfato que se observa en situaciones de deficiencia o exceso de PTH, FGF23 y vitamina D. Sin embargo, algunos de estos reguladores secundarios —especialmente la calcitonina, los glucocorticoides y los estrógenos— son útiles terapéuticamente y se analizan en secciones posteriores.

Además de estos reguladores hormonales, el calcio y el fosfato en sí, otros iones como el sodio y el fluoruro, y una variedad de fármacos (bifosfonatos, anticonvulsivos y diuréticos) también alteran la homeostasis del calcio y el fosfato.

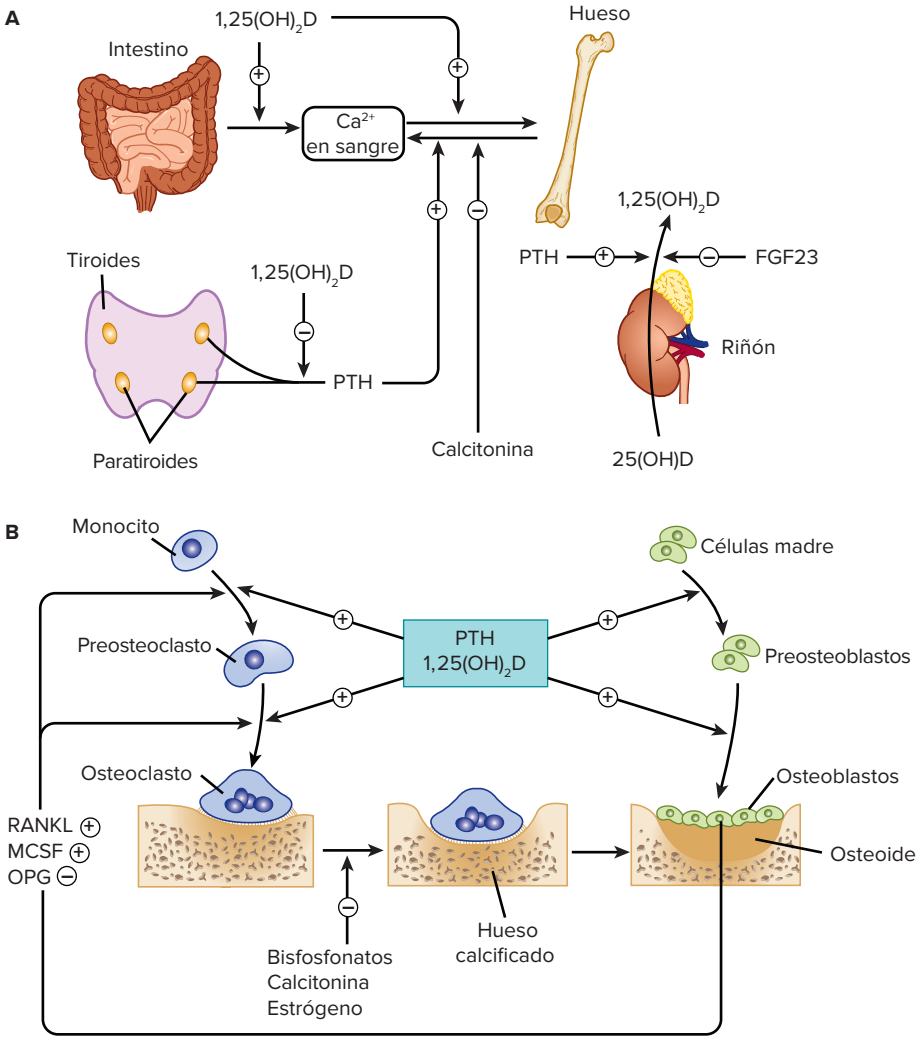


FIGURA 42-2 Las interacciones hormonales que controlan la homeostasis mineral ósea. En el cuerpo **(A)**, el riñón produce la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D) bajo el control de la hormona paratiroidea (PTH), que estimula su producción, y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que inhibe su producción. El 1,25(OH)$_2$D a su vez inhibe la producción de PTH por las glándulas paratiroides y estimula la liberación de FGF23 del hueso. El 1,25(OH)$_2$D es el principal regulador de la absorción intestinal de calcio y fosfato. A nivel del hueso **(B)**, tanto PTH como 1,25 (OH)$_2$D regulan la formación y resorción óseas, y cada una de ellas es capaz de estimular ambos procesos. Esto se logra mediante la estimulación de la proliferación de preosteoblastos y la diferenciación en los osteoblastos, la célula formadora de hueso. PTH también estimula la formación de osteoblastos indirectamente mediante la inhibición de la producción de esclerostina en los osteocitos, una proteína que bloquea la proliferación de osteoblastos al inhibir la ruta de wnt (no se muestra). PTH y 1,25(OH)$_2$D estimulan la expresión de RANKL por el osteoblasto, que, con MCSF, estimula la diferenciación y posterior activación de los osteoclastos, célula de la reabsorción ósea. OPG bloquea la acción RANKL, y puede ser inhibida por PTH y 1,25(OH)$_2$D. El exceso de FGF23 conduce a osteomalacia indirectamente al inhibir la producción de 1,25(OH)$_2$D y disminuir los niveles de fosfato. MCSF (*macrophage colony-stimulating factor*): factor estimulante de colonias de macrófagos; OPG (*osteoprotegerin*): osteoprotegerina; RANKL (*ligand for receptor for activation of nuclear factor-κB*): ligando para el receptor para la activación del factor nuclear-κB.

REGULADORES HORMONALES PRINCIPALES DE LA HOMEOSTASIS MINERAL ÓSEA

HORMONA PARATIROIDEA

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona peptídica monocatenaria compuesta por 84 aminoácidos. Se produce en la glándula paratiroides en una forma precursora de 115 aminoácidos, el exceso de 31 aminoácidos aminoterminales se escinde antes de la secreción.

Dentro de la glándula hay una proteasa sensible al calcio capaz de dividir la hormona intacta en fragmentos, proporcionando así un mecanismo por el cual el calcio limita la producción de PTH. Un segundo mecanismo involucra al receptor sensor de calcio (CaSR, *calcium-sensing receptor*) que, cuando es estimulado por calcio, reduce la producción y secreción de PTH. La glándula paratiroides también contiene el receptor de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) y la enzima CYP27B1, que produce 1,25(OH)$_2$D, lo que permi-

te que $1,25(OH)_2D$ circulante o producido endógenamente suprima la producción de PTH. El $1,25(OH)_2D$ también induce el CaSR, lo que hace que la glándula paratiroides sea más sensible a la supresión del calcio. La actividad biológica reside en la región amino terminal de la PTH de manera que la PTH sintética 1-34 (disponible como teriparatida) es completamente activa. Sin embargo, recientemente se ha aprobado una forma de PTH de longitud completa (rhPTH 1-84, **Natpara**) para el tratamiento del hipoparatiroidismo, al igual que un análogo de la PTHrP (**abaloparatida**). La pérdida de los dos primeros aminoácidos amino terminales elimina la mayor parte de la actividad biológica.

El aclaramiento metabólico de PTH intacta es rápido, con un tiempo medio de desaparición medido en minutos. La mayor parte del aclaramiento ocurre en el hígado y el riñón. Los fragmentos terminales de carboxilo inactivos producidos por el metabolismo de la hormona intacta tienen un aclaramiento mucho menor, especialmente en la insuficiencia renal. En el pasado, esto explicaba los muy altos valores de PTH observados en pacientes con insuficiencia renal cuando la hormona se medía por radioinmunoensayos dirigidos contra la región carboxilo terminal. Actualmente, la mayoría de los ensayos de PTH diferencian entre la PTH intacta 1-34 y los grandes fragmentos inactivos, de modo que es posible evaluar de forma más precisa el estado de PTH biológicamente activo en pacientes con insuficiencia renal.

PTH regula el flujo de calcio y fosfato a través de las membranas celulares en el hueso y el riñón, lo que da como resultado un aumento del calcio sérico y una disminución del fosfato sérico (véase figura 42-1). En el hueso, la PTH aumenta la actividad y el número de osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea (véase figura 42-2). Sin embargo, esta estimulación de osteoclastos no es un efecto directo. Más bien, PTH actúa sobre el osteoblasto (la célula formadora de hueso) para inducir formas solubles secretadas y unidas a la membrana de una proteína llamada **ligando RANK** (**RANKL**, *RANK ligand*). RANKL actúa sobre osteoclastos y precursores de osteoclastos para aumentar tanto el número como la actividad de los osteoclastos. Esta acción aumenta la remodelación ósea, una secuencia específica de eventos celulares iniciada por la resorción ósea osteoclástica y seguida por la formación ósea osteoblástica. El **denosumab**, un anticuerpo que inhibe la acción de RANKL, se ha desarrollado para el tratamiento del exceso de resorción ósea en pacientes con osteoporosis y ciertos cánceres. PTH también inhibe la producción y secreción de esclerostina a partir de osteocitos. La esclerostina es una de varias proteínas que bloquea la proliferación de osteoblastos al inhibir la vía de wnt. Los anticuerpos contra la esclerostina (p. ej., **romosozumab**) se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento de la osteoporosis. Por tanto, PTH aumenta directa e indirectamente la proliferación de los osteoblastos, las células responsables de la formación ósea. Aunque tanto la resorción ósea como la formación ósea se potencian con PTH, el efecto neto del exceso de PTH endógena es aumentar la resorción ósea. Sin embargo, la administración de PTH exógena en dosis bajas e intermitentes aumenta la formación ósea sin estimular primero la resorción ósea. Esta acción anabólica neta puede ser indirecta, involucrando otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1, *insulin-like growth factor 1*), así como la inhibición de la esclerostina como se indicó anteriormente. Estas acciones anabólicas han llevado a la aprobación de PTH 1-34 recombinante (**teriparatida** y **abaloparatida**) para el tratamiento de la osteoporosis. En el riñón, PTH estimula la producción de $1,25(OH)_2D$ e incrementa la reabsorción tubular de calcio y magnesio, pero reduce la reabsorción de fosfato, aminoácidos, bicarbonato, sodio, cloruro y sulfato. Como se mencionó anteriormente, PTH de longitud completa (**rhPTH 1-84**, *full-length PTH*) se ha aprobado en parte por estos efectos renales que, de lo contrario, limitan el tratamiento estándar del calcio y calcitriol del hipoparatiroidismo.

VITAMINA D

La vitamina D es un secosteroide producido en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol bajo la influencia de la radiación ultravioleta. La vitamina D también se encuentra en ciertos alimentos y se usa para complementar los productos lácteos y otros alimentos. Tanto la forma natural (vitamina D_3, colecalciferol) como la forma elaborada (vitamina D_2, ergocalciferol) están presentes en la dieta. Como se explicó anteriormente, estas formas difieren en que el ergocalciferol contiene un doble enlace y un grupo metilo adicional en la cadena lateral (véase figura 42-3). El ergocalciferol y sus metabolitos se unen menos que el colecalciferol y sus metabolitos a la proteína de unión a la vitamina D (*DBP, D-binding protein*), la principal proteína de transporte de estos compuestos en la sangre, y tienen un camino de catabolismo algo diferente. Como resultado, sus semividas son más cortas que las de los metabolitos de colecalciferol. Esto influye en las estrategias de tratamiento, como se analizará. Sin embargo, los pasos clave en el metabolismo y las actividades biológicas de los metabolitos activos son comparables, por lo que con esta excepción los siguientes comentarios se aplican igualmente a ambas formas de vitamina D.

La vitamina D es un precursor de varios metabolitos biológicamente activos (véase figura 42-3). La vitamina D se hidroxila primero en el hígado y otros tejidos para formar 25(OH)D (calcifediol). Como se señaló anteriormente, hay varias enzimas con actividad 25-hidroxilasa. Este metabolito se convierte adicionalmente en el riñón a varias otras formas, las mejor estudiadas son $1,25(OH)_2D$ (calcitriol) y 24,25-dihidroxivitamina D (secalciferol, $24,25[OH]_2D$), por las enzimas CYP27B1 y CYP24A1, respectivamente. La regulación del metabolismo de la vitamina D es compleja, involucra calcio, fosfato y una variedad de hormonas, la más importante de las cuales es PTH, que estimula, y FGF23, que inhibe la producción de $1,25(OH)_2D$ por el riñón, mientras que recíprocamente inhiben o promueven la producción de $24,25(OH)_2D$. La importancia de CYP24A1, la enzima 24-hydroxylates 25(OH)D y $1,25(OH)_2D$, está bien demostrada en niños que carecen de esta enzima quienes tienen altos niveles de calcio y $1,25(OH)_2D$ dando como resultado daño renal por nefrocalcinosis y piedras. De los metabolitos naturales, la vitamina D, 25(OH)D (**calcifediol**) y 1,25 $(OH)_2D$ (como **calcitriol**) están disponibles para uso clínico (véase cuadro 42-1). Se han sintetizado una serie de análogos de $1,25(OH)_2D$ para extender la utilidad de este metabolito a una variedad de condiciones no clásicas. El **calcipotrieno** (calcipotriol), por ejemplo, se usa para tratar la psoriasis, un trastorno de la piel hiperproliferativo (véase capítulo 61). **Doxercalciferol** y **paricalcitol** están aprobados para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica. **Eldecalcitol** está aprobado en Japón para el tratamiento de la osteoporosis. Se están investigando otros análogos para el tratamiento de diversas malignidades.

La vitamina D y sus metabolitos circulan en plasma estrechamente unida a DBP. Esta α-globulina se une a 25(OH)D y $24,25(OH)_2D$ con alta afinidad comparable y vitamina D y $1,25(OH)_2D$ con menor afinidad. Existe una evidencia creciente de que son las formas libres o no ligadas de estos metabolitos las que tienen actividad biológica.

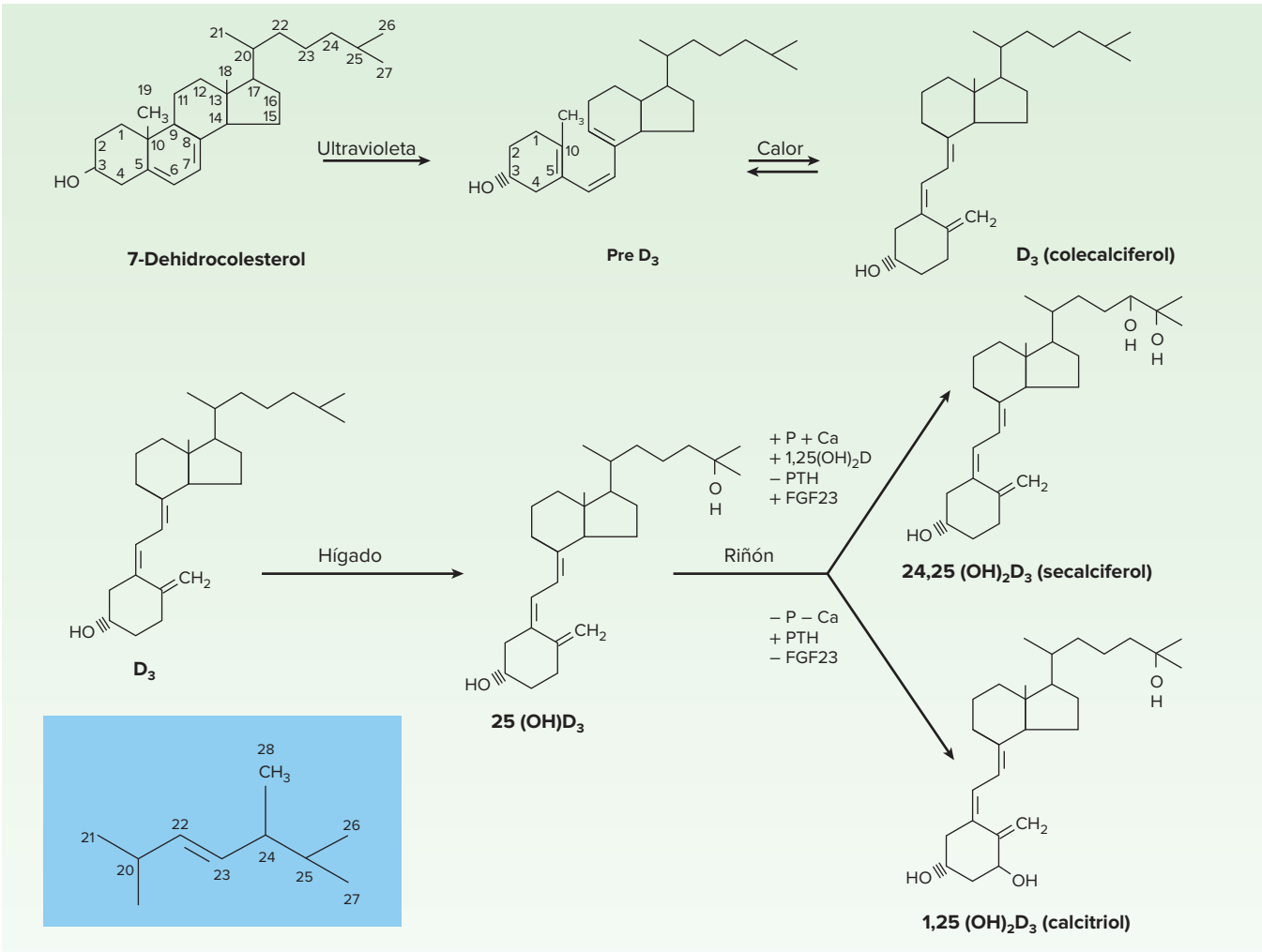


FIGURA 42-3 Conversión de 7-dehidrocolesterol a vitamina D_3 en la piel y su posterior metabolismo a 25-hidroxivitamina D_3 (25[OH]D_3) en el hígado y a 1,25-dihidroxivitamina D_3 (1,25$[OH]_2D_3$) y 24,25-dihidroxivitamina D_3(24,25$[OH]_2D_3$) en el riñón. El control del metabolismo de la vitamina D se ejerce principalmente al nivel del riñón, donde concentraciones altas de fósforo sérico (P) y calcio (Ca), así como del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) inhiben la producción de 1,25$(OH)_2D_3$ (indicado por un signo menos [–]), pero promueve el de 24,25$(OH)_2D_3$ (indicado por un signo más [+]). La hormona paratiroidea (PTH), por otro lado, estimula la producción de 1,25$(OH)_2D_3$ pero inhibe la producción de 24,25$(OH)_2D_3$. El inserto (sombreado) muestra la cadena lateral de ergosterol, vitamina D_2 y los metabolitos activos de vitamina D_2. El ergosterol se convierte en vitamina D_2 (ergocalciferol) por radiación UV similar a la conversión de 7-dehidrocolesterol en vitamina D_3. La vitamina D_2, a su vez, se metaboliza a 25-hidroxivitamina D_2, 1,25-dihidroxivitamina D_2 y 24,25-dihidroxivitamina D_2 a través de las mismas enzimas que metabolizan la vitamina D_3. En humanos, los metabolitos correspondientes D_2 y D_3 tienen efectos biológicos equivalentes, aunque difieren en farmacocinética. +: facilitación; –: inhibición; P: fósforo; Ca: calcio; PTH: hormona paratiroidea; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

Esto es de importancia clínica debido a que los pacientes con enfermedad hepática o síndrome nefrótico tienen niveles más bajos de DBP, mientras que los niveles de DBP aumentan con la terapia con estrógenos y durante las etapas posteriores del embarazo. Además, hay varias formas diferentes de DBP en la población con diferentes afinidades para los metabolitos de vitamina D, y, como se señaló anteriormente, la afinidad de DBP por los metabolitos D_2 es menor que la afinidad por los metabolitos D_3. Por tanto, los individuos pueden variar con respecto a la fracción de metabolito libre disponible, por lo que medir sólo la concentración total de metabolitos puede ser engañoso con respecto a la evaluación del estado de vitamina D. En individuos normales, la semivida terminal del calcifediol inyectado (25[OH]D) es de alrededor de 23 días, mientras que en sujetos aneféricos es de alrededor de 42 días. La semivida de 24,25$(OH)_2D$ es probablemente similar. Los estudios de Tracer con vitamina D han demostrado una eliminación rápida de la sangre. El hígado parece ser el principal órgano de eliminación. El exceso de vitamina D se almacena en el tejido adiposo. El aclaramiento metabólico del calcitriol (1,25 $[OH]_2D$) en humanos igualmente indica un rápido recambio, con una semivida terminal medida en horas. Varios de los análogos 1,25$(OH)_2D$ están limitados por DBP. Como resultado, su eliminación es muy rápida, con una semivida terminal de minutos. Tales análogos tienen menos efectos hipercalcémicos e hipercalciúricos que el calcitriol, un aspecto importante de su uso en el tratamiento de afecciones como la psoriasis y el hiperparatiroidismo.

CUADRO 42-1 Vitamina D y sus principales metabolitos y análogos

Nombres químicos y genéricos	Abreviatura
Vitamina D_3; colecalciferol	D_3
Vitamina D_2; ergocalciferol	D_2
25-hidroxivitamina D_3; calcifediol	$25(OH)D_3$
1,25-dihidroxivitamina D_3; calcitriol	$1,25(OH)_2D_3$
24,25-dihidroxivitamina D_3; secalciferol	$24,25(OH)_2D_3$
Dihidrotacisterol	DHT
Calcipotrieno (calcipotriol)	Ninguno
1α-hidroxivitamina D_2; doxercalciferol	$1\alpha(OH)D_2$
19-nor-1,25-dihidroxivitamina D_2; paricalcitol	19-nor-$1,25(OH)D_2$

El mecanismo de acción de los metabolitos de la vitamina D permanece bajo investigación activa. Sin embargo, el $1,25(OH)_2D$ está bien establecido como el estimulante más potente del transporte intestinal de calcio y fosfato y de la resorción ósea. El $1,25(OH)_2D$ parece actuar sobre el intestino tanto por inducción de nueva síntesis proteica (p. ej., proteína de unión a calcio y TRPV6, un canal intestinal de calcio) como por la modulación del flujo de calcio a través del borde en cepillo y las membranas basolaterales mediante procesos que no todos requieren nueva síntesis de proteínas. La acción molecular de $1,25(OH)_2D$ sobre el hueso es más compleja y controvertida ya que es tanto directa como indirecta. Gran parte del efecto esquelético se atribuye a la provisión adecuada de calcio y fosfato de la dieta mediante la estimulación de su absorción intestinal. Sin embargo, al igual que PTH, $1,25(OH)_2D$ puede inducir RANKL en los osteoblastos para regular la actividad de los osteoclastos y proteínas como la osteocalcina y la fosfatasa alcalina, que pueden regular el proceso de mineralización por los osteoblastos. Los metabolitos 25(OH)D y $24,25(OH)_2D$ son estimuladores mucho menos potentes del transporte intestinal de calcio y fosfato o de la resorción ósea.

Los receptores específicos para $1,25(OH)_2D$ (VDR) existen en casi todos los tejidos, no sólo en el intestino, los huesos y los riñones. Como resultado, se ha realizado un gran esfuerzo para desarrollar análogos de $1,25(OH)_2D$ que se dirijan a estos tejidos blanco no clásicos sin aumentar el calcio sérico. Estas acciones no clásicas incluyen la regulación de la secreción de PTH, insulina y renina; regulación de la función inmune innata y adaptativa a través de acciones sobre células dendríticas y diferenciación de células T; función muscular mejorada, y proliferación y diferenciación de varias células cancerosas. Por tanto, la utilidad clínica potencial de $1,25(OH)_2D$ y sus análogos se está expandiendo.

FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS 23

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es una proteína monocatenaria con 251 aminoácidos, que incluye una secuencia líder de 24 aminoácidos. Inhibe la producción de $1,25(OH)_2D$ y la reabsorción de fosfato (a través de los cotransportadores de fosfato de sodio NaPi 2a y 2c) en el riñón y puede conducir a hipofosfatemia y niveles inadecuados bajos de $1,25(OH)_2D$ circulante. Mientras que FGF23 se identificó originalmente en ciertos tumores mesenquimatosos, los osteoblastos y los osteocitos en el hueso parecen ser su principal sitio de producción. Otros tejidos también pueden producir FGF23, aunque a niveles más bajos. FGF23 requiere *O*-glucosilación para su secreción, una glucosilación mediada por la glucosil transferasa (GALNT3, *glycosyl transferase*). Las mutaciones en GALNT3 producen una deposición anormal de fosfato de calcio en los tejidos periarticulares (calcinosis tumoral) con fosfato elevado y $1,25(OH)_2D$. El FGF23 normalmente se inactiva por escisión en un sitio RXXR (aminoácidos 176-179). Las mutaciones en este sitio conducen al exceso de FGF23, el problema subyacente en el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. Una enfermedad similar, el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, se debe a mutaciones en PHEX, una endopeptidasa, que inicialmente se pensó que producía FGF23. Sin embargo, este concepto ha demostrado no ser válido, y el mecanismo por el cual las mutaciones PHEX conducen a niveles aumentados de FGF23 permanece oscuro. FGF23 se une a los receptores de FGF (FGFR, *FGF receptors*) 1 y 3c en presencia del receptor accesorio Klotho-α. Tanto Klotho como FGFR deben estar presentes para la señalización en la mayoría de los tejidos, aunque altos niveles de FGF23 parecen afectar a los cardiomiocitos que carecen de Klotho. Las mutaciones en Klotho interrumpen la señalización de FGF23, dando como resultado niveles elevados de fosfato y $1,25(OH)_2D$, un fenotipo bastante similar a las mutaciones de inactivación en FGF23 o GALNT3. La producción de FGF23 es estimulada por $1,25(OH)_2D$ y fosfato y es inhibida directa o indirectamente por la proteína de matriz dentina (DMP1, *dentin matrix protein*) encontrada en los osteocitos. Las mutaciones en DMP1 conducen a niveles aumentados de FGF23 y osteomalacia.

INTERACCIÓN DE PTH, FGF23 Y VITAMINA D

Un resumen de las principales acciones de PTH, FGF23 y vitamina D en los tres tejidos blanco principales —intestinos, riñón y hueso— se presenta en el cuadro 42-2. El efecto neto de PTH es aumentar el calcio sérico y reducir el fosfato sérico; el efecto neto de FGF23 es disminuir el fosfato sérico; el efecto neto de la vitamina D es aumentar ambos. La regulación de la homeostasis de calcio y fosfato se logra a través de circuitos de retroalimentación importantes. El calcio es uno de los dos principales reguladores de la secreción de PTH. Se une a un sitio de reconocimiento de iones nuevo que es parte de un receptor acoplado a proteína G_q-receptor acoplado llamado receptor sensible al calcio (CaSR, *calcium-sensing receptor*) que emplea el sistema de segundo mensajero fosfoinosítido para unir los cambios en la concentración de calcio extracelular a los cambios en el calcio libre intracelular. A medida que los niveles séricos de calcio aumentan y activan este receptor, los niveles de calcio intracelular aumentan e inhiben la secreción de PTH. Esta inhibición por el calcio de la secreción de PTH, junto con la inhibición de la renina y la secreción del péptido natriurético auricular, es lo opuesto del efecto en otros tejidos, como la célula beta del páncreas, en los cuales el calcio estimula la secreción. El fosfato regula la secreción de PTH directa e indirectamente. Sus acciones indirectas son el resultado de la formación de complejos con calcio en el suero. Debido a que la glándula paratiroides detecta la concentración libre de ionización del calcio extracelular, los aumentos en los niveles séricos de fosfato reducen los niveles de calcio ionizado, lo que lleva a una secreción de PTH potenciada. No está claro si la glándula paratiroides expresa los receptores de fosfato que median la acción directa del

CUADRO 42-2 Acciones de la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y el FGF23 en el intestino, el hueso y el riñón

	PTH	Vitamina D	FGF23
Intestino	Incremento de la absorción de calcio y fosfato (al aumentar la producción de 1,25[OH]$_2$D)	Incremento de la absorción de calcio y fosfato por 1,25(OH)$_2$D	Disminución de la absorción de calcio y fosfato por la disminución de la producción de 1,25(OH)$_2$
Riñón	Disminución de la excreción de calcio, aumento de la excreción de fosfato, estimulación de la producción de 1,25(OH)$_2$D	La excreción de calcio y fosfato puede reducirse en 25 (OH)D y 1,25 (OH)$_2$D[1].	Aumento de la excreción de fosfato, disminución de la producción de 1,25(OH)$_2$D
Hueso	La reabsorción de calcio y fosfato aumentó con altas dosis. Las dosis bajas aumentan la formación de hueso	Aumento de la resorción de calcio y fosfato por 1,25(OH)$_2$D; la formación ósea se puede aumentar por 1,25(OH)$_2$D	Disminución de la mineralización debida a hipofosfatemia y bajos niveles de 1,25(OH)$_2$D
Efecto neto en los niveles séricos	El calcio sérico incrementado, el fosfato sérico disminuido	El calcio y el fosfato en suero aumentaron	Disminución del fosfato sérico

[1] Efecto directo. La vitamina D también aumenta indirectamente el calcio en la orina debido a la mayor absorción de calcio del intestino y la disminución de la PTH.

fosfato sobre la secreción de PTH. Dicha regulación por retroalimentación es apropiada para el efecto neto de PTH para elevar el calcio sérico y reducir los niveles séricos de fosfato. Del mismo modo, tanto el calcio como el fosfato a altos niveles reducen la cantidad de 1,25(OH)$_2$D producida por el riñón y aumentan la cantidad de 24,25(OH)$_2$D producida.

El calcio sérico alto funciona directa e indirectamente al reducir la secreción de PTH. El fosfato sérico alto funciona directa e indirectamente al aumentar los niveles de FGF23. Dado que el 1,25(OH)$_2$D aumenta el calcio y el fosfato en el suero, mientras que el 24,25(OH)$_2$D tiene un efecto menor, tal regulación de retroalimentación es nuevamente apropiada. El 1,25(OH)$_2$D inhibe directamente la secreción de PTH (independientemente de su efecto sobre el calcio sérico) mediante un efecto inhibidor directo sobre la transcripción del gen de PTH. La glándula paratiroides expresa tanto VDR como CYP27B1, por lo que la producción endógena de 1,25(OH)$_2$D dentro de la glándula paratiroides puede ser más importante para la regulación de la secreción de PTH que los niveles séricos de 1,25(OH)$_2$D. Esto proporciona otro ciclo de retroalimentación negativa. En pacientes con insuficiencia renal crónica que con frecuencia son deficientes en la producción de 1,25(OH)$_2$D debido en parte a niveles elevados de FGF23, la pérdida de este ciclo de retroalimentación mediado por 1,25(OH)$_2$D junto con la alteración de la excreción de fosfato y la absorción intestinal de calcio conduce a hiperparatiroidismo secundario. La capacidad de 1,25(OH)$_2$D para inhibir la secreción de PTH directamente está siendo explotada con análogos de calcitriol que tienen menos efecto sobre el calcio sérico debido a su menor efecto sobre la absorción intestinal de calcio. Tales fármacos están demostrando ser útiles en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario que acompaña a la enfermedad renal crónica y pueden ser útiles en casos seleccionados de hiperparatiroidismo primario. La 1,25(OH)$_2$D también estimula la producción de FGF23. Esto completa el ciclo de retroalimentación negativa en que el FGF23 inhibe la producción de 1,25(OH)$_2$D mientras que promueve la hipofosfatemia, que a su vez inhibe la producción de FGF23 y estimula la producción de 1,25(OH)$_2$D. Sin embargo, el aumento de FGF23 en las primeras etapas de insuficiencia renal permanece sin explicación y no se debe a aumentos en 1,25(OH)$_2$D o fosfato, y parece no estar bajo el mismo control de retroalimentación que opera bajo condiciones fisiológicas normales.

REGULADORES HORMONALES SECUNDARIOS DE LA HOMEOSTASIS MINERAL ÓSEA

Varias hormonas modulan las acciones de PTH, FGF23 y vitamina D en la regulación de la homeostasis mineral ósea. Comparado con el de PTH, FGF23 y vitamina D, el impacto fisiológico de dicha regulación secundaria sobre la homeostasis mineral ósea es menor. Sin embargo, en cantidades farmacológicas, varias de estas hormonas, como la calcitonina, los glucocorticoides y los estrógenos, tienen acciones sobre los mecanismos homeostáticos de los minerales óseos que pueden explotarse terapéuticamente.

CALCITONINA

La calcitonina secretada por las células parafoliculares de la tiroides de mamífero es una hormona peptídica monocatenaria con 32 aminoácidos y un peso molecular de 3 600. Un enlace disulfuro entre las posiciones 1 y 7 es esencial para la actividad biológica. La calcitonina se produce a partir de un precursor con un peso molecular de 15 000. Las formas circulantes de calcitonina son múltiples, varían en tamaño desde el monómero (peso molecular 3 600) a formas con un peso molecular aparente de 60 000. No se sabe si dicha heterogeneidad incluye formas precursoras u oligómeros unidos covalentemente. Debido a su heterogeneidad química, las preparaciones de calcitonina se estandarizan mediante bioensayo en ratas. La actividad se compara con un estándar mantenido por el Consejo Británico de Investigación Médica (MRC, *British Medical Research Council*) y se expresa como unidades MRC.

El monómero de calcitonina humana tiene una semivida de aproximadamente 10 minutos. La calcitonina de salmón tiene una semivida más larga de 40-50 minutos, por lo que es más atractivo como agente terapéutico. Gran parte del aclaramiento ocurre en el riñón por metabolismo; poca calcitonina intacta aparece en la orina.

Los principales efectos de la calcitonina son disminuir el calcio y el fosfato sérico mediante acciones en los huesos y los riñones. La calcitonina inhibe la resorción ósea osteoclástica. Aunque la formación ósea no se altera al principio después de la administración de calcitonina, con el tiempo se reducen tanto la formación como la resorción del hueso. En el riñón, la calcitonina reduce la reabsor-

ción de calcio y fosfato, así como la reabsorción de otros iones, incluidos el sodio, el potasio y el magnesio. Los tejidos distintos de los huesos y los riñones también se ven afectados por la calcitonina. La calcitonina en cantidades farmacológicas disminuye la secreción de gastrina y reduce la producción de ácido gástrico al tiempo que aumenta la secreción de sodio, potasio, cloruro y agua en el intestino. La pentagastrina es un potente estimulador de la secreción de calcitonina (como es la hipercalcemia), lo que sugiere una posible relación fisiológica entre la gastrina y la calcitonina. En el humano adulto, no se desarrolla un problema fácilmente demostrable en casos de deficiencia de calcitonina (tiroidectomía) o exceso (carcinoma medular de la tiroides). Sin embargo, la capacidad de la calcitonina para bloquear la resorción ósea y disminuir el calcio sérico la convierte en un fármaco útil para el tratamiento de la enfermedad de Paget, la hipercalcemia y la osteoporosis, aunque es un fármaco menos eficaz que otros agentes disponibles.

GLUCOCORTICOIDES

Las hormonas glucocorticoides alteran la homeostasis mineral ósea antagonizando el transporte de calcio intestinal estimulado por vitamina D, estimulando la excreción renal de calcio, bloqueando la formación ósea y, al menos inicialmente, estimulando la resorción ósea. Aunque estas observaciones subrayan el impacto negativo de los glucocorticoides en la homeostasis mineral ósea, estas hormonas han resultado útiles para revertir la hipercalcemia asociada con linfomas y enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (en la que se produce producción ectópica no regulada de $1,25[OH]_2D$) o en casos de intoxicación con vitamina D. La administración prolongada de glucocorticoides es una causa común de osteoporosis en adultos y puede causar retraso en el desarrollo del esqueleto en los niños (véase capítulo 39).

ESTRÓGENOS

Los estrógenos pueden prevenir la pérdida ósea acelerada durante el periodo posmenopáusico inmediato y al menos aumentar transitoriamente el hueso en mujeres posmenopáusicas.

La hipótesis prevaleciente para explicar estas observaciones es que los estrógenos reducen la acción de reabsorción ósea de PTH. La administración de estrógenos conduce a un aumento en el nivel de $1,25(OH)_2D$ en la sangre, pero los estrógenos no tienen efecto directo en la producción de $1,25(OH)_2D$ *in vitro*. El aumento de los niveles de $1,25(OH)_2D$ *in vivo* después del tratamiento con estrógenos puede deberse a la disminución del calcio y del fosfato séricos y al aumento de PTH. Sin embargo, los estrógenos también aumentan la producción de DBP por el hígado, lo que incrementa las concentraciones totales de los metabolitos de la vitamina D en circulación sin necesariamente aumentar los niveles libres. Los receptores de estrógeno se han encontrado en el hueso y el estrógeno tiene efectos directos en la remodelación ósea. Los informes de casos de hombres que carecen del receptor de estrógeno o que no pueden producir estrógeno debido a la deficiencia de aromatas anotaron osteopenia marcada y falta de cierre de epífisis. Esto confirma aún más el papel del estrógeno en el desarrollo óseo, incluso en los hombres. La principal aplicación terapéutica para la administración de estrógenos en los trastornos de la homeostasis mineral ósea es el tratamiento o la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Sin embargo, el uso a largo plazo de estrógenos ha decaído debido a la preocupación por los efectos adversos. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs, *selective estrogen receptor modulators*) se han desarrollado para retener los efectos beneficiosos sobre el hueso y minimizar los efectos nocivos sobre la mama, el útero y el sistema cardiovascular (véase recuadro: "Terapias más recientes para la osteoporosis" y capítulo 40).

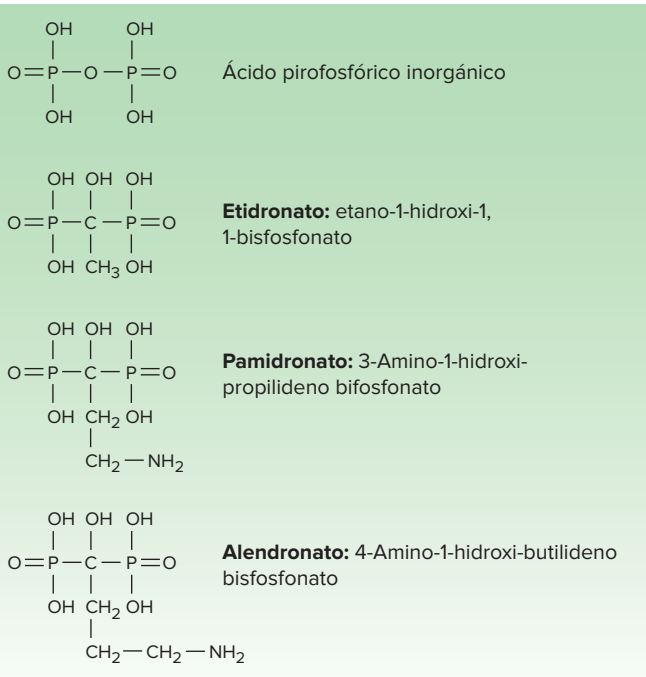


FIGURA 42-4 La estructura del pirofosfato y de los primeros tres bisfosfonatos —etidronato, pamidronato y alendronato— aprobados para su uso en Estados Unidos.

AGENTES NO HORMONALES QUE AFECTAN LA HOMEOSTASIS MINERAL ÓSEA

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son análogos de pirofosfato en los cuales el enlace P-O-P ha sido reemplazado por un enlace P-C-P no hidrolizable (véase figura 42-4). Los bisfosfonatos actualmente disponibles incluyen **etidronato**, **pamidronato**, **alendronato**, **risedronato**, **tiludronato**, **ibandronato** y **zoledronato.** Con el desarrollo de los bisfosfonatos más potentes, rara vez se usa etidronato.

Los resultados de estudios clínicos y en animales indican que se absorbe menos de 10% de una dosis oral de estos fármacos. La comida reduce la absorción aún más, lo que requiere su administración con el estómago vacío. Un efecto adverso importante de las formas orales de los bisfosfonatos (risedronato, alendronato, ibandronato) es la irritación esofágica y gástrica, que limita el uso de esta vía por pacientes con trastornos gastrointestinales superiores. Esta complicación se puede eludir con infusiones de pamidronato, zoledronato e ibandronato. La dosificación intravenosa también permite que una mayor cantidad de fármaco ingrese al cuerpo y reduce marcadamente la frecuencia de administración (p. ej., el zoledronato se infunde una vez al año). Casi la mitad del fármaco absorbido se acumula en el hueso; el resto se excreta sin cambios en la orina. La disminución de la función renal exige una reducción de

Terapias más recientes para la osteoporosis

El hueso se somete a un proceso de remodelación continua que implica resorción y formación. Cualquier proceso que interrumpa este equilibrio al aumentar la resorción ósea en relación con la formación produce osteoporosis. La producción inadecuada de hormonas gonadales es una causa importante de osteoporosis en hombres y mujeres. La terapia de reemplazo de estrógeno en la menopausia es un medio bien establecido para prevenir la osteoporosis en la mujer, pero muchas mujeres temen sus efectos adversos, particularmente el mayor riesgo de cáncer de mama por el uso continuado de estrógenos (el riesgo bien demostrado de cáncer de endometrio se previene mediante la combinación del estrógeno con un progestágeno) y no gusta la persistencia del sangrado menstrual que a menudo acompaña a esta forma de terapia. El entusiasmo médico por este tratamiento ha disminuido con la demostración de que no protege contra la enfermedad cardiaca y puede aumentar su riesgo. El raloxifeno fue el primero de los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, véase capítulo 40) aprobado para la prevención de la osteoporosis. El raloxifeno comparte algunos de los efectos beneficiosos del estrógeno en el hueso sin aumentar el riesgo de cáncer de mama o endometrio (en realidad, puede reducir el riesgo de cáncer de mama). Aunque no es tan eficaz como el estrógeno para aumentar la densidad ósea, se ha demostrado que el raloxifeno reduce las fracturas vertebrales.

Se han desarrollado formas no hormonales de terapia para la osteoporosis con eficacia probada para reducir el riesgo de fracturas. Se ha demostrado de manera concluyente que los bisfosfonatos como alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato aumentan la densidad ósea y reducen las fracturas durante al menos 5 años cuando se usan de forma continua con una dosis de 10 mg/d o 70 mg/semana para alendronato; 5 mg/d o 35 mg/semana para risedronato; 2.5 mg/d o 150 mg/mes para el ibandronato, y 5 mg al año para el zoledronato intravenoso. Los análisis paralelos entre alendronato y calcitonina (otro fármaco no estrógeno aprobado para la osteoporosis) indicaron una mayor eficacia del alendronato. Los bisfosfonatos se absorben poco y deben administrarse con el estómago vacío o infundirse por vía intravenosa. A las dosis orales más altas usadas en el tratamiento de la enfermedad de Paget, el alendronato causa irritación gástrica, pero éste no es un problema significativo en las dosis recomendadas para la osteoporosis cuando los pacientes toman la medicina con un vaso de agua y permanecen erguidos. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra RANKL, y es muy efectivo para inhibir la osteoclastogénesis y la actividad. El denosumab se administra en dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses. Todos estos fármacos inhiben la resorción ósea con efectos secundarios para inhibir la formación de hueso. Por otro lado, la teriparatida, la forma recombinante de PTH 1-34 y abaloparatida, un análogo de PTHrP, estimula directamente la formación ósea y la resorción ósea. Sin embargo, la teriparatida y la abaloparatida se administran diariamente por inyección subcutánea. Su eficacia en la prevención de fracturas es al menos tan grande como la de los bisfosfonatos. En todos los casos, se debe mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

Además, hay varias otras formas de terapia en desarrollo. En Europa, el **ranelato de estroncio**, un fármaco que parece estimular la formación de hueso e inhibir la resorción ósea, se ha utilizado durante varios años con resultados favorables en grandes ensayos clínicos; se espera la aprobación para su uso en Estados Unidos. Otros nuevos tratamientos prometedores que se someten a ensayos clínicos incluyen anticuerpos contra la esclerostina. El **romosozumab**, por ejemplo, está mostrando resultados prometedores en ensayos de fase 3 mediante la estimulación de la formación ósea y, al menos inicialmente, inhibe la resorción ósea. Las pruebas de fase 3 con **odanacatib**, un inhibidor de la catepsina K, una enzima en los osteoclastos que facilita la resorción ósea, mostraron eficacia con respecto a la reducción de la fractura. Sin embargo, este fármaco también mostró un aumento inesperado en los accidentes cerebrovasculares, y no se desarrollará más. En Japón, el **eldecalcitol**, un análogo de $1,25(OH)_2D$, ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis con efectos mínimos sobre el calcio sérico. Todavía no está disponible en Estados Unidos.

la dosis. La porción de fármaco retenido en el hueso depende de la tasa de recambio óseo; el fármaco en el hueso a menudo se conserva durante meses o años.

Los bisfosfonatos ejercen múltiples efectos sobre la homeostasis mineral ósea, lo que los hace útiles para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a malignidad, para la enfermedad de Paget y para la osteoporosis (véase recuadro: "Terapias más recientes para la osteoporosis"). Deben al menos parte de su utilidad clínica y toxicidad a su capacidad de retardar la formación y disolución de cristales de hidroxiapatita dentro y fuera del sistema esquelético. Algunos de los bisfosfonatos más recientes parecen aumentar la densidad mineral ósea mucho más allá del periodo de 2 años predicho para un fármaco cuyos efectos se limitan a ralentizar la resorción ósea. Esto puede deberse a sus otros efectos celulares, que incluyen la inhibición de la producción de $1,25(OH)_2D$, inhibición del transporte intestinal de calcio, cambios metabólicos en las células óseas, como inhibición de la glucólisis, inhibición del crecimiento celular y cambios en el ácido y la actividad de fosfatasa alcalina.

Los aminobifosfonatos como alendronato y risedronato inhiben la farnesil pirofosfato sintasa, una enzima en la ruta del mevalonato que parece ser esencial para la supervivencia de los osteoclastos. Las estatinas que reducen el colesterol (p. ej., lovastatina), que bloquean la síntesis de mevalonato (véase capítulo 35), estimulan la formación ósea, al menos en estudios con animales. Por tanto, la ruta del mevalonato parece ser importante en la función de la célula ósea y proporciona nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos. Los efectos de la ruta del mevalonato varían según el bisfosfonato utilizado (sólo los aminobisfosfonatos tienen esta propiedad) y pueden explicar algunas de las diferencias clínicas observadas en los efectos de los diversos bisfosfonatos en la homeostasis mineral ósea.

Con la excepción de la inducción de un defecto de mineralización por dosis superiores a las aprobadas de etidronato y la irritación gástrica y esofágica por los bisfosfonatos orales, estos fármacos han demostrado estar notablemente libres de efectos adversos cuando se usan a las dosis recomendadas para el tratamiento de la osteoporosis. La irritación esofágica se puede minimizar tomando

el fármaco con un vaso lleno de agua y permaneciendo en posición vertical durante 30 minutos o usando las formas intravenosas de estos compuestos. La infusión inicial de zoledronato se asocia comúnmente con varios días de un síndrome similar a la gripe que generalmente no se repite con infusiones posteriores. De otras complicaciones, la osteonecrosis de la mandíbula ha recibido considerable atención, pero es rara en pacientes que reciben dosis habituales de bisfosfonatos (quizás 1/100 000 pacientes-años). Esta complicación es más frecuente cuando se usan altas dosis intravenosas de zoledronato para controlar las metástasis óseas y la hipercalcemia inducida por cáncer. Más recientemente, se ha expresado preocupación sobre la supresión excesiva del recambio óseo. Esto puede ser la base de la aparición de fracturas de fémur subtrocantéricas en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos a largo plazo. Esta complicación parece ser rara, comparable a la osteonecrosis de la mandíbula, pero ha llevado a algunas autoridades a recomendar unas "vacaciones de fármacos", después de 5 años de tratamiento si la condición clínica lo justifica (es decir, si el riesgo de fractura al discontinuar el bisfosfonato no es muy alto).

DENOSUMAB

El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une y previene la acción de RANKL. Como se describió anteriormente, RANKL es producido por los osteoblastos y otras células, incluidos los linfocitos T. Estimula la osteoclastogénesis a través de RANK, el receptor de RANKL que está presente en los osteoclastos y precursores de osteoclastos. Al interferir con la función de RANKL, el denosumab inhibe la formación y actividad de los osteoclastos. Es al menos tan eficaz como los bisfosfonatos potentes en la inhibición de la resorción ósea y ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y algunos cánceres (próstata y mama). La última aplicación es limitar el desarrollo de metástasis óseas o pérdida ósea como resultado del uso de fármacos que suprimen la función gonadal. El denosumab se administra por vía subcutánea cada 6 meses. El fármaco parece ser bien tolerado, pero quedan tres preocupaciones. En primer lugar, varias células del sistema inmunitario también expresan RANKL, lo que sugiere que podría haber un mayor riesgo de infección asociado con el uso de denosumab. En segundo lugar, debido a que la supresión del recambio óseo con denosumab es similar a la de los bisfosfonatos potentes, es comparable el riesgo potencial de osteonecrosis de la mandíbula y fracturas subtrocantéricas. En tercer lugar, el denosumab puede provocar hipocalcemia transitoria, especialmente en pacientes con una marcada pérdida ósea (y hambre ósea) o mecanismos reguladores de calcio comprometidos, que incluyen enfermedad renal crónica y deficiencia de vitamina D. Dicho esto, el denosumab puede usarse en pacientes con enfermedad renal avanzada, a diferencia de los bifosfonatos, ya que no es eliminado por el riñón, y tiene la ventaja sobre los bisfosfonatos en que es fácilmente reversible porque no se deposita en el hueso.

CALCIMIMÉTICA

El **cinacalcet** es el primer representante de una nueva clase de fármacos que activa el receptor sensor de calcio (CaSR) descrito anteriormente. CaSR se distribuye ampliamente, pero tiene su mayor concentración en la glándula paratiroides. Al activar la glándula paratiroides CaSR, cinacalcet inhibe la secreción de PTH. El cinacalcet está aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica y para el tratamiento del carcinoma paratiroideo. Los antagonistas de CaSR también se están desarrollando y pueden ser útiles en condiciones de hipoparatiroidismo o como un medio para estimular la secreción intermitente de PTH en el tratamiento de la osteoporosis.

DIURÉTICOS DE TIAZÍDICOS

La química y la farmacología de la familia de fármacos tiazídicos se analizan en el capítulo 15. La principal aplicación de tiazidas en el tratamiento de los trastornos minerales óseos es la reducción de la excreción renal de calcio. Las tiazidas pueden aumentar la efectividad de PTH para estimular la reabsorción de calcio por los túbulos renales o pueden actuar sobre la reabsorción de calcio secundariamente aumentando la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. En el túbulo distal, las tiazidas bloquean la reabsorción de sodio en la superficie luminal, lo que aumenta el intercambio calcio-sodio en la membrana basolateral y, de este modo, mejora la reabsorción de calcio en la sangre en este sitio (véase figura 15-4). Las tiazidas han demostrado ser útiles para reducir la hipercalciuria y la incidencia de formación de cálculos urinarios en sujetos con hipercalciuria idiopática. Parte de su eficacia en la reducción de la formación de cálculos puede residir en su capacidad para disminuir la excreción de oxalato en la orina y aumentar los niveles de magnesio y zinc en la orina, que inhiben la formación de cálculos de oxalato de calcio.

FLUORURO

El fluoruro está bien establecido como eficaz para la profilaxis de la caries dental y ha sido previamente investigado para el tratamiento de la osteoporosis. Ambas aplicaciones terapéuticas se originaron a partir de observaciones epidemiológicas acerca de que los sujetos que viven en áreas con agua naturalmente fluorada (1-2 ppm) tenían menos caries dentales y menos fracturas por compresión vertebral que los sujetos que viven en áreas con agua no fluorada. El fluoruro se acumula en los huesos y los dientes, donde puede estabilizar el cristal de hidroxiapatita. Tal mecanismo puede explicar la efectividad del fluoruro para aumentar la resistencia de los dientes a la caries dental, pero no explica su capacidad para promover el nuevo crecimiento óseo.

El fluoruro en el agua potable parece ser más eficaz para prevenir la caries dental si se consume antes de la erupción de los dientes permanentes. La concentración óptima en el suministro de agua potable es de 0.5-1 ppm. La aplicación tópica es más efectiva si se realiza justo cuando los dientes erupcionan. Hay menos beneficio al administrar fluoruro después de que los dientes permanentes estén completamente formados. El exceso de fluoruro en el agua potable provoca un moteado del esmalte proporcional a la concentración por encima de 1 ppm.

El fluoruro también se ha evaluado para el tratamiento de la osteoporosis. Los resultados de estudios anteriores indicaron que el fluoruro solo, sin la administración adecuada de suplementos de calcio, producía osteomalacia. Estudios posteriores en los que la suplementación con calcio ha sido adecuada demostraron una mejoría en el balance de calcio, un aumento en el mineral óseo y un incremento en el volumen óseo trabecular. A pesar de estos efectos prometedores del fluoruro en la masa ósea, los estudios clínicos no han podido demostrar una reducción confiable de las fracturas, y algunos estudios mostraron un aumento en la tasa de fracturas. En la actualidad, el fluoruro no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, y es poco probable que lo sea.

Los efectos adversos observados —a las dosis más altas usadas para evaluar el efecto del fluoruro en el hueso— incluyen náuseas y vómitos, pérdida de sangre gastrointestinal, artralgias y artritis en una proporción sustancial de pacientes. Tales efectos generalmente responden con la reducción de la dosis o la administración de fluoruro con las comidas (o ambas).

RANELATO DE ESTRONCIO

El ranelato de estroncio está compuesto de dos átomos de estroncio unidos a un ion orgánico, ácido ranélico. Aunque aún no está aprobado para su uso en Estados Unidos, este fármaco se usa en Europa para el tratamiento de la osteoporosis. El ranelato de estroncio parece bloquear la diferenciación de los osteoclastos a la vez que promueve su apoptosis, inhibiendo así la resorción ósea. Al mismo tiempo, el ranelato de estroncio parece promover la formación de hueso. A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab o la teriparatida, este fármaco aumenta los marcadores de formación ósea al tiempo que inhibe los marcadores de resorción ósea. Grandes ensayos clínicos han demostrado su eficacia para aumentar la densidad mineral ósea y disminuir las fracturas en la columna vertebral y la cadera. Las toxicidades reportadas hasta ahora son similares al placebo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Los individuos con trastornos de la homeostasis mineral ósea generalmente presentan anomalías en los niveles de calcio sérico o urinario (o ambos), a menudo acompañados por niveles anormales de fosfato sérico. Estas concentraciones minerales anormales pueden causar síntomas que requieren tratamiento inmediato (p. ej., coma en hipercalcemia maligna, tetania en hipocalcemia). Más comúnmente, sirven como pistas para un trastorno subyacente en los reguladores hormonales (p.ej., hiperparatiroidismo primario), respuesta del tejido blanco (p. ej., enfermedad renal crónica) o el abuso de fármacos (p. ej., intoxicación con vitamina D). En tales casos, el tratamiento del trastorno subyacente es de primordial importancia.

Dado que los huesos y los riñones desempeñan un papel central en la homeostasis mineral ósea, las condiciones que alteran la homeostasis mineral ósea generalmente afectan uno o ambos tejidos de forma secundaria. Los efectos sobre el hueso pueden provocar osteoporosis (pérdida anormal de hueso, permaneciendo el hueso histológicamente normal), osteomalacia (formación anormal de hueso debido a una mineralización inadecuada) u osteítis fibrosa (resorción ósea excesiva con reemplazo fibrótico de las cavidades de reabsorción y la médula). Los marcadores bioquímicos de afectación esquelética incluyen cambios en los niveles séricos de la isoenzima esquelética de fosfatasa alcalina, osteocalcina y propéptidos N y C terminales del colágeno tipo I (que refleja actividad osteoblástica), y niveles séricos y urinarios de fosfatasa ácida resistente al tartrato y productos de degradación del colágeno (que reflejan la actividad osteoclástica). El riñón se ve involucrado cuando el producto de calcio × fosfato en el suero se eleva por encima del punto en que ocurre la calcificación ectópica (nefrocalcinosis) o cuando el producto de calcio × oxalato (o fosfato) en la orina excede la saturación, dando lugar a nefrolitiasis. Los indicadores tempranos sutiles de tal afectación renal incluyen poliuria, nicturia e hipostenuria. La evidencia radiológica de nefrocalcinosis y cálculos generalmente no se observa hasta más tarde. El grado de la insuficiencia renal consiguiente se observa mejor controlando la disminución del aclaramiento de creatinina. Por otro lado, la enfermedad renal crónica puede ser una causa primaria de enfermedad ósea debido al manejo alterado del calcio y el fosfato, la disminución de la producción de $1,25(OH)_2D$, el aumento de los niveles de FGF23 y el hiperparatiroidismo secundario.

CALCIO SÉRICO ANORMAL Y NIVELES DE FOSFATO

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia causa depresión del sistema nervioso central, incluido el coma, y es potencialmente letal. Sus principales causas (además del tratamiento con tiazida) son el hiperparatiroidismo y el cáncer, con o sin metástasis óseas. Las causas menos comunes son hipervitaminosis D, sarcoidosis, tirotoxicosis, síndrome de leche y alcalinos, insuficiencia suprarrenal e inmovilización. Con la posible excepción de la hipervitaminosis D, estos últimos trastornos rara vez requieren una disminución de emergencia del calcio sérico. Se usan varios enfoques para manejar la crisis hipercalcémica.

Diuresis salina

En la hipercalcemia de suficiente gravedad para producir síntomas, se requiere una rápida reducción del calcio sérico. Los primeros pasos incluyen la rehidratación con solución salina y la diuresis con furosemida, aunque no se ha demostrado la eficacia de la furosemida en este contexto. La mayoría de los pacientes que presentan hipercalcemia severa tienen un componente sustancial de azotemia prerrenal debido a la deshidratación, lo que impide que el riñón compense el aumento del calcio sérico al excretar más calcio en la orina. Por tanto, la infusión inicial de 500-1 000 mL/h de solución salina para revertir la deshidratación y restablecer el flujo de orina puede, por sí misma, reducir sustancialmente el calcio sérico. La adición de un diurético de asa como la furosemida después de la rehidratación mejora el flujo de orina y también inhibe la reabsorción de calcio en la extremidad ascendente del asa de Henle (véase capítulo 15). El control de la presión venosa central es importante para prevenir el desarrollo de insuficiencia cardiaca y edema pulmonar en sujetos predispuestos. En muchos individuos, la diuresis salina es suficiente para reducir el calcio sérico hasta un punto en el que se puede lograr un diagnóstico y tratamiento más definitivo de la afección subyacente. Si éste no es el caso o si se requiere un tratamiento médico más prolongado de hipercalcemia, los siguientes agentes están disponibles (explicados en orden de preferencia).

Bisfosfonatos

El **pamidronato**, 60-90 mg, perfundido durante 2-4 horas, y el **zoledronato**, 4 mg, infundido durante al menos 15 minutos, han sido aprobados para el tratamiento de la hipercalcemia de malignidad y han reemplazado en gran medida el etidronato menos eficaz para esta indicación. Los efectos del bisfosfonato generalmente persisten durante semanas, pero el tratamiento puede repetirse después de un intervalo de 7 días si es necesario y si la función renal no se ve afectada. Algunos pacientes experimentan un síndrome autolimitado similar a la gripe después de la infusión inicial, pero las infusiones posteriores generalmente no tienen este efecto secundario. Las dosis repetidas de estos fármacos se han relacionado con el deterioro renal y la osteonecrosis de la mandíbula, pero este efecto adverso es raro.

Calcitonina

La calcitonina ha demostrado ser útil como tratamiento auxiliar en algunos pacientes. La calcitonina por sí misma rara vez restablece el calcio sérico a la normalidad y con frecuencia se desarrolla refractariedad. Sin embargo, su falta de toxicidad permite la administración frecuente en dosis altas (200 unidades de MRC o más). Se observa un efecto sobre el calcio sérico dentro de 4-6 horas y dura de 6 a 10 horas. El **calcimar** (calcitonina de salmón) está disponible para administración parenteral y nasal.

Nitrato de galio

El nitrato de galio está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipercalcemia de malignidad. Este fármaco inhibe la resorción ósea. A una dosis de 200 mg/m^2 de área de superficie corporal por día administrada como infusión intravenosa continua en dextrosa a 5% durante 5 días, el nitrato de galio demostró ser superior a la calcitonina en la reducción del calcio sérico en pacientes con cáncer. Debido a la posible nefrotoxicidad, los pacientes deben estar bien hidratados y tener un buen rendimiento renal antes de comenzar la infusión.

Fosfato

La administración intravenosa de fosfato es probablemente la forma más rápida y segura de reducir el calcio sérico, pero es un procedimiento peligroso si no se realiza correctamente. El fosfato intravenoso debe usarse sólo después de que otros métodos de tratamiento (bisfosfonatos, calcitonina y diuresis salina) no hayan logrado controlar la hipercalcemia sintomática. El fosfato debe administrarse lentamente (50 mmol o 1.5 g de fósforo elemental durante 6-8 horas) y el paciente debe cambiar a fosfato oral (1-2 g/d de fósforo elemental, como una de las sales indicadas a continuación) tan pronto los síntomas de hipercalcemia se hayan aclarado. Los riesgos del tratamiento con fosfato intravenoso incluyen hipocalcemia súbita, calcificación ectópica, insuficiencia renal aguda e hipotensión. El fosfato oral también puede conducir a calcificación ectópica e insuficiencia renal si los niveles séricos de calcio y fosfato no se controlan cuidadosamente, pero el riesgo es menor y el tiempo de aparición es mucho más prolongado. El fosfato está disponible en forma oral e intravenosa como sales de sodio o potasio. Las cantidades requeridas para proporcionar 1 g de fósforo elemental son las siguientes:

Intravenoso:
Fos in, 40 mL; o Hiper-Fos-K, 15 mL

Oral:
Fosfo-soda rápido, 6.2 mL; o fos-neutra, 300 mL; o K-fos- neutral, 4 tabletas

Glucocorticoides

Los glucocorticoides no tienen un papel claro en el tratamiento inmediato de la hipercalcemia. Sin embargo, la hipercalcemia crónica de la sarcoidosis, la intoxicación con vitamina D y ciertos cánceres pueden responder dentro de varios días a la terapia con glucocorticoides. Generalmente se usa prednisona en dosis orales de 30-60 mg diarios, aunque dosis equivalentes de otros glucocorticoides son efectivas. Sin embargo, la justificación para el uso de glucocorticoides en estas enfermedades difiere. La hipercalcemia de la sarcoidosis es secundaria al aumento de la producción de $1,25(OH)_2D$ por el propio tejido sarcoideo. El tratamiento con glucocorticoides dirigido a la reducción del tejido sarcoideo da como resultado la restauración del calcio sérico normal y los niveles de $1,25(OH)_2D$. El tratamiento de la hipervitaminosis D con glucocorticoides probablemente no altera significativamente el metabolismo de la vitamina D, pero se cree que reduce el transporte de calcio intestinal mediado por vitamina D y aumenta la excreción renal de calcio. Sin embargo, no se ha excluido la acción de los glucocorticoides para reducir la resorción ósea mediada por vitamina D. El efecto de los glucocorticoides sobre la hipercalcemia del cáncer probablemente sea doble. Las malignidades que responden mejor a los glucocorticoides (es decir, el mieloma múltiple y las enfermedades linfoproliferativas relacionadas) son sensibles a la acción lítica de los glucocorticoides. Por tanto, parte del efecto puede estar relacionado con la disminución de la masa y la actividad tumoral. También se ha demostrado que los glucocorticoides inhiben la secreción o la eficacia de las citocinas elaboradas por el mieloma múltiple y los cánceres relacionados que estimulan la resorción ósea osteoclástica. Otras causas de hipercalcemia —particularmente el hiperparatiroidismo primario— no responden a la terapia con glucocorticoides.

HIPOCALCEMIA

Las principales características de la hipocalcemia son neuromusculares: tetania, parestesias, laringospasmo, calambres musculares y convulsiones. Las principales causas de hipocalcemia en el adulto son hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, enfermedad renal crónica y malabsorción. La hipocalcemia también puede acompañar la infusión de bisfosfonatos potentes y denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, pero esto rara vez tiene importancia clínica a menos que el paciente ya esté hipocalcémico al inicio de la infusión. La hipocalcemia neonatal es un trastorno común que generalmente se resuelve sin tratamiento. Las funciones de PTH, la vitamina D y la calcitonina en el síndrome neonatal están bajo investigación. Las grandes infusiones de sangre citradada pueden producir hipocalcemia secundaria a la formación de complejos citrato-calcio. El calcio y la vitamina D (o sus metabolitos) forman la base del tratamiento de la hipocalcemia. Sin embargo, en pacientes con hipoparatiroidismo, la teriparatida o rhPTH 1-84 puede resultar útil (sólo rhPTH 1-84 ha sido aprobado por la FDA para esta afección).

Calcio

Una cantidad de preparaciones de calcio están disponibles para uso intravenoso, intramuscular y oral. El gluceptato de calcio (0.9 mEq de calcio/mL), el gluconato de calcio (0.45 mEq de calcio/mL) y el cloruro de calcio (0.68-1.36 mEq de calcio/mL) están disponibles para la terapia intravenosa. El gluconato de calcio es preferido porque es menos irritante para las venas. Las preparaciones orales incluyen carbonato de calcio (40% de calcio), lactato de calcio (13% de calcio), fosfato de calcio (25% de calcio) y citrato de calcio (21% de calcio). El carbonato de calcio es a menudo la preparación de elección debido a su alto porcentaje de calcio, disponibilidad inmediata (p. ej., Tums), bajo costo y propiedades antiácidas. En pacientes aclorhídricos, el carbonato de calcio se debe administrar con las comidas para aumentar la absorción, o el paciente debe cambiar a citrato de calcio, que se absorbe algo mejor. Las combinaciones de vitamina D y calcio están disponibles, pero el tratamiento debe adaptarse al paciente individual y a la enfermedad individual, una flexibilidad perdida por combinaciones de dosificación fija.

El tratamiento de la hipocalcemia sintomática grave se puede lograr con una infusión lenta de 5-20 mL de gluconato de calcio a 10%. La infusión rápida puede conducir a arritmias cardiacas. La hipocalcemia menos grave se trata mejor con formas orales suficientes para proporcionar aproximadamente 1 000-1 500 mg de calcio elemental por día. La dosis debe ajustarse para evitar la hipercalcemia y la hipercalciuria.

Vitamina D

Cuando se requiere rapidez de acción, el $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), 0.25-1 mcg al día, es el metabolito de vitamina D de elección porque es capaz de elevar el calcio sérico dentro de las 24-48 horas. El calcitriol también aumenta el fosfato sérico, aunque esta acción generalmente no se observa al principio del tratamiento. Los efectos combinados del calcitriol y de todos los otros metabolitos y análogos de la vitamina D tanto en calcio como en fosfato hacen que la monitorización cuidadosa de estos niveles minerales sea especialmente importante para prevenir la calcificación ectópica secundaria a un producto sérico de calcio × fosfato anormalmente alto. Dado que la elección del metabolito apropiado de la vitamina D o el análogo para el tratamiento a largo plazo de la hipocalcemia depende de la naturaleza de la enfermedad subyacente, se puede encontrar un análisis más detallado sobre el tratamiento con vitamina D bajo los encabezados de las enfermedades específicas.

HIPERFOSFATEMIA

La hiperfosfatemia es una complicación común de la insuficiencia renal y también se encuentra en todos los tipos de hipoparatiroidismo (idiopático, quirúrgico y pseudohipoparatiroidismo), intoxicación con vitamina D y el raro síndrome de calcinosis tumoral (generalmente debido a FGF23 bioactivo insuficiente). El tratamiento de emergencia de la hiperfosfatemia rara vez es necesario, pero se puede lograr mediante diálisis o infusiones de glucosa e insulina. En general, el control de la hiperfosfatemia implica la restricción de fosfato de la dieta más geles de unión a fosfato como **sevelamer** o **carbonato de lantano** y suplementos de calcio. Debido a su potencial para inducir la enfermedad ósea asociada al aluminio, los antiácidos que contienen aluminio deben usarse con moderación y sólo cuando otras medidas no controlan la hiperfosfatemia. En pacientes con enfermedad renal crónica, el entusiasmo por el uso de grandes dosis de calcio para controlar la hiperfosfatemia ha disminuido debido al riesgo de calcificación ectópica.

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia se asocia con una variedad de afecciones, que incluyen hiperparatiroidismo primario, deficiencia de vitamina D, hipercalciuria idiopática, afecciones asociadas con aumento del FGF23 bioactivo (p. ej., raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y ligado a X y osteomalacia inducida por tumor), otras formas de pérdida renal de fosfato (p. ej., síndrome de Fanconi), uso exagerado de aglutinantes de fosfato y nutrición parenteral con contenido de fosfato inadecuado. La hipofosfatemia aguda puede causar una reducción en los niveles intracelulares de fosfatos orgánicos de alta energía (p. ej., ATP), interferir con la transferencia normal de oxígeno de hemoglobina a tejido al disminuir los niveles de 2,3-difosfoglicerato de los glóbulos rojos y conducir a la rabdomiólisis. Sin embargo, los efectos agudos clínicamente significativos de la hipofosfatemia rara vez se observan, y el tratamiento de emergencia generalmente no está indicado. Los efectos a largo plazo incluyen debilidad muscular proximal y mineralización ósea anormal (osteomalacia). Por tanto, debe evitarse la hipofosfatemia cuando se usan formas de terapia que pueden conducir a ella (p. ej., quelantes de fosfato, ciertos tipos de nutrición parenteral) y tratarse en las condiciones que la causan, como las diversas formas de raquitismo hipofosfatémico. Las formas orales de fosfato se enumeran arriba.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS QUE INVOLUCRAN LAS HORMONAS REGULADORAS MINERALES DEL HUESO

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Esta enfermedad bastante común, si se asocia con síntomas, hipercalcemia significativa e hipercalciuria, osteoporosis y enfermedad renal es mejor tratarla quirúrgicamente. El fosfato oral y los bisfosfonatos han sido probados, pero no se pueden recomendar. Una proporción sustancial de pacientes asintomáticos con enfermedad leve no empeora y puede seguirse sin tratamiento, aunque algunos de estos pacientes terminan requiriendo cirugía. El agente calcimimético **cinacalcet**, explicado anteriormente, ha sido aprobado para el hiperparatiroidismo secundario y está en ensayos clínicos para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Si dichos fármacos demuestran ser eficaces y rentables, será necesario reconsiderar el tratamiento médico de esta enfermedad. El hiperparatiroidismo primario a menudo se asocia con niveles bajos de 25(OH)D, lo que sugiere que la deficiencia leve de vitamina D puede estar contribuyendo a los niveles elevados de PTH, aunque esto también podría deberse a la estimulación por PTH de la producción de $1,25(OH)_2D$ que a su vez induce CYP24A1, que aumentará el catabolismo 25(OH)D (y $1,25(OH)_2D$). La suplementación con vitamina D en tales situaciones ha demostrado ser segura con respecto a las elevaciones adicionales de los niveles séricos y de calcio en la orina, pero el calcio debe monitorearse, no obstante, cuando se proporciona un suplemento de vitamina D.

HIPOPARATIROIDISMO

En la deficiencia de PTH (hipoparatiroidismo idiopático o quirúrgico) o en una respuesta anormal del tejido blanco a la PTH (pseudohipoparatiroidismo), el calcio sérico desciende y el fosfato sérico aumenta. En tales pacientes, los niveles de $1,25(OH)_2D$ son usualmente bajos, lo que presumiblemente refleja la falta de estimulación por parte de PTH de la producción de $1,25(OH)_2D$. Los esqueletos de pacientes con hipoparatiroidismo idiopático o quirúrgico son normales, excepto por una velocidad de rotación lenta. Varios pacientes con pseudohipoparatiroidismo parecen tener osteítis fibrosa, lo que sugiere que los niveles normales o altos de PTH que se encuentran en tales pacientes son capaces de actuar sobre el hueso, pero no sobre el riñón. La distinción entre pseudohipoparatiroidismo e hipoparatiroidismo idiopático se realiza en base a niveles de PTH normales o elevados, pero una respuesta renal deficiente (es decir, disminución de la excreción de monofosfato de adenosina cíclico [cAMP, *adenosine monophosphate cyclic*] o fosfato) en pacientes con pseudohipoparatiroidismo.

El principal objetivo terapéutico es restaurar la normocalcemia y la normofosfatemia. La terapia estándar implica el uso de calcitriol y suplementos dietéticos de calcio. Sin embargo, muchos pa-

cientes desarrollan hipercalciuria con este régimen, lo que limita la capacidad de corregir la hipocalcemia. PTH de longitud completa (rhPTH 1-84, **Natpara**) ha sido aprobada recientemente para el tratamiento del hipoparatiroidismo y reduce la necesidad de grandes dosis de calcio y calcitriol con menos riesgo de hipercalciuria.

DEFICIENCIA NUTRICIONAL DE LA VITAMINA D O INSUFICIENCIA

El nivel de vitamina D que se considera necesario para una buena salud se está reexaminando con la apreciación de que la vitamina D actúa sobre un gran número de tipos de células, además de los responsables del metabolismo óseo y mineral. Es necesario un nivel de 25(OH)D por encima de 10 ng/mL para prevenir el raquitismo o la osteomalacia. Sin embargo, información importante proveniente de estudios epidemiológicos y prospectivos indican que se requiere un nivel más alto, como 20-30 ng/mL, para optimizar la absorción intestinal de calcio, optimizar la acumulación y el mantenimiento de la masa ósea, reducir las caídas y las fracturas y prevenir una amplia variedad de enfermedades incluyendo diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, enfermedades autoinmunes y cáncer. Un panel de expertos del Instituto de Medicina (IOM, *Institute of Medicine*) ha recomendado que un nivel de 20 ng/mL (50 nM) es suficiente, aunque hasta 50 ng/mL (125 nM) se consideró seguro. Para individuos entre las edades de 1 y 70 años se ha pensado que 600 UI/d de vitamina D son suficientes para cumplir estos objetivos, aunque hasta 4 000 UI se consideraban seguras. Estas recomendaciones se basan principalmente en información de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (RCTs, *randomized placebo-controlled clinical trials*) que evaluaron caídas y fracturas; la información que respalda los efectos no esqueléticos de la vitamina D se consideraron demasiado preliminares como para ser utilizados en relación con estas recomendaciones debido a la falta de RCT para otras acciones. Para un número de expertos en vitamina D el extremo inferior de estas recomendaciones ha sido considerado demasiado bajo y el extremo superior demasiado restrictivo, y la Sociedad Endocrina ha publicado un conjunto diferente de recomendaciones que sugieren que 30 ng/mL era un límite inferior más apropiado. Sin embargo, la solicitud de mejores datos clínicos de RCT, especialmente para las acciones no esqueléticas, es apropiada. Las pautas de IOM, al menos con respecto a los niveles más bajos recomendados de suplementos de vitamina D, es poco probable que corrijan la deficiencia de vitamina D en personas con obesidad, tez oscura, capacidad limitada para la exposición a la luz solar o malabsorción. La deficiencia o insuficiencia de vitamina D puede tratarse con dosis más altas (ya sea D_2 o D_3, 1 000-4 000 UI/d o 50 000 UI/semana durante varias semanas). No está indicado ningún otro metabolito de vitamina D. Debido a que la semivida de los metabolitos de vitamina D_3 en sangre es mayor que los de la vitamina D_2, existen ventajas en el uso de la vitamina D_3 más que en los suplementos de vitamina D_2, aunque administradas en un programa diario o semanal estas diferencias pueden ser debatidas. La dieta debe también contener cantidades adecuadas de calcio como indican varios estudios acerca de la sinergia entre calcio y vitamina D con respecto a un número de sus acciones.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Las principales secuelas de la enfermedad renal crónica (CKD, *chronic kidney disease*) que afectan la homeostasis mineral ósea son la producción deficiente de $1,25(OH)_2D$, la retención de fosfato con una reducción asociada en los niveles de calcio ionizado y el hiperparatiroidismo secundario que es resultado de la respuesta de la glándula paratiroides a disminución de calcio ionizado en suero y bajo $1,25(OH)_2D$. Los niveles de FGF23 aumentan temprano en este trastorno por razones poco claras y esto puede reducir aún más la producción de $1,25(OH)_2D$ por el riñón. Por otra parte, el aumento de FGF23 se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad en CKD, en parte debido a su impacto en el corazón. Aunque aún en fase de investigación, los anticuerpos contra FGF23 en las primeras etapas de la insuficiencia renal dan como resultado la normalización de los niveles de $1,25(OH)_2D$, y pueden resultar útiles en el tratamiento de la CKD. Sin embargo, la inhibición de FGF23 puede favorecer el aumento del fosfato sérico con el potencial de una mayor calcificación vascular, un problema importante en la CKD. Con producción de $1,25(OH)_2D$ alterada, se absorbe menos calcio del intestino, y menos hueso se reabsorbe bajo la influencia de la PTH. Como resultado, generalmente se desarrolla hipocalcemia, favoreciendo el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. Los huesos muestran una mezcla de osteomalacia y osteítis fibrosa.

En contraste con la hipocalcemia que se asocia más a menudo con la enfermedad renal crónica, algunos pacientes pueden volverse hipercalcémicos debido al tratamiento excesivo con calcio. Sin embargo, la causa más común de hipercalcemia es el desarrollo de hiperparatiroidismo severo secundario (a veces referido como terciario). En tales casos, el nivel de PTH en sangre es muy alto. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina también tienden a ser altos. El tratamiento a menudo requiere paratiroidectomía. Una circunstancia menos común que conduce a la hipercalcemia es el desarrollo de una forma de enfermedad ósea caracterizada por una disminución profunda de la actividad de las células óseas y la pérdida de la acción amortiguadora del calcio del hueso (enfermedad ósea adinámica). En ausencia de la función renal, cualquier calcio absorbido del intestino se acumula en la sangre. Dichos pacientes son muy sensibles a la acción hipercalcémica de $1,25(OH)_2D$. Estos individuos generalmente tienen un nivel alto de calcio sérico, pero niveles casi normales de fosfatasa alcalina y de PTH. Los huesos de estos pacientes pueden tener un alto contenido de aluminio, especialmente en el frente de mineralización, que bloquea la mineralización ósea normal. Estos pacientes no responden favorablemente a la paratiroidectomía. La deferoxamina, un agente utilizado para quelar el hierro (véase capítulo 57), también se une al aluminio y se usa para tratar este trastorno. Sin embargo, con la reducción en el uso de aglutinantes de fosfato que contienen aluminio, la mayoría de los casos de enfermedad ósea adinámica no están asociados con la deposición de aluminio, pero se atribuyen en algunos casos a la supresión excesiva de la secreción de PTH.

Preparaciones de vitamina D

La elección de la preparación de vitamina D que se utilizará en el contexto de la enfermedad renal crónica depende del tipo y grado de la enfermedad ósea y del hiperparatiroidismo. Los individuos con deficiencia o insuficiencia de vitamina D primero deben restablecer sus niveles de 25(OH)D a la normalidad (20-30 ng/mL) con vitamina D. El calcifediol o $1,25(OH)_2D_3$ (**calcitriol**) corrige rápidamente la hipocalcemia y al menos revierte parcialmente el hiperparatiroidismo secundario y la osteítis fibrosa. Muchos pacientes con debilidad muscular y dolor óseo obtienen una mejor sensación de bienestar.

Dos análogos de calcitriol —**doxercalciferol** y **paricalcitol**— están aprobados en Estados Unidos para el tratamiento del hiperparatiroi-

dismo secundario de la enfermedad renal crónica. (En Japón, el maxacalcitol [22-oxa-calcitriol] y falecalcitriol [26,27 F_6-1,25$(OH)_2D_3$] están aprobados para este propósito.) Su principal ventaja es que tienen menos probabilidades que el calcitriol de inducir hipercalcemia por cualquier reducción dada en PTH (menos cierto para falecalcitriol). Su mayor impacto es en pacientes en quienes el uso de calcitriol puede llevar a niveles de calcio sérico inaceptablemente altos.

Independientemente del fármaco utilizado, se requiere una cuidadosa atención a los niveles séricos de calcio y fosfato. Se desea un producto de calcio × fosfato (en unidades mg/dL) menor de 55 con calcio y fosfato en el intervalo normal. Los ajustes de calcio en la dieta y el baño de diálisis y la restricción de fosfato (en la dieta y con la ingestión oral de los quelantes de fosfato) se deben usar junto con los metabolitos de la vitamina D. El control de los niveles séricos de PTH y fosfatasa alcalina es útil para determinar si la terapia está corrigiendo o previniendo el hiperparatiroidismo secundario. En pacientes en diálisis, un valor de PTH de aproximadamente el doble de los límites superiores de lo normal se considera deseable para prevenir la enfermedad ósea adinámica. Aunque no está disponible en general, las biopsias óseas percutáneas para la histomorfometría cuantitativa pueden ayudar a elegir la terapia apropiada y seguir la efectividad de dicha terapia, especialmente en casos sospechosos de enfermedad ósea adinámica. A diferencia de los cambios rápidos en los valores séricos, los cambios en la morfología ósea requieren meses o años. El monitoreo de los niveles séricos de metabolitos de vitamina D es útil para determinar la adherencia, la absorción y el metabolismo.

OSTEODISTROFIA INTESTINAL

Varias enfermedades gastrointestinales y hepáticas causan una homeostasis desordenada de calcio y fosfato, que finalmente conduce a la enfermedad ósea. A medida que la cirugía bariátrica se vuelve más común, es probable que este problema aumente. Los huesos en tales pacientes muestran una combinación de osteoporosis y osteomalacia. La osteítis fibrosa no ocurre, a diferencia de la osteodistrofia renal. La característica común importante en este grupo de enfermedades parece ser la malabsorción de calcio y vitamina D. La enfermedad hepática puede, además, reducir la producción de 25(OH)D a partir de vitamina D, aunque su importancia en pacientes distintos de aquellos con insuficiencia hepática terminal permanece en disputa. La principal explicación de los bajos niveles de 25(OH)D en pacientes con enfermedad hepática es la reducción en la producción de proteína de unión a D, el principal transportador de metabolitos de vitamina D en la sangre. El 25(OH)D libre generalmente es normal en pacientes con enfermedad hepática. La malabsorción de vitamina D probablemente no se limite a la vitamina D exógena, ya que el hígado segrega en la bilis un número considerable de metabolitos de la vitamina D y conjugados que normalmente se reabsorben (presumiblemente) en el yeyuno e íleon distal. La interferencia con este proceso podría agotar el cuerpo de metabolitos de vitamina D endógenos además de limitar la absorción de vitamina D en la dieta.

En formas leves de malabsorción, dosis altas de vitamina D (25 000- 50 000 UI de una a tres veces por semana) deberían bastar para elevar los niveles séricos de 25(OH)D al rango normal. Muchos pacientes con enfermedad grave no responden a la vitamina D. La experiencia clínica con los otros metabolitos es limitada, pero tanto el calcitriol como el calcifediol se han utilizado con éxito en dosis similares a las recomendadas para el tratamiento de la osteodistrofia renal. Teóricamente, el calcifediol debería ser el fármaco de elección en estas condiciones, ya que no existe alteración del metabolismo renal de 25(OH)D a 1,25$(OH)_2D$ y 24,25$(OH)_2D$ en estos pacientes. Sin embargo, el calcifediol sólo está aprobado en Estados Unidos para su uso en la enfermedad renal crónica y el hiperparatiroidismo secundario. Tanto el calcitriol como el 24,25$(OH)_2D$ pueden ser importantes para revertir la enfermedad ósea. Las inyecciones intramusculares de vitamina D podrían ser una forma alternativa de terapia, pero actualmente no hay preparaciones intramusculares aprobadas por la FDA disponibles en Estados Unidos. La piel sigue siendo una buena fuente de producción de vitamina D, aunque es necesario tener cuidado para evitar la sobreexposición a los rayos UVB (es decir, al evitar las quemaduras solares) para reducir el riesgo de fotoenvejecimiento y cáncer de piel.

Como en las otras enfermedades analizadas, el tratamiento de la osteodistrofia intestinal con vitamina D y sus metabolitos debe ir acompañado de una suplementación dietética de calcio y un control adecuados de los niveles séricos de calcio y fosfato.

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis se define como la pérdida anormal de hueso que predispone a las fracturas. Es más común en mujeres posmenopáusicas, pero también ocurre en hombres. El costo médico directo anual de las fracturas en mujeres y hombres mayores en Estados Unidos se estima en al menos $20 mil millones por año y está aumentando a medida que la población envejece. La osteoporosis se asocia más comúnmente con la pérdida de la función gonadal que en la menopausia, pero también puede presentarse como un efecto adverso de la administración a largo plazo de glucocorticoides u otros fármacos, incluidos los que inhiben la producción de esteroides sexuales; como una manifestación de enfermedad endocrina como tirotoxicosis o hiperparatiroidismo; como una característica del síndrome de malabsorción; como consecuencia del abuso del alcohol y el tabaquismo, o sin causa obvia (idiopática). La capacidad de algunos agentes para revertir la pérdida ósea de la osteoporosis se muestra en la figura 42-5. La forma posmenopáusica de la osteoporosis puede estar acompañada por niveles más bajos de 1,25$(OH)_2D$ y un transporte de calcio intestinal reducido. Esta forma de osteoporosis se debe a la reducción de la producción de estrógeno y puede tratarse con estrógeno (combinado con un progestágeno en mujeres con útero para prevenir el carcinoma endometrial). Sin embargo, la preocupación de que los estrógenos aumenten el riesgo de cáncer de mama y no reduzcan o de hecho aumenten el desarrollo de enfermedades cardiacas ha reducido el entusiasmo por esta forma de terapia, al menos en las personas mayores.

Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea. Aumentan la densidad ósea y reducen el riesgo de fracturas en la cadera, la columna vertebral y otros lugares. El **alendronato**, el **risedronato**, el **ibandronato** y el **zoledronato** están aprobados para el tratamiento de la osteoporosis, utilizando programas de dosificación diaria de alendronato, 10 mg/d, risedronato, 5 mg/d o ibandronato, 2.5 mg/d; o programas semanales de alendronato, 70 mg/semana o risedronato, 35 mg/semana; o programas mensuales de ibandronato, 150 mg/mes; o inyecciones trimestrales (cada 3 meses) de ibandronato, 3 mg; o infusiones anuales de zoledronato, 5 mg. Estos fármacos son efectivos en hombres y mujeres y para diversas causas de osteoporosis.

Como se indicó anteriormente, se han desarrollado SERM similares a los estrógenos (moduladores selectivos del receptor de es-

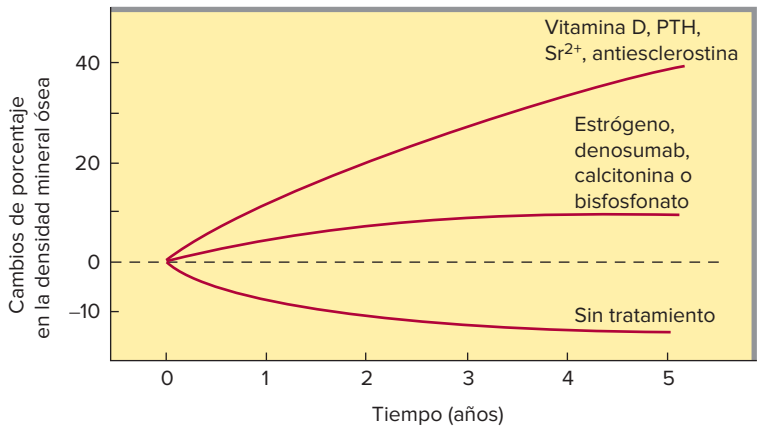


FIGURA 42-5 Cambios típicos en la densidad mineral ósea con el tiempo después del comienzo de la menopausia, con y sin tratamiento. En la condición no tratada, el hueso se pierde durante el envejecimiento tanto en hombres como en mujeres. El estroncio (Sr^{2+}), la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D promueven la formación ósea y pueden aumentar la densidad mineral ósea en sujetos que responden a ellos durante todo el periodo de tratamiento, aunque la PTH y la vitamina D en dosis altas también activan la resorción ósea. Los anticuerpos contra la esclerostina, actualmente en análisis clínicos, proporcionan una acción anabólica pura en el tratamiento de la osteoporosis promoviendo la formación de hueso e inhibiendo la resorción ósea. Por el contrario, el estrógeno, la calcitonina, el denosumab y los bisfosfonatos bloquean la resorción ósea. Esto conduce a un aumento transitorio en la densidad mineral ósea debido a que la formación ósea no disminuye inicialmente. Sin embargo, con el tiempo, tanto la formación ósea como la resorción ósea disminuyen con estos agentes antirresortivos puros, y la densidad mineral ósea alcanza una nueva meseta.

trógenos, capítulo 40) que previenen el mayor riesgo de cáncer de mama y uterino asociado con el estrógeno mientras se mantiene el beneficio del hueso. El SERM **raloxifeno** está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. Al igual que el tamoxifeno, el raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama. Protege contra las fracturas de columna, pero no contra las fracturas de cadera, a diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab y la teriparatida, que protegen contra ambos. El raloxifeno no previene los sofocos e impone el mismo aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso que el estrógeno. Para contrarrestar el transporte reducido de calcio intestinal asociado con la osteoporosis, la terapia con vitamina D a menudo se usa en combinación con suplementos dietéticos de calcio. En varios estudios grandes se ha demostrado que la suplementación de vitamina D (800 UI/d) con calcio mejora la densidad ósea, reduce las caídas y previene las fracturas, aunque el calcio y la vitamina D generalmente se usan como suplementos con otros fármacos en el tratamiento de la osteoporosis. Se ha demostrado que el calcitriol y su análogo, $1\alpha(OH)D_3$, aumentan la masa ósea y reducen las fracturas. El uso de estos agentes para la osteoporosis no está aprobado por la FDA, aunque se usan para este propósito en otros países. El eldecalcitol, análogo $1,25(OH)_2D$ está aprobado para su uso en Japón, sustituyendo en gran medida el uso de $1\alpha(OH)D_3$.

La **teriparatida**, la forma recombinante de PTH 1-34, está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis. Se administra en una dosis de 20 mcg por vía subcutánea diariamente. La teriparatida estimula la formación de hueso nuevo, pero a diferencia del fluoruro, este nuevo hueso parece estructuralmente normal y se asocia con una reducción sustancial en la incidencia de fracturas. El fármaco está aprobado para sólo 2 años de uso. Los análisis que examinan el uso secuencial de teriparatida seguido de un bisfosfonato después de 1 o 2 años están en progreso y parecen prometedores. El uso del fármaco con un bisfosfonato no ha demostrado una mayor eficacia que el bisfosfonato solo, aunque los ensayos recientes con el uso concomitante de teriparatida y denosumab son prometedores.

La **calcitonina** está aprobada para su uso en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Se ha demostrado que aumenta la masa ósea y reduce las fracturas, pero sólo en la columna vertebral. No parece ser tan efectivo como los bisfosfonatos o la teriparatida.

El **denosumab**, el inhibidor de RANKL, es de eficacia comparable a los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Se administra por vía subcutánea cada 6 meses en dosis de 60 mg. Al igual que los bisfosfonatos, suprime la resorción ósea y secundariamente la formación de hueso. El denosumab reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales con una efectividad comparable a los bisfosfonatos potentes.

El **ranelato de estroncio** no ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la osteoporosis, pero se está utilizando en Europa, generalmente en una dosis de 2 g/d.

HIPOFOSFATEMIA DOMINANTE AUTOSÓMICA Y LIGADA A X Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Estos trastornos generalmente se manifiestan en la infancia como raquitismo e hipofosfatemia, aunque pueden presentarse primero en adultos. Tanto en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X como en la autosómica dominante, se acumula FGF23 biológicamente activo, lo que conduce a una pérdida de fosfato en la orina e hipofosfatemia. En la hipofosfatemia autosómica dominante, las mutaciones en el gen FGF23 reemplazan a la arginina requerida para la proteólisis y dan como resultado una mayor estabilidad del FGF23. La hipofosfatemia ligada a X es causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína PHEX, una endopeptidasa. Inicialmente, se pensó que FGF23 era un sustrato directo para PHEX, pero éste ya no parece ser el caso. La osteomalacia inducida por tumor es un síndrome fenotípicamente similar pero adquirido en adultos que es resultado de la sobreexpresión de FGF23 en células tumorales. El concepto actual para todas estas enfermedades es que FGF23 bloquea la captación renal de fosfato y bloquea la pro-

ducción de $1,25(OH)_2D$ que provoca raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. El fosfato es esencial para la mineralización ósea normal; cuando las reservas de fosfato son deficientes, se desarrolla una imagen clínica y patológica que se asemeja al raquitismo dependiente de la vitamina D. Sin embargo, los niños afectados no responden a las dosis estándar de vitamina D utilizadas en el tratamiento del raquitismo nutricional. Un defecto en la producción de $1,25(OH)_2D$ por el riñón contribuye al fenotipo ya que los niveles de $1,25(OH)_2D$ son bajos en relación con el grado de hipofosfatemia observado. Esta combinación de bajo nivel de fosfato sérico y $1,25(OH)_2D$ en suero normal bajo proporciona los fundamentos para tratar a estos pacientes con fosfato oral (1-3 g diarios) y calcitriol (0.25- 2 mcg diarios). Los informes de dicha terapia de combinación son alentadores en esta enfermedad que de otra manera sería debilitante, aunque el tratamiento prolongado a menudo conduce a hiperparatiroidismo secundario. Más recientemente, el uso de anticuerpos FGF23 para niños con raquitismo hipofosfatémico ligado a X (XLH, *X-linked hypophosphatemic*) se ha mostrado prometedor y puede convertirse en el tratamiento de elección para estas afecciones.

RAQUITISMOS DE DEFICIENCIA DE PSEUDOVITAMINA D Y RAQUITISMOS HEREDITARIOS RESISTENTES A LA VITAMINA D

Estas enfermedades autosómicas recesivas distintivamente diferentes se presentan como raquitismo infantil que no responde a las dosis convencionales de vitamina D. El raquitismo por deficiencia de pseudovitamina D se debe a una deficiencia aislada de producción de $1,25(OH)_2D$ causada por mutaciones en 25(OH)-D-1α-hidroxilasa (CYP27B1). Esta condición se trata con calcitriol (0.25-0.5 mcg por día). El raquitismo hereditario resistente a vitamina D (HVDRR, *hereditary vitamin D-resistant rickes*) es causado por mutaciones en el gen del receptor de vitamina D. Los niveles séricos de $1,25(OH)_2D$ son muy altos en HVDRR pero inapropiadamente bajos para el nivel de calcio en el raquitismo por deficiencia de pseudovitamina D. El tratamiento con grandes dosis de calcitriol se ha demostrado eficaz para restablecer la normocalcemia en algunos pacientes HVDRR, presumiblemente aquellos con un receptor de vitamina D parcialmente funcional, aunque muchos pacientes son completamente resistentes a todas las formas de vitamina D. Se han demostrado las infusiones de calcio y fosfato para corregir el raquitismo en algunos niños, similar a los estudios en ratones en los que se ha eliminado el gen *VDR*. Éstas son enfermedades raras.

HIPERCALCEMIA INFANTIL IDIOPÁTICA

Se ha descubierto recientemente que las mutaciones en CYP24A1, la enzima que cataboliza 25(OH)D y $1,25(OH)_2D$, explican varios casos de hipercalcemia infantil idiopática. Sin embargo, estas mutaciones también se han descrito en adultos con hipercalcemia previamente inexplicada y niveles elevados de $1,25(OH)_2D$. En este momento, no se ha establecido una terapia definitiva, pero es necesario evitar la administración de suplementos de vitamina D. El diagnóstico se puede hacer encontrando una proporción reducida de $24,25(OH)_2D$ a 25(OH)D en la sangre.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Los pacientes con síndrome nefrótico pueden perder metabolitos de vitamina D en la orina, presumiblemente por la pérdida de la proteína de unión a la vitamina D. Tales pacientes pueden tener niveles muy bajos de 25(OH)D. Algunos de ellos desarrollan enfermedad ósea. Todavía no está claro qué valor tiene el tratamiento con vitamina D en tales pacientes, porque las pruebas terapéuticas con vitamina D (o cualquier metabolito de vitamina D) aún no se han llevado a cabo. Debido a que el problema no está relacionado con el metabolismo de la vitamina D, no se espera ninguna ventaja al usar los metabolitos de vitamina D más caros en lugar de la vitamina D.

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Los individuos con hipercalciuria idiopática, caracterizada por hipercalciuria y nefrolitiasis con niveles normales de calcio sérico y PTH, se han dividido en tres grupos: 1) hiperabsorbentes, pacientes con mayor absorción intestinal de calcio, lo que trae como resultado un calcio sérico alto-normal, PTH baja-normal y un aumento secundario en el calcio en la orina; 2) escapes de calcio renal, pacientes con una disminución primaria en la reabsorción renal de calcio filtrado, que conduce a un calcio sérico bajo-normal y a una PTH sérica alta-normal, y 3) escapes de fosfato renal, pacientes con una disminución primaria en la reabsorción renal de fosfato, lo que lleva a una mayor producción de $1,25(OH)_2D$, aumento de la absorción intestinal de calcio, incremento de calcio sérico ionizado, niveles de PTH bajos-normales y un aumento secundario del calcio en la orina. Existe un desacuerdo sobre esta clasificación, y muchos pacientes no son categorizados fácilmente. Muchos de estos pacientes presentan hipofosfatemia leve y el fosfato oral se ha utilizado con cierto éxito para reducir la formación de cálculos. Sin embargo, no se ha establecido un papel claro para el fosfato en el tratamiento de este trastorno y no se recomienda.

Se recomienda tratamiento con hidroclorotiazida, hasta 50 mg dos veces al día, o clortalidona, 50-100 mg al día. Los diuréticos de asa como la furosemida y el ácido etacrínico no deben usarse porque aumentan la excreción urinaria de calcio. La principal toxicidad de los diuréticos tiazídicos, además de la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hiperglucemia, es la hipercalcemia. Esto es raramente más que una observación bioquímica a menos que el paciente tenga una enfermedad como hiperparatiroidismo en la cual se acelere el recambio óseo. De acuerdo con esto, se debe evaluar a los pacientes por tales trastornos antes de comenzar la terapia con tiazida y controlar el calcio sérico y en la orina cuando la terapia ha comenzado.

Una alternativa a las tiazidas es el alopurinol. Algunos estudios indican que la hiperuricosuria se asocia con hipercalcemia idiopática y que un pequeño nido de cristales de urato puede conducir a la formación de cálculos de oxalato cálcico característicos de la hipercalcemia idiopática. El alopurinol, 100-300 mg diariamente, puede reducir la formación de cálculos al reducir la excreción de ácido úrico.

OTROS TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS MINERAL ÓSEA

ENFERMEDAD DE PAGET DEL HUESO

La enfermedad de Paget es un trastorno óseo localizado, que se caracteriza por una reabsorción ósea osteoclástica incontrolada, con aumentos secundarios en la formación ósea mal organizada. La causa de la enfermedad de Paget es oscura, aunque algunos estudios sugieren que puede estar involucrado un virus relacionado con el sa-

rampión. La enfermedad es bastante común, aunque la enfermedad ósea sintomática es menos común. Estudios recientes indican que esta infección puede producir un factor que aumenta la estimulación de la resorción ósea en $1,25(OH)_2D$. Los parámetros bioquímicos de la fosfatasa alcalina sérica elevada y la hidroxiprolina urinaria son útiles para el diagnóstico. Junto con los hallazgos radiológicos y de gammagrafía ósea característicos, estas determinaciones bioquímicas proporcionan buenos marcadores para seguir la terapia.

El objetivo del tratamiento es reducir el dolor óseo y estabilizar o prevenir otros problemas como la deformidad progresiva, las fracturas, la pérdida de la audición, la insuficiencia cardiaca de alto gasto y la hipercalcemia por inmovilización. La calcitonina y los bisfosfonatos son los agentes de primera línea para esta enfermedad. La calcitonina se administra por vía subcutánea o intramuscular en dosis de 50 a 100 unidades MRC (Consejo de Investigación Médica) todos los días o cada dos días. La inhalación nasal a 200-400 unidades/d también es efectiva. Se han recomendado dosis más altas o más frecuentes cuando este régimen inicial es ineficaz. La mejoría en el dolor óseo y la reducción de la fosfatasa alcalina sérica y los niveles de hidroxiprolina en la orina requieren de semanas a meses. A menudo, un paciente que responde bien inicialmente pierde la respuesta a la calcitonina. Esta refractariedad no está correlacionada con el desarrollo de anticuerpos.

El etidronato de sodio, el alendronato, el risedronato y el tiludronato son los bisfosfonatos actualmente aprobados para uso clínico en la enfermedad de Paget de los huesos en Estados Unidos. Otros bisfosfonatos, incluido el pamidronato, se están utilizando en otros países. Las dosis recomendadas de bisfosfonatos son etidronato, 5 mg/kg por día; alendronato, 40 mg/d; risedronato, 30 mg/d, y tiludronato, 400 mg/d. Se puede esperar una remisión a largo plazo (de meses a años) en pacientes que responden a un bisfosfonato. El tratamiento no debe exceder los 6 meses por curso, pero puede repetirse después de 6 meses si es necesario. La principal toxicidad del etidronato es el desarrollo de osteomalacia y una mayor incidencia de fracturas cuando la dosificación se eleva sustancialmente por encima de 5 mg/kg por día. Los bisfosfonatos más recientes como risedronato y alendronato no comparten este efecto adverso. Algunos pacientes tratados con etidronato desarrollan dolor óseo de naturaleza similar al dolor óseo de la osteomalacia. Esto desaparece después de suspender el fármaco. El principal efecto adverso del alendronato y los bisfosfonatos más recientes es la irritación gástrica cuando se usa en estas altas dosis. Esto es reversible al cesar el fármaco.

OXALURIA ENTÉRICA

Los pacientes con síndromes de intestino corto y malabsorción de grasa asociada pueden presentar cálculos renales compuestos de calcio y oxalato. Dichos pacientes presentan característicamente niveles normales o bajos de calcio en la orina pero niveles elevados de oxalato en la orina. Se cree que las razones para el desarrollo de oxaluria en tales pacientes son dobles: primero, en el lumen intestinal, el calcio (que ahora está unido a la grasa) no se une al oxalato y ya no impide su absorción; en segundo lugar, la flora entérica, que actúa sobre el suministro incrementado de nutrientes que llega al colon, produce mayores cantidades de oxalato. Aunque normalmente se evitaría tratar a un paciente con piedras de oxalato de calcio con suplementos de calcio, esto es precisamente lo que se hace en pacientes con oxaluria entérica. El calcio intestinal incrementado se une al exceso de oxalato y evita su absorción. El carbonato de calcio (1-2 g) puede administrarse diariamente en dosis divididas, con un control cuidadoso del calcio urinario y el oxalato para asegurarse de que el oxalato urinario disminuya sin un aumento peligroso del calcio urinario.

RESUMEN Principales fármacos utilizados en enfermedades de la homeostasis mineral ósea

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Toxicidades
VITAMINA D, METABOLITOS, ANÁLOGOS				
• Colecalciferol (D_3) • Ergocalciferol (D_2) • Calcitriol • Calcifediol • Doxercalciferol • Paricalcitol • Calcipotrieno	Regula la transcripción de genes a través del receptor de vitamina D	Estimula la absorción intestinal de calcio, la resorción ósea, la reabsorción de calcio y fosfato renal • disminuye la hormona paratiroidea (PTH) • promueve la inmunidad innata • inhibe la inmunidad adaptativa	Osteoporosis, osteomalacia, insuficiencia renal, malabsorción, psoriasis	Hipercalcemia, hipercalciuria • las preparaciones de vitamina D tienen semividas mucho más largas que los metabolitos y análogos
BISFOSFONATOS				
• Alendronato • Risedronato • Ibandronato • Pamidronato • Zoledronato	Suprime la actividad de los osteoclastos en parte a través de la inhibición de la síntesis de farnesil pirofosfato	Inhibe la resorción ósea y secundariamente la formación de hueso	Osteoporosis, metástasis óseas, hipercalcemia	Hueso adinámico, posible insuficiencia renal, osteonecrosis rara de la mandíbula, fracturas subtrocantéricas (fémur) poco frecuentes

(*continúa*)

RESUMEN Principales fármacos utilizados en enfermedades de la homeostasis mineral ósea (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Toxicidades
HORMONAS				
• Teriparatida • Abaloparatida • Calcitonina • rhPTH1-84	Estas hormonas actúan a través de sus receptores acoplados a proteínas G afines PTH recombinante de longitud completa; actúa sobre los mismos receptores que la teriparatida	Teriparatida estimula la renovación ósea • la calcitonina suprime la resorción ósea rhPTH1-84 aumenta RANKL, disminuye la esclerostina, mejora la reabsorción de calcio desde el riñón	Ambos se usan en la osteoporosis • la calcitonina se usa para la hipercalcemia Hipoparatiroidismo	Teriparatida puede causar hipercalcemia e hipercalciuria Hipercalcemia, hipercalciuria
MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTRÓGENOS (SERM)				
• Raloxifeno	Interactúa selectivamente con receptores de estrógeno	Inhibe la resorción ósea sin estimular la hiperplasia mamaria o endometrial	Osteoporosis	No previene los sofocos de calor • mayor riesgo de tromboembolismo venoso
INHIBIDOR DEL LIGANDO RANK (RANKL)				
• Denosumab	Anticuerpo monoclonal • se une a RANKL y evita que estimule la diferenciación y función de los osteoclastos	Bloquea la resorción ósea	Osteoporosis	Puede aumentar el riesgo de infecciones
AGONISTA DEL RECEPTOR DE CALCIO				
• Cinacalcet	Activa el receptor sensible al calcio	Inhibe la secreción de PTH	Hiperpara-tiroidismo	Náusea
MINERALES				
• Calcio, fosfato • Estroncio	Múltiples acciones fisiológicas a través de la regulación de múltiples vías enzimáticas	El estroncio suprime la resorción ósea y aumenta la formación ósea • calcio y fosfato necesarios para la mineralización ósea	Osteoporosis • osteomalacia • deficiencias en calcio o fosfato	Calcificación ectópica

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
VITAMINA D, METABOLITOS Y ANÁLOGOS	
Calcifediol (25(OH)D_3)	Rayaldee
Calcitriol	
Oral	Genérico, Rocaltrol
Parenteral	Calcijex
Colecalciferol (D_3) (vitamina D_3)	Genérico, Delta-D
Doxercalciferol	Genérico, Hectorol
Ergocalciferol (D_2) (vitamina D_2, calciferol)	Genérico, Drisdol, otros
Paricalcitol	Genérico, Zemplar
CALCIO	
Acetato de calcio (25% de calcio)	Genérico, PhosLo
Carbonato de calcio (40% de calcio)	Genérico, Tums, Cal-Sup, Os-Cal 500
Citrato de calcio (21% de calcio)	Genérico, Cal-C-Caps, Cal-Cee
Cloruro de calcio (27% de calcio)	Genérico
Fosfato tricálcico (39% de calcio)	Postura
Glubionato de calcio (6.5% de calcio)	Neo-Calglucon, Calcionato, Calciquid
Gluceptato de calcio (8% de calcio)	Genérico
Gluconato de calcio (9% de calcio)	Genérico
Lactato de calcio (13% de calcio)	Genérico
FOSFATO Y QUELANTES DE FOSFATO	
Carbonato Lantano	Fosrenol
Carbonato sevelamer o HCL	Renagel, Renvela
Fosfato	
Oral: solución	Fosfo-soda rápido, K-Fos-Neutral, Neutra-Fos, Neutra-Fos-K
BISFOSFONATOS	
Ácido zoledrónico	Zometa
Alendronato de sodio	Genérico, Fosamax
Etidronato disódico	Genérico, Didronel
Ibandronato de sodio	Genérico, Boniva
Pamidronato disódico	Genérico, Aredia
Risedronato de sodio	Actonel, Atelvia
Tiludronato disódico	Skelid
OTROS FÁRMACOS	
Calcitonina-salmón	Miacalcin, Calcimar, Salmonina
Cinacalcet	Sensipar
Denosumab	Prolia, Xgeva
Fluoruro de sodio	Genérico
Nitrato de galio	Ganite
Recombinante humano PTH 1-84	Natpara
Teriparatida (1-34 segmento activo de PTH)	Forteo

* Fuera de Estados Unidos.

REFERENCIAS

Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186.

Bhattacharyya N, *et al.* Fibroblast growth factor 23: State of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:610.

Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci* 2016;1376:29.

Cosman F, *et al.* Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359.

Hagino H. Eldecalcitol. Newly developed active vitamin D3 analog for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:817.

Holick MF, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Sociey Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*2011;96:1911.

Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012;92:131.

Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci* 2015;7:483.

Mosekilde L, *et al.* The pathogenesis, treatment, and prevention of osteoporosis in men. *Drugs* 2013;73:15.

Nemeth EF, Shoback D. Calcimimetic and calcilytic drugs for treating bone and mineral-related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:373.

Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease–mineral bone disease (CKD–MBD). *Bonekey Rep* 2014;3:498.

Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:537.

Ross AC, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53.

White KE, Hum JM, Michael J. Econs MJ. Hypophosphatemic rickets: Revealing novel control points for phosphate homeostasis. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:252.

Zwolak P, Dudek AZ. Antineoplastic activity of zoledronic acid and denosumab. *Anticancer Res* 2013;33:2981.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Existen múltiples razones para la osteoporosis de este paciente, que incluyen antecedentes de tabaquismo intensos, posible alcoholismo y enfermedad inflamatoria crónica tratada con glucocorticoides. Los altos niveles de citocinas de la inflamación crónica activan los osteoclastos. Los glucocorticoides aumentan las pérdidas urinarias de calcio, suprimen la formación ósea e inhiben la absorción intestinal de calcio y disminuyen la producción de gonadotropinas, lo que lleva al hipogonadismo. El tratamiento debe incluir la medición de testosterona sérica, calcio, 25(OH)D y los niveles de creatinina y calcio en orina de 24 horas (para verificar la integridad de la recolección), con tratamiento apropiado para estas causas secundarias, además del inicio de la terapia con bisfosfonato o denosumab como tratamiento primario.

SECCIÓN VIII FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS

INTRODUCCIÓN A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Los agentes antimicrobianos proporcionan algunos de los ejemplos más dramáticos de los avances de la medicina moderna. Muchas enfermedades infecciosas que una vez se consideraron incurables y potencialmente letales ahora se pueden tratar de modo eficaz con antibióticos. La actividad notablemente poderosa y específica de los fármacos antimicrobianos se debe a su selectividad por los objetivos que son exclusivos de los microorganismos procariotas y fúngicos o mucho más importantes en estos organismos que en los humanos. Entre estos objetivos están las enzimas sintetizadoras de la pared celular bacterianas y fúngicas (capítulos 43 y 48), el ribosoma bacteriano (capítulos 44 y 45), las enzimas necesarias para la síntesis de nucleótidos y la replicación del DNA (capítulo 46) y la maquinaria de replicación viral (capítulo 49). El grupo especial de medicamentos utilizados en las infecciones por micobacterias se analiza en el capítulo 47. Los antisépticos y desinfectantes citotóxicos se tratan en el capítulo 50. Los usos clínicos de muchos agentes antimicrobianos se resumen en el capítulo 51.

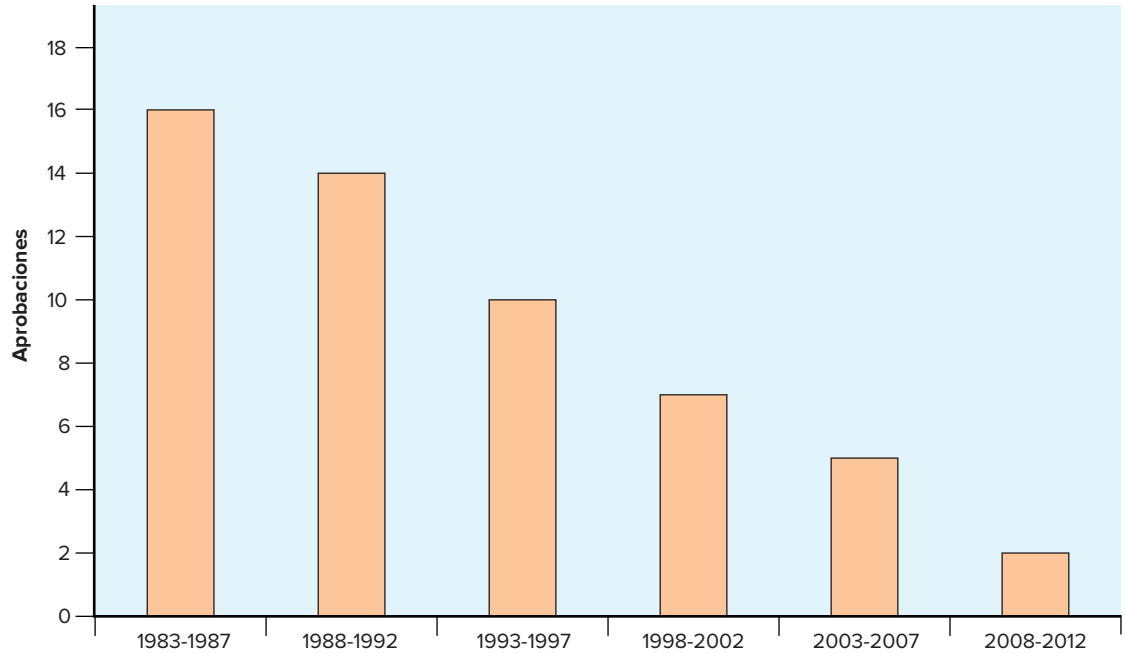
El principal problema que amenaza el éxito continuo de los medicamentos antimicrobianos es el desarrollo de organismos resistentes. Los mecanismos de resistencia a los antibióticos existían mucho antes del uso clínico de los antibióticos, incluso la resistencia a los fármacos sintéticos que se crearon en el siglo XX. Debido a que los mecanismos de resistencia ya están presentes en la naturaleza, una consecuencia inevitable del uso de antimicrobianos es la selección de microorganismos resistentes. Desde el comienzo de la era de los antibióticos, su uso en pacientes y animales ha impulsado un aumento importante en la prevalencia de patógenos resistentes a los medicamentos. En los últimos años se han informado cada vez más organismos gramnegativos altamente resistentes con nuevos mecanismos de resistencia. Algunas de estas cepas se han extendido a vastas áreas geográficas como resultado de pacientes que buscan atención médica en diferentes países.

Se ha prestado mucha atención a la eliminación del mal uso de los antibióticos para frenar la marea de resistencia. Los antibióticos se usan mal de varias maneras, incluido el uso en pacientes con pocas probabilidades de tener infecciones bacterianas, el empleo durante periodos innecesariamente prolongados y el uso de múltiples agentes o agentes de amplio espectro cuando no se necesitan. Se han utilizado grandes cantidades de antibióticos en la agricultura para estimular el crecimiento y prevenir infecciones en el ganado, y esto ha aumentado la presión de selección que resulta en organismos resistentes. En diciembre de 2013, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) de Estados Unidos anunció un programa para eliminar el uso no terapéutico de antibióticos en el ganado. En 2015 el presidente Obama anunció un plan de acción nacional de 5 años con los objetivos de mejorar los esfuerzos de protección antimicrobiana, herramientas para diagnosticar enfermedades infecciosas y vigilancia de organismos resistentes. Sin embargo, incluso si estos programas tienen éxito, pasarán años antes de que los beneficios sean evidentes.

La resistencia a los antibióticos tiene muchas consecuencias negativas. La prevalencia de organismos resistentes impulsa el uso de antibióticos de amplio espectro, menos eficaces o más tóxicos. No es sorprendente que las infecciones causadas por patógenos resistentes a los antibióticos estén asociadas con un aumento de los costos, la morbilidad y la mortalidad. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades calculan que cada año en Estados Unidos al menos 2 millones de personas contraen infecciones y 23 000 personas mueren a causa de infecciones provocadas por bacterias resistentes.

Desafortunadamente, como la necesidad ha crecido en los últimos años, el desarrollo de nuevos antibióticos se ha enlentecido. Varias de las compañías farmacéuticas más grandes han abandonado la investigación y el desarrollo en esta área debido a la disminución del éxito y las ganancias; la reducción resultante en la introducción de nuevos medicamentos se muestra en la figura a continuación, que evidencia los nuevos agentes antibacterianos sistémicos aprobados por la FDA por periodo de 5 años hasta 2012. Varios nuevos agentes antimicrobianos han sido aprobados entre 2013 y 2015; sin embargo, la mayoría son pequeñas modificaciones de los medicamentos existentes. Algunos nuevos objetivos están bajo investigación. Por ejemplo, se descubrió que la tarocina inhibía con éxito el ácido teicoico, una estructura esencial para la síntesis de la pared celular bacteriana. Cuando se combinó con un antibiótico de betalactama en un modelo de ratón, la tarocina eliminó eficazmente cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina que eran resistentes a cualquiera de los agentes solos.

Estos compuestos aún no se han estudiado en humanos. A la espera de la identificación y el desarrollo de nuevos objetivos y compuestos, tendremos que depender de las familias de fármacos actualmente disponibles. Ante el desarrollo continuo de resistencia, se requerirá un esfuerzo considerable para mantener la efectividad de estos grupos de medicamentos.



Disminución en el número de nuevos medicamentos antibacterianos sistémicos aprobados por la FDA en un periodo de 30 años.
(Reproducida con autorización de Boucher HW, *et al*. 10 × '20 progreso-desarrollo de nuevos fármacos activos contra bacilos gramnegativos: una actualización de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América. *Clin Infect Dis* 2013;56:1685. Con permiso de Oxford University Press en nombre de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América. Modificada con permiso de Spellberg B, *et al*. Tendencias en el desarrollo de medicamentos antimicrobianos: implicaciones para el futuro. *Clin Infect Dis* 2004;38:1279. Con el permiso de Prensa de la Universidad de Oxford.)

CAPÍTULO

43

Antibióticos betalactámicos y otros agentes activos en la pared celular y la membrana

Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 45 años es llevado al servicio de urgencias del hospital local en ambulancia. Su esposa informa que había estado normal de salud hasta hace 3 días cuando desarrolló fiebre y tos productiva. Durante las últimas 24 horas se ha quejado de un dolor de cabeza y está cada vez más confundido. Su esposa informa que su historial médico es significativo sólo para la hipertensión, por lo que toma hidroclorotiazida y lisinopril, y que es alérgico a la amoxicilina. Ella dice que desarrolló una erupción hace muchos años cuando le recetaron amoxicilina para la bronquitis. En el servicio de urgencias, el hombre está febril (38.7 °C [101.7 °F]), hipotenso (90/54 mm Hg), taquipneico (36/min) y taquicárdico (110/min). No tiene signos de meningismo, pero está orientado sólo a la persona. Una radiografía de tórax muestra una consolidación pulmonar inferior izquierda compatible con neumonía. Una tomografía computarizada no es preocupante para las lesiones o la presión intracraneal elevada. El plan es comenzar con antibióticos empíricos y realizar una punción lumbar para descartar una meningitis bacteriana. ¿Qué régimen de antibióticos se debe prescribir para tratar tanto la neumonía como la meningitis? ¿La historia de la erupción de amoxicilina afecta la elección del antibiótico? ¿Por qué o por qué no?

COMPUESTOS BETALACTÁMICOS

PENICILINAS

Las penicilinas comparten características de química, mecanismo de acción, farmacología y características inmunológicas con las cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos e inhibidores de la betalactamasa. Todos son compuestos de betalactama, llamados así por su anillo de lactama de cuatro miembros.

Química

Todas las penicilinas tienen la estructura básica que se muestra en la figura 43-1. Un anillo de tiazolidina (A) está unido a un anillo de betalactama (B) que porta un grupo amino secundario (RNH-). Los sustituyentes (R, ejemplos que se muestran en la figura 43-2) se pueden unir al grupo amino. La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico (anillos A más B) es esencial para la actividad biológica de estos compuestos. La hidrólisis del anillo de betalactama por betalactamasas bacterianas produce ácido penicloico, que carece de actividad antibacteriana.

A. Clasificación

Los sustituyentes del resto ácido 6-aminopenicilánico determinan las propiedades farmacológicas y antibacterianas esenciales de las moléculas resultantes. Las penicilinas se pueden asignar a uno de tres grupos (abajo). Dentro de cada uno de éstos hay compuestos que son relativamente estables al ácido gástrico y adecuados para la administración oral, por ejemplo, penicilina V, dicloxacilina y amoxicilina. Las cadenas laterales de algunos representantes de cada grupo se muestran en la figura 43-2.

1. *Penicilinas (p. ej., penicilina G):* Éstas tienen una actividad máxima frente a organismos grampositivos, cocos gramnegativos y anaerobios que no producen betalactamasas. Sin em-

* Los autores agradecen al Dr. Henry F Chambers y al Dr. Daniel Deck por sus contribuciones a este capítulo en ediciones anteriores.

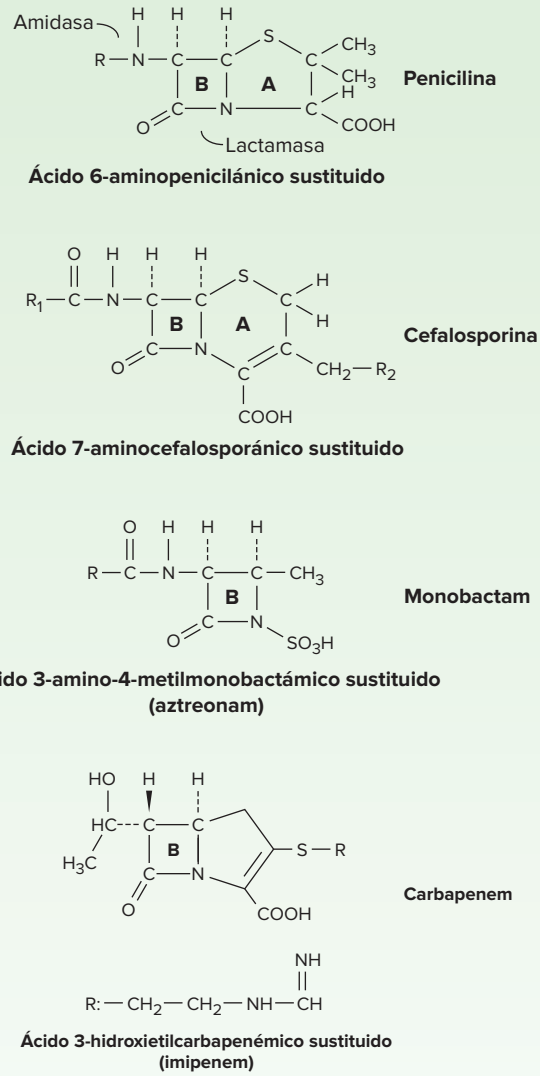


FIGURA 43-1 Estructuras principales de cuatro familias de antibióticos betalactámicos. El anillo marcado con B en cada estructura es el anillo de betalactama. Las penicilinas son susceptibles a la inactivación por amidasas y lactamasas en los puntos que se muestran. Tenga en cuenta que los carbapenems tienen una configuración estereoquímica diferente en el anillo de lactama que imparte resistencia a las betalactamasas más comunes. Los sustituyentes para las familias de penicilina y cefalosporina se muestran en las figuras 43-2 y 43-6, respectivamente.

bargo, tienen poca actividad contra los bacilos gramnegativos, y son susceptibles a la hidrólisis por las betalactamasas.

2. *Penicilinas antiestafilocócicas (p. ej., nafcilina)*: Estas penicilinas son resistentes a las betalactamasas estafilocócicas. Son activos contra los estafilococos y los estreptococos, pero no contra los enterococos, las bacterias anaeróbicas y los cocos y bacilos gramnegativos.

3. *Penicilinas de amplio espectro (aminopenicilinas y penicilinas antipseudomonas)*: Estos fármacos retienen el espectro antibacteriano de la penicilina y tienen actividad mejorada contra los bacilos gramnegativos. Al igual que la penicilina,

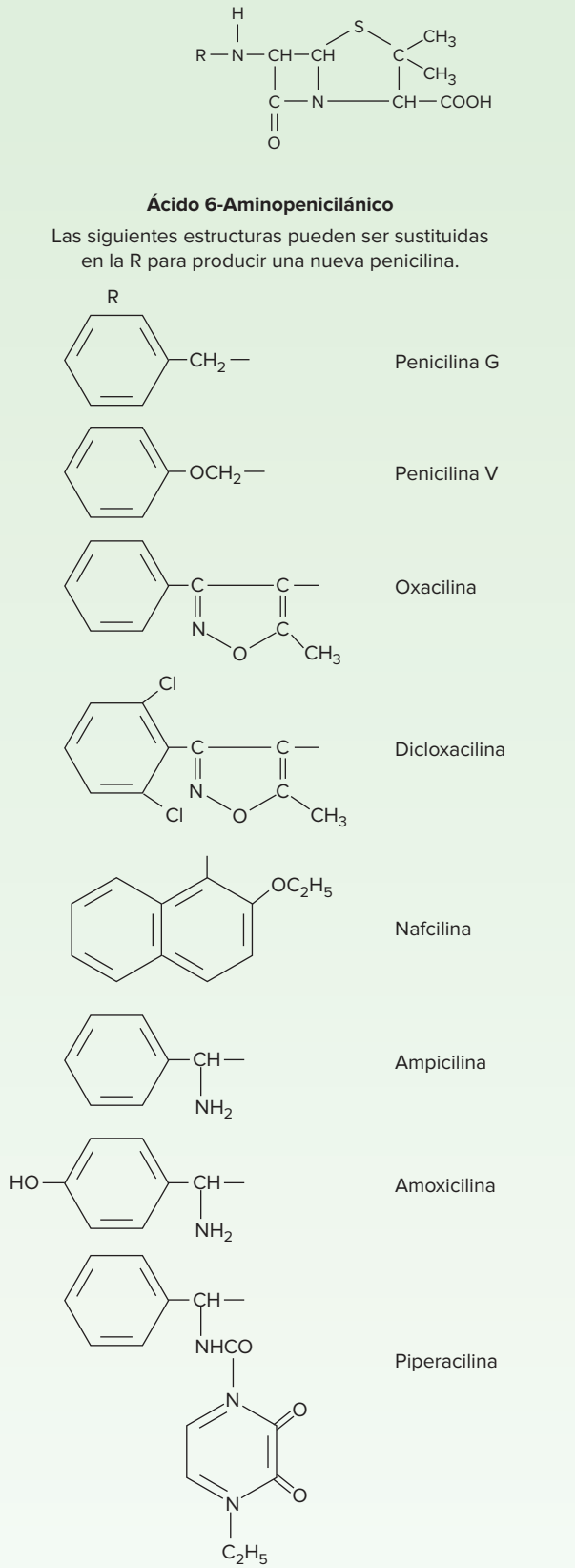


FIGURA 43-2 Cadenas laterales de algunas penicilinas (grupos R).

sin embargo, son relativamente susceptibles a la hidrólisis por las betalactamasas.

B. Unidades y formulaciones de penicilina

La actividad de la penicilina G se definió originalmente en unidades. La penicilina G sódica cristalina contiene aproximadamente 1 600 unidades por mg (1 unidad = 0.6 mcg, 1 millón de unidades de penicilina = 0.6 g). Las penicilinas semisintéticas se recetan por peso en lugar de por unidades. La **concentración inhibitoria mínima** (**MIC**, *minimum inhibitory concentration*) de cualquier penicilina (u otro antimicrobiano) generalmente se administra en mcg/mL. La mayoría de las penicilinas están formuladas como la sal de sodio o potasio del ácido libre. La penicilina G de potasio contiene aproximadamente 1.7 mEq de K^+ por millón de unidades de penicilina (2.8 mEq/g). La nafcilina contiene Na^+, 2.8 mEq/g. Las sales de procaína y las sales de benzatina de la penicilina G proporcionan formas de depósito para inyección intramuscular. En forma cristalina seca, las sales de penicilina son estables durante años a 4 °C. Las soluciones pierden su actividad rápidamente (p. ej., dentro de las 24 horas a 20 °C) y deben prepararse frescas para la administración.

Mecanismo de acción

Las penicilinas, como todos los antibióticos betalactámicos, inhiben el crecimiento bacteriano al interferir con la **reacción de transpeptidación** de la síntesis de la pared celular bacteriana. La pared celular es una capa externa rígida que rodea completamente la membrana citoplásmica (figura 43-3), mantiene la integridad celular y previene la lisis celular de la presión osmótica alta. La pared celular está compuesta por un complejo polímero con enlace cruzado de polisacáridos y péptidos conocido como peptidoglucano. El polisacárido contiene aminoazúcares alternantes, *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico (figura 43-4). Un péptido de cinco aminoácidos está relacionado con el azúcar ácido *N*-acetilmurámico. Este péptido termina en D-alanil-D-alanina. La proteína de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*, una enzima) elimina la alanina terminal en el proceso de formar un enlace cruzado con un péptido cercano. Los enlaces cruzados le dan a la pared celular su rigidez. Los antibióticos betalactámicos, análogos estructurales del sustrato de D-Ala-D-Ala natural, se unen covalentemente al sitio activo de las PBP. Esta unión inhibe la reacción de transpeptidación (figura 43-5) y detiene la síntesis de peptidoglucano, y la célula muere. El mecanismo exacto de muerte celular no se entiende completamente, pero las autolisinas están implicadas además en la alteración del enlace cruzado de la pared celular. Los antibióticos betalactámicos destruyen las células bacterianas sólo cuando están creciendo activamente y sintetizan la pared celular.

Resistencia

La resistencia a las penicilinas y otros betalactámicos se debe a uno de los cuatro mecanismos generales: 1) inactivación de antibiótico por betalactamasa, 2) modificación de PBP blanco, 3) penetración alterada del fármaco a PBP blanco y 4) flujo de salida de antibióti-

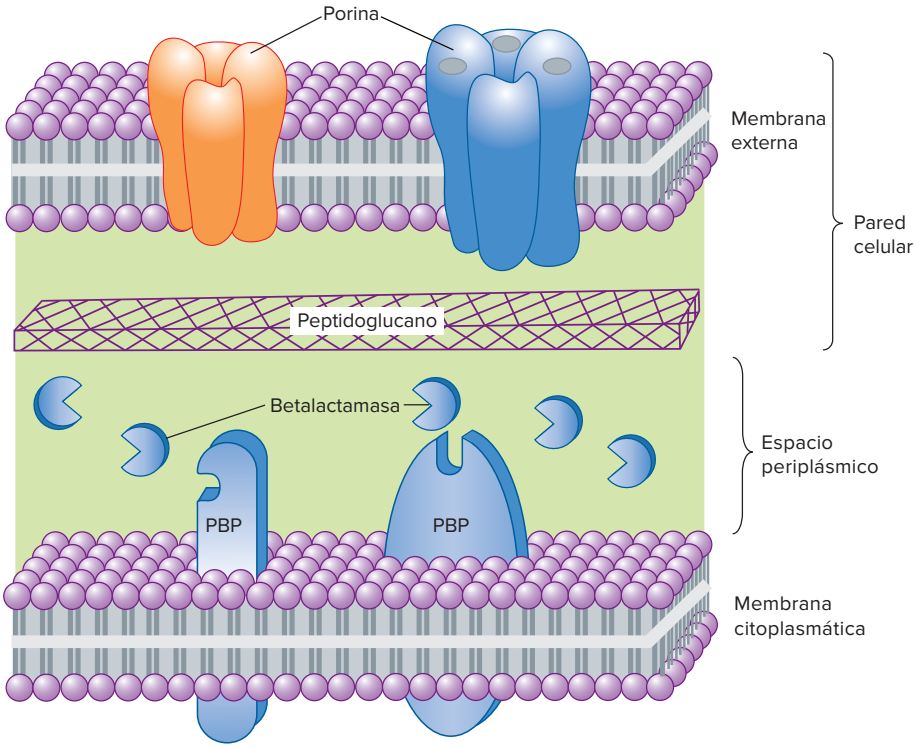


FIGURA 43-3 Un diagrama muy simplificado de la envoltura celular de una bacteria gramnegativa. La membrana externa, una bicapa lipídica, está presente en organismos gramnegativos pero no en los grampositivos. Es penetrado por porinas, proteínas que forman canales que proporcionan acceso hidrofílico a la membrana citoplásmica. La capa de peptidoglucano es exclusiva de las bacterias y es mucho más espesa en los organismos grampositivos que en los gramnegativos. Juntos, la membrana externa y la capa de peptidoglucano, constituyen la pared celular. Las proteínas de unión a penicilina (PBP) son proteínas de membrana que se enlazan de forma cruzada con el peptidoglucano. Las betalactamasas, si están presentes, residen en el espacio periplásmico o en la superficie externa de la membrana citoplasmática, donde pueden destruir los antibióticos betalactámicos que penetran en la membrana externa.

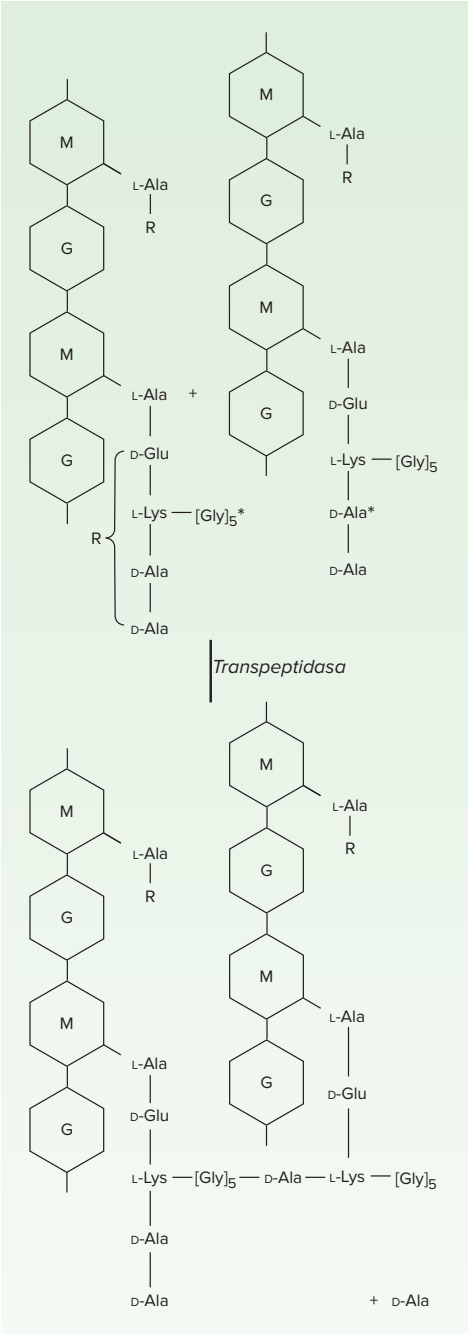


FIGURA 43-4 La reacción de transpeptidación en *Staphylococcus aureus* que es inhibida por antibióticos betalactámicos. La pared celular de las bacterias grampositivas está constituida por largas cadenas de polímeros de peptidoglucanos que consisten en las aminohexasas alternativas *N*-acetilglucosamina (G, *N-acetilglucosamine*) y ácido *N*-acetilmurámico (M, *N-acetilmuramic*) con cadenas laterales pentapéptidas unidas (*en S. aureus*) por puentes de pentaglicina. La composición exacta de las cadenas laterales varía entre las especies. El diagrama ilustra pequeños segmentos de dos de tales cadenas poliméricas y sus cadenas laterales de aminoácidos. Estos polímeros lineales deben ser reticulados por transpeptidación de las cadenas laterales en los puntos indicados por el asterisco para lograr la fuerza necesaria para la viabilidad celular.

cos. La producción de betalactamasa es el mecanismo más común de resistencia. Cientos de diferentes betalactamasas han sido identificadas. Algunas, como la producida por *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*, son relativamente angostas en la especificidad del sustrato, prefiriendo las penicilinas a las cefalosporinas. Otras betalactamasas, por ejemplo, AmpC betalactamasa producida por *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* sp. y betalactamasas de espectro extendido (ESBL, *extended-spectrum β-lactamases*) en Enterobacteriaceae, hidrolizan las cefalosporinas y las penicilinas. Los carbapenémicos son altamente resistentes a la hidrólisis por las penicilinasas y cefalosporinasas, pero son hidrolizados por metalobetalactamasas y carbapenemasas.

Las PBP blanco alteradas son la base de la resistencia a la meticilina en los estafilococos y de la resistencia a la penicilina en los neumococos y los enterococos más resistentes. Estos organismos resistentes producen PBP que tienen baja afinidad para unirse a los antibióticos betalactámicos, y no se inhiben excepto a concentraciones de fármaco altas, a menudo clínicamente inalcanzables.

La resistencia debido a la penetración alterada del antibiótico ocurre sólo en las especies gramnegativas debido a la membrana externa impermeable de su pared celular, que está ausente en bacterias grampositivas. Los antibióticos betalactámicos cruzan la membrana externa y entran en organismos gramnegativos a través de canales de proteínas de la membrana externa llamados porinas. La ausencia del canal adecuado o la baja regulación de su producción pueden dificultar en gran medida la entrada de medicamentos en la célula. La penetración deficiente por sí sola no suele ser suficiente para conferir resistencia porque, con el tiempo, llega suficiente antibiótico a la célula para inhibir el crecimiento. Sin embargo, esta barrera puede volverse importante en presencia de una betalactamasa, incluso una relativamente ineficiente, siempre que pueda hidrolizar el fármaco más rápido de lo que ingresa en la célula. Los organismos gramnegativos también pueden producir una bomba de eflujo, que consiste en componentes proteicos periplásmicos y citoplasmáticos que transportan eficazmente algunos antibióticos betalactámicos desde el periplasma a través de la membrana externa de la pared celular.

Farmacocinética

La absorción del fármaco administrado por vía oral difiere en gran medida para las penicilinas individuales, dependiendo en parte de su estabilidad ácida y unión a proteínas. La absorción gastrointestinal de la nafcilina es errática, por lo que no es adecuada para la administración oral. La dicloxacilina, ampicilina y amoxicilina son estables en ácido y relativamente bien absorbidas, produciendo concentraciones séricas en el rango de 4-8 mcg/mL después de una dosis oral de 500 mg. La absorción de la mayoría de las penicilinas orales (la amoxicilina es una excepción) se altera por los alimentos, y los medicamentos deben administrarse al menos 1-2 horas antes o después de una comida.

La administración intravenosa de penicilina G es preferible a la vía intramuscular debido a la irritación y el dolor local por la inyección de grandes dosis intramuscular. Las concentraciones séricas 30 minutos después de una inyección intravenosa de 1 g de penicilina G (equivalente a aproximadamente 1.6 millones de unidades) son 20-50 mcg/mL. Sólo una fracción del fármaco total en suero está presente como fármaco libre, cuya concentración está determinada por la unión a proteínas. Las penicilinas altamente unidas a proteínas (p. ej., nafcilina) generalmente alcanzan concentraciones más bajas de fármaco libre en el suero que las penicilinas menos unidas a proteínas (p. ej., penicilina G o ampicilina). Las penicili-

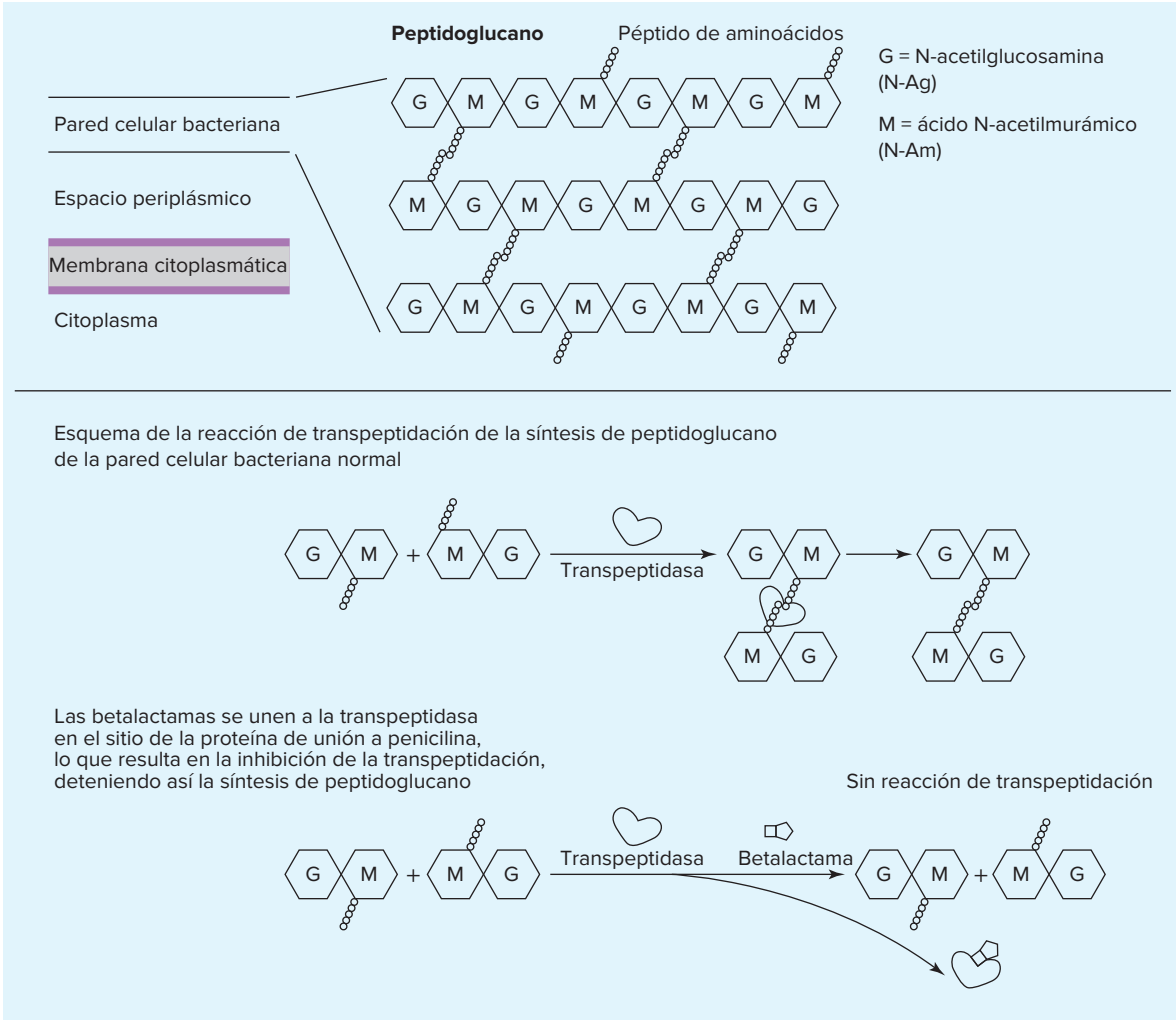

Peptidoglucano
Péptido de aminoácidos
G = N-acetilglucosamina (N-Ag)
M = ácido N-acetilmurámico (N-Am)
Pared celular bacteriana
Espacio periplásmico
Membrana citoplasmática
Citoplasma
Esquema de la reacción de transpeptidación de la síntesis de peptidoglucano de la pared celular bacteriana normal
Transpeptidasa
Las betalactamas se unen a la transpeptidasa en el sitio de la proteína de unión a penicilina, lo que resulta en la inhibición de la transpeptidación, deteniendo así la síntesis de peptidoglucano
Sin reacción de transpeptidación
Transpeptidasa
Betalactama

FIGURA 43-5 Esquema de una pared celular bacteriana y síntesis normal de peptidoglucano de la pared celular mediante la transpeptidación; ácido M: *N*-acetilmurámico; Glc (*glucose*): glucosa; NAcGlc o G: *N*-acetilglucosamina. Los betalactámicos funcionan al unirse a la transpeptidasa en el sitio de la proteína de unión a la penicilina, dando como resultado la inhibición de la transpeptidación, deteniendo así la síntesis de peptidoglucano.

nas se distribuyen ampliamente en los fluidos corporales y en los tejidos con algunas excepciones. Son moléculas polares, por lo que las concentraciones intracelulares son muy inferiores a las que se encuentran en los fluidos extracelulares.

Las penicilinas benzatínicas y procaínicas están formuladas para retrasar la absorción, lo que da como resultado concentraciones prolongadas en la sangre y los tejidos. Una sola inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades de penicilina benzatínica mantiene los niveles séricos por encima de 0.02 mcg/mL durante 10 días, suficiente para tratar las infecciones por estreptococos betahemolíticos. Después de 3 semanas, los niveles aún superan los 0.003 mcg/mL, lo cual es suficiente para prevenir la mayoría de las infecciones estreptocócicas betahemolíticas. Una dosis de 600 000 unidades de penicilina procaína produce concentraciones máximas de 1-2 mcg/mL y concentraciones clínicamente útiles durante 12-24 horas después de una única inyección intramuscular.

Las concentraciones de penicilina en la mayoría de los tejidos son iguales a las del suero. La penicilina también se excreta en el esputo y la leche materna a niveles de 3-15% de las del suero. La penetración en el ojo, la próstata y el sistema nervioso central es pobre. Sin embargo, con la inflamación activa de las meninges, como en la meningitis bacteriana, se pueden lograr concentraciones de penicilina de 1-5 mcg/mL con una dosis parenteral diaria de 18-24 millones de unidades. Estas concentraciones son suficientes para matar las cepas susceptibles de neumococos y meningococos.

La penicilina se excreta de manera rápida por los riñones; pequeñas cantidades son excretadas por otras vías. La secreción tubular representa aproximadamente 90% de la excreción renal, y la filtración glomerular representa el resto. La semivida normal de la penicilina G es de aproximadamente 30 minutos, pero, en la insuficiencia renal, puede ser de hasta 10 horas. La ampicilina y las penicilinas de amplio espectro se secretan más lentamente que la penicilina G y tienen semividas de 1 hora. Para las penicilinas que se eliminan por el riñón, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la función renal, administrándose alrededor de un cuarto y un tercio de la dosis normal si la eliminación de creatinina es de 10 mL/min o menos (cuadro 43-1).

La nafcilina se elimina principalmente por excreción biliar. La oxacilina, la dicloxacilina y la cloxacilina se eliminan tanto por la excreción renal como biliar, y no se requiere un ajuste de dosis pa-

CUADRO 43-1 Pautas para la dosificación de algunas penicilinas de uso común

Antibiótico (vía de administración)	Dosis para adultos	Dosis pediátrica[1]	Dosis neonatal[2]	Dosis ajustada como un porcentaje de la dosis normal para la insuficiencia renal basada en la eliminación de creatinina (Cl_{cr})	
				Clcr aprox 50 mL/min	Clcr aprox 10 mL/min
Penicilinas					
Penicilina G (IV)	1-4 × 10^6 unidades q4-6h	25 000-400 000 unidades/kg/d en 4-6 dosis	75 000-150 000 unidades/kg/d en 2 o 3 dosis	50-75%	25%
Penicilina V (PO)	0.25-0.5 g qid	25-75 mg/kg/d en 4 dosis		Ninguna	Ninguna
Penicilinas antiestafilocócicas					
Cloxacilina, dicloxacilina (PO)	0.25-0.5 g qid	15-25 mg/kg/d en 4 dosis		100%	100%
Nafcilina (IV)	1-2 g q4-6h	100-200 mg/kg/d en 4-6 dosis	50-75 mg/kg/d en 2 o 3 dosis	100%	100%
Oxacilina (IV)	1-2 g q4-6h	50-100 mg/kg/d en 4-6 dosis	50-75 mg/kg/d en 2 o 3 dosis	100%	100%
Penicilinas de amplio espectro					
Amoxicilina (PO)	0.25-0.5 g tid	20-40 mg/kg/d en 3 dosis		66%	33%
Amoxicilina/clavulanato de potasio (PO)	500/125 mg tid-875/125 mg dos veces	20-40 mg/kg/d en 3 dosis		66%	33%
Piperacilina/tazobactam (IV)	3.375-4.5 g q4-6h	300 mg/kg/d en 4-6 dosis[3]	150 mg/kg/d en 2 dosis[3]	50-75%	25-33%

[1] La dosis total no debe exceder la dosis para adultos.

[2] La dosis que se muestra es durante la primera semana de vida. La dosis diaria se debe aumentar en aproximadamente 33-50% después de la primera semana de vida. El rango de dosificación más bajo debe usarse para neonatos que pesen menos de 2 kg. Después del primer mes de vida, se pueden usar dosis pediátricas.

[3] La dosis se basa en el componente de piperacilina.

ra estos medicamentos en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la eliminación de las penicilinas es menos eficiente en el recién nacido, las dosis ajustadas sólo por peso dan como resultado concentraciones sistémicas más altas durante periodos más largos que en el adulto.

Usos clínicos

A excepción de la amoxicilina, las penicilinas orales deben administrarse 1-2 horas antes o después de una comida; no deben administrarse con alimentos para minimizar la unión a las proteínas de los alimentos y la inactivación ácida. La amoxicilina puede administrarse independientemente de las comidas. Los niveles sanguíneos de todas las penicilinas pueden aumentarse mediante la administración simultánea de probenecid, 0.5 g (10 mg/kg en niños) cada 6 horas por vía oral, lo que afecta la secreción tubular renal de ácidos débiles como los compuestos betalactámicos. Las penicilinas, como todos los antibióticos antibacterianos, nunca deben usarse para infecciones virales y deben prescribirse sólo cuando existe una sospecha razonable de, o una infección documentada con, organismos susceptibles.

A. Penicilina

La penicilina G es un fármaco de elección para las infecciones causadas por estreptococos, meningococos, algunos enterococos, neumococos susceptibles a la penicilina, estafilococos que no producen betalactamasas, *Treponema pallidum* y algunas otras espiroquetas, algunas especies de *Clostridium*, *Actinomyces* y algunos otros bacilos grampositivos y organismos gramnegativos anaerobios no productores de betalactamasa. Dependiendo del organismo, el sitio y la gravedad de la infección, las dosis efectivas oscilan entre 4 y 24 millones de unidades por día administradas por vía intravenosa en cuatro a seis dosis divididas. Las dosis altas de penicilina G también se pueden administrar como infusión intravenosa continua.

La penicilina V, la forma oral de la penicilina, está indicada sólo en infecciones menores debido a su biodisponibilidad relativamente baja, la necesidad de dosificación cuatro veces al día y su estrecho espectro antibacteriano. La amoxicilina (véase más abajo) a menudo se usa en su lugar.

La penicilina benzatínica y la penicilina G procaínica para la inyección intramuscular producen niveles bajos pero prolongados del fármaco. Una sola inyección intramuscular de penicilina benzatínica, 1.2 millones de unidades, es un tratamiento eficaz para la faringitis estreptocócica betahemolítica. Dada por vía intramuscular una vez cada 3-4 semanas, previene la reinfección. La penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades por vía intramuscular una vez por semana durante 1-3 semanas, es efectiva en el tratamiento de la sífilis. La penicilina procaína G fue una vez un tratamiento de uso común para la neumonía neumocócica y la gonorrea; sin embargo, rara vez se usa ahora porque muchas cepas gonocócicas son resistentes a la penicilina, y muchos neumococos requieren dosis más altas de penicilina G o el uso de betalactámicos más potentes.

B. Penicilinas resistentes a la betalactamasa estafilocócica (meticilina, nafcilina e isoxazolil penicilinas)

Estas penicilinas semisintéticas están indicadas para las infecciones causadas por estafilococos productores de betalactamasa, aunque las cepas de estreptococos y neumococos susceptibles a la penicilina también son susceptibles a estos agentes. La *Listeria monocytogenes*, enterococos y cepas de estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes. En los últimos años, el uso empírico de estos fármacos ha disminuido sustancialmente debido a las crecientes tasas de resistencia a la meticilina en los estafilococos. Sin embargo, para las infecciones causadas por cepas de estafilococos susceptibles a la meticilina y resistentes a la penicilina, se consideran fármacos de elección.

Una isoxazolil penicilina como dicloxacilina, 0.25-0.5 g por vía oral cada 4-6 horas (15-25 mg/kg/d para niños), es adecuada para el tratamiento de infecciones estafilocócicas localizadas de leves a moderadas. Estos medicamentos son relativamente estables en ácido y tienen una biodisponibilidad razonable. Sin embargo, los alimentos interfieren con la absorción y los medicamentos deben administrarse 1 hora antes o después de las comidas.

La meticilina, la primera penicilina antiestafilocócica que se desarrolló, ya no se usa clínicamente debido a las altas tasas de efectos adversos. La oxacilina y la nafcilina, 8-12 g/d, administrados por infusión intravenosa intermitente de 1-2 g cada 4-6 horas (50-200 mg/kg/d para niños), se consideran medicamentos de elección para infecciones estafilocócicas graves como la endocarditis.

C. Penicilinas de amplio espectro (aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas)

Estos fármacos tienen una actividad mayor que la penicilina frente a las bacterias gramnegativas debido a su capacidad mejorada para penetrar en la membrana externa gramnegativa. Al igual que la penicilina G, muchas betalactamasas los inactivan.

Las aminopenicilinas, la ampicilina y la amoxicilina tienen espectros de actividad muy similares, pero la amoxicilina se absorbe mejor por vía oral. La amoxicilina, 250-500 mg tres veces al día, es equivalente a la misma cantidad de ampicilina administrada cuatro veces al día. La amoxicilina se administra por vía oral para tratar la sinusitis bacteriana, la otitis y las infecciones del tracto respiratorio inferior. La ampicilina y la amoxicilina son los antibióticos betalactámicos orales más activos contra los neumococos con MIC elevadas a la penicilina y son los antibióticos betalactámicos preferidos para tratar las infecciones que se sospecha son causadas por estas cepas. La ampicilina (pero no la amoxicilina) es efectiva para la shigelosis. La ampicilina, en dosis de 4-12 g/d por vía intravenosa, es útil para tratar infecciones graves causadas por organismos susceptibles, incluidos anaerobios, enterococos, *L. monocytogenes* y cepas betalactamasas negativas de cocos gramnegativos y bacilos como *E. coli,* y *Salmonella* sp. Las cepas de *H. influenzae* que no producen betalactamasa son generalmente susceptibles, pero están surgiendo cepas que son resistentes debido a las PBP alteradas. Debido a la producción de betalactamasas por bacilos gramnegativos, la ampicilina ya no puede utilizarse para el tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario y la fiebre tifoidea. La ampicilina no es activa contra *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa, Citrobacter* sp., *Serratia marcescens*, especies de *Proteus* indol positivas y otros aerobios gramnegativos que se encuentran comúnmente en las infecciones adquiridas en el hospital. Estos organismos producen intrínsecamente betalactamasas que inactivan la ampicilina.

Las carboxilpenicilinas, carbenicilina y ticarcilina, se desarrollaron para ampliar el espectro de las penicilinas frente a patógenos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa;* sin embargo, ninguno de los agentes está disponible en Estados Unidos. La ureidopenicilina piperacilina también es activa contra muchos bacilos gramnegativos, como *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa*. La piperacilina está disponible sólo como una coformulación con el tazobactam inhibidor de la betalactamasa. Debido a la propensión de *P. aeruginosa* a desarrollar resistencia durante la terapia, un betalactámico antipseudomonal a veces se usa en combinación con un aminoglucósido o fluoroquinolona, particularmente en infecciones fuera del tracto urinario, a pesar de la falta de datos que apoyen la terapia combinada sobre la terapia con un solo fármaco.

La ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y también, históricamente, la ticarcilina, están disponibles en combinación con uno de varios inhibidores de la betalactamasa: **ácido clavulánico**, **sulbactam** o **tazobactam**. La adición de un inhibidor de betalactamasa extiende la actividad de estas penicilinas para incluir cepas productoras de betalactamasa de *S. aureus*, así como también algunas bacterias gramnegativas productoras de betalactamasa (véase "Inhibidores de betalactamasa").

Reacciones adversas

Las penicilinas por lo general son bien toleradas y, desafortunadamente, esto puede alentar su uso inadecuado. La mayoría de los efectos adversos graves se deben a la hipersensibilidad. Los determinantes antigénicos son productos de degradación de las penicilinas, particularmente el ácido peniciloico y productos de hidrólisis alcalina unidos a proteínas del hospedador. Un historial de una reacción de penicilina no es confiable. Alrededor de 5-8% de las personas afirman tener ese historial, pero sólo un pequeño número de ellos tendrá una reacción grave cuando se les administre penicilina. Menos de 1% de las personas que anteriormente recibieron penicilina sin incidentes tendrán una reacción alérgica cuando se les administre penicilina. Sin embargo, debido al potencial de anafilaxia, la penicilina debe administrarse con precaución o debe administrarse un medicamento sustitutivo si la persona tiene antecedentes de alergia grave a este fármaco. La prueba de la piel con penicilina también se puede usar para evaluar la hipersensibilidad de tipo I. Si la prueba cutánea es negativa, la mayoría de los pacientes puede recibir penicilina de forma segura.

Las reacciones alérgicas incluyen choque anafiláctico (muy raro: 0.05% de los receptores); reacciones del tipo de la enfermedad del suero (ahora raro: urticaria, fiebre, hinchazón de las articulaciones, angioedema, prurito y compromiso respiratorio que ocurre 7-12 días después de la exposición), y una variedad de erupciones en la piel. También pueden ocurrir lesiones orales, fiebre, nefritis intersticial (una reacción autoinmune a un complejo de penicilina y proteína), eosinofilia, anemia hemolítica y otras alteraciones hematológicas, y vasculitis. La mayoría de los pacientes alérgicos a las penicilinas se pueden tratar con medicamentos alternativos. Sin embargo, si es necesario (p. ej., tratamiento de endocarditis enterocócica o neurosífilis en un paciente con alergia grave a la penicilina), la desensibilización se puede lograr con el aumento gradual de las dosis de penicilina.

En pacientes con insuficiencia renal, la penicilina en dosis altas puede causar convulsiones. La nafcilina se asocia con neutropenia y nefritis intersticial; la oxacilina puede causar hepatitis, y la meticilina comúnmente causa nefritis intersticial (y ya no se usa por este motivo). Las dosis grandes de penicilinas administradas por vía oral pueden provocar malestar gastrointestinal, especialmente náuseas,

vómitos y diarrea. La ampicilina se ha asociado con colitis pseudomembranosa. Las infecciones secundarias como la candidiasis vaginal pueden ocurrir. La ampicilina y la amoxicilina pueden asociarse con erupciones cutáneas cuando se prescriben en el contexto de enfermedades virales, particularmente durante la infección aguda por el virus de Epstein-Barr, pero la incidencia de erupción cutánea puede ser inferior a la informada originalmente. La piperacilina y el tazobactam, cuando se combina con vancomicina, se han asociado con una mayor incidencia de lesión renal aguda en comparación con agentes betalactámicos alternativos.

CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS

Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero son más estables a muchas betalactamasas bacterianas y, por tanto, tienen un espectro de actividad más amplio. Sin embargo, las cepas de *E. coli* y *Klebsiella* sp. que expresan betalactamasas de espectro extendido que pueden hidrolizar la mayoría de las cefalosporinas son una preocupación clínica creciente. Las cefalosporinas no son activas contra *L. monocytogenes*, y de las cefalosporinas disponibles, sólo la ceftarolina tiene alguna actividad contra los enterococos.

Química

El núcleo de las cefalosporinas, el ácido 7-aminocefalosporánico (figura 43-6), se parece mucho al ácido 6-aminopenicilánico (figura 43-1). La actividad antimicrobiana intrínseca de las cefalosporinas naturales es baja, pero la unión de varios grupos R_1 y R_2 ha producido cientos de compuestos potentes, muchos de ellos con baja toxicidad. Las cefalosporinas se han clasificado tradicionalmente en cuatro grandes grupos o generaciones, dependiendo sobre todo del espectro de actividad antimicrobiana. Varias cefalosporinas desarrolladas más recientemente no se ajustan a los grupos de clasificación tradicionales. Sus características únicas y espectros de actividad se detallan a continuación.

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de primera generación incluyen **cefazolina**, **cefadroxilo**, **cefalexina**, **cefalotina**, **cefapirina** y **cefradina**; la cefazolina y la cefalexina son las únicas disponibles en Estados Unidos. Estos medicamentos son muy activos contra los cocos grampositivos, como los estreptococos y los estafilococos. Las cefalosporinas tradicionales no son activas contra las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina; sin embargo, se han desarrollado nuevos compuestos que tienen actividad contra cepas resistentes a la meticilina (véase a continuación). *E. coli, K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis* a menudo son sensibles a las cefalosporinas de primera generación, pero la actividad contra *P. aeruginosa*, especies de *Proteus* indol positivas, *Enterobacter* sp., *S. marcescens, Citrobacter* sp., y *Acinetobacter* sp. es pobre. Los cocos anaeróbicos (p. ej., peptococos, peptostreptococos) suelen ser sensibles, pero *Bacteroides fragilis* no lo es.

Farmacocinética y dosificación

A. Oral

La cefalexina es el agente oral de primera generación ampliamente utilizado en Estados Unidos. Después de dosis orales de 500 mg, los niveles séricos máximos son 15-20 mcg/mL. La concentración urinaria suele ser muy alta, pero en la mayoría de los tejidos los niveles son variables y generalmente más bajos que en el suero. La

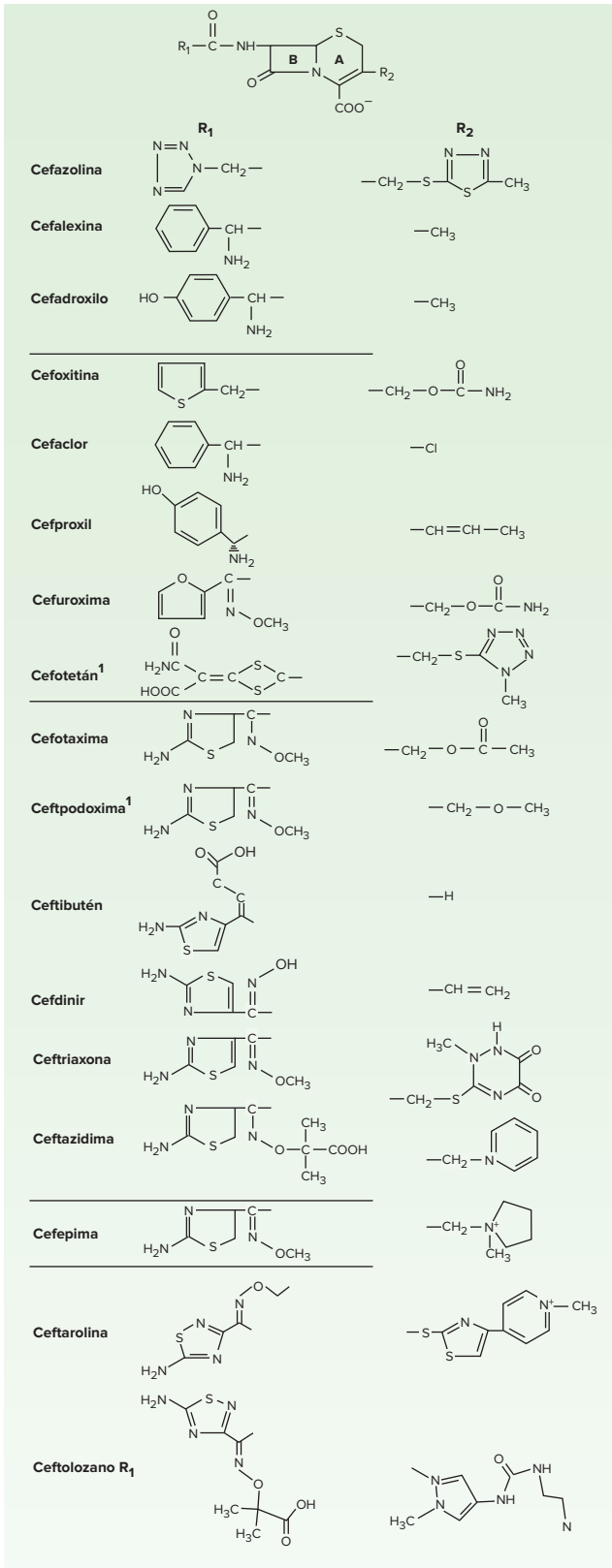


FIGURA 43-6 Estructuras de algunas cefalosporinas. Las estructuras R_1 y R_2 son sustituyentes en el núcleo ácido de 7-aminocefalosporánico representado en la parte superior. Otras estructuras (cefoxitina y abajo) son completas en sí mismas.
[1] Sustituyentes adicionales no mostrados.

CUADRO 43-2 Pautas para la dosificación de algunas cefalosporinas de uso común y otros antibióticos inhibidores de la pared celular

Antibiótico (vía de administración)	Dosis para adultos	Dosis pediátrica[1]	Dosis neonatal[2]	Dosis ajustada como un porcentaje de la dosis normal para insuficiencia renal basada en aclaramiento de creatinina (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} aproximadamente 50 mL/min	Cl_{cr} aproximadamente 10 mL/min
Cefalosporinas de primera generación					
Cefalexina (PO)	0.25-0.5 g qid	25-50 mg/kg/d en 4 dosis		50%	25%
Cefazolina (IV)	0.5-2 g q8h	25-100 mg/ kg/d en 3 o 4 dosis		50%	25%
Cefalosporinas de segunda generación					
Cefoxitina (IV)	1-2 g q6-8h	75-150 mg/kg/d en 3 o 4 dosis		50-75%	25%
Cefotetán (IV)	1-2 g q12h			50%	25%
Cefuroxima (IV)	0.75-1.5 g q8h	50-100 mg/kg/d en 3 o 4 dosis		66%	25-33%
Cefalosporinas de tercera y cuarta generación incluyendo ceftarolina fosamil					
Cefotaxima (IV)	1-2 g q6-12h	50-200 mg/kg/d en 4-6 dosis	100 mg/kg/d en 2 dosis	50%	25%
Ceftazidima (IV)	1-2 g q8-12h	75-150 mg/kg/d en 3 dosis	100-150 mg/kg/d en 2 o 3 dosis	50%	25%
Ceftriaxona (IV)	1-4 g q24h	50-100 mg/kg/d en 1 o 2 dosis	50 mg/kg/d qd	Ninguna	Ninguna
Cefepima (IV)	0.5-2 g q12h	75-120 mg/kg/d en 2 o 3 dosis divididas		50%	25%
Ceftarolina fosamil (IV)	600 mg q12h			50-66%	33%
Combinaciones de inhibidores de cefalosporina-betalactamasa					
Ceftazidima-avibactam (IV)	2.5 g q8h			25-50%	6.25-12.5%
Ceftolozano-tazobactam (IV)	1.5 g q8h			25-50%	No estudiado
Carbapenems					
Ertapenem (IM o IV)	1 g q24h			100%[3]	50%
Doripenem	500 mg q8h			50%	33%
Imipenem (IV)	0.25-0.5 g q6-8h			75%	50%
Meropenem (IV)	1 g q8h (2 g q8h para la meningitis)	60-120 mg/kg/d en 3 dosis (máximo de 2 g cada 8h)		66%	50%
Glucopéptidos					
Vancomicina (IV)	30-60 mg/kg/d en 2-3 dosis	40 mg/kg/d en 3 o 4 dosis	15 mg/kg de carga, luego 20 mg/kg/d en 2 dosis	40%	10%
Telavancina (IV)	10 mg/kg por día			75%	50%
Dalbavancina (IV)	1 000 mg al día 1, 500 mg al día 8 Alternativa: 1 500 mg × 1			Ninguno >30 mL/min	75%
Oritavancina (IV)	1 200 mg × 1			Ninguno >30 mL/min	No estudiado
Lipopéptidos (IV)					
Daptomicina	4-6 mg/kg IV al día			Ninguno >30 mL/min	50%

[1] La dosis total no debe exceder la dosis para adultos.
[2] La dosis que se muestra es durante la primera semana de vida. La dosis diaria se debe aumentar en aproximadamente 33-50% después de la primera semana de vida. El rango de dosificación más bajo debe usarse para neonatos que pesen menos de 2 kg. Después del primer mes de vida, se pueden usar dosis pediátricas.
[3] 50% de la dosis para Clcr <30 mL/min.

cefalexina se administra típicamente en dosis orales de 0.25-0.5 g cuatro veces al día (15-30 mg/kg/d). La excreción es sobre todo por filtración glomerular y secreción tubular en la orina. Los medicamentos que bloquean la secreción tubular, por ejemplo, el probenecid, pueden aumentar los niveles séricos de manera sustancial. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe reducirse (cuadro 43-2).

B. Parenteral

La **cefazolina** es la única cefalosporina parenteral de primera generación que aún se usa en general. Después de una infusión intravenosa de 1 g, el nivel máximo de cefazolina es de aproximadamente 185 mcg/mL. La dosis intravenosa habitual de cefazolina para adultos es de 0.5-2 g por vía intravenosa cada 8 horas. La cefazolina también se puede administrar por vía intramuscular. La excreción se realiza a través del riñón y deben realizarse ajustes de dosis para la función renal alterada.

Usos clínicos

Los medicamentos orales se pueden usar para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario y las infecciones por estafilococos o estreptococos, incluidas la celulitis o el absceso de tejidos blandos. Sin embargo, no se debe confiar en las cefalosporinas orales en las infecciones sistémicas graves.

La cefazolina penetra bien en la mayoría de los tejidos. Es un fármaco de elección para la profilaxis quirúrgica y para muchas infecciones estreptocócicas y estafilocócicas que requieren terapia intravenosa. Puede usarse para infecciones causadas por *E. coli o K. pneumoniae* cuando se ha documentado que el organismo es susceptible. La cefazolina no penetra el sistema nervioso central y no puede usarse para tratar la meningitis. Es mejor tolerada que las penicilinas antiestafilocócicas, y se ha demostrado que es eficaz para infecciones estafilocócicas graves, por ejemplo, bacteriemia. También se puede usar en pacientes con alergia leve a la penicilina que no sea hipersensibilidad inmediata.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los miembros de las cefalosporinas de segunda generación incluyen el **cefaclor**, el **cefamandol**, la **cefonicida**, la **cefuroxima**, el **cefprozil**, el **loracarbef** y la **ceforanida**, de los cuales el **cefaclor**, la **cefuroxima** y el **cefprozil** están disponibles en Estados Unidos y las cefamitinas estructuralmente relacionadas (**cefoxitina** y **cefotetán**), que tienen actividad contra anaerobios. Éste es un grupo heterogéneo con diferencias individuales en actividad, farmacocinética y toxicidad. En general, las cefalosporinas de segunda generación son relativamente activas contra organismos inhibidos por los fármacos de primera generación, pero, además, tienen una cobertura gramnegativa amplia. La *Klebsiella* sp. (incluidas las resistentes a las cefalosporinas de primera generación) suelen ser sensibles. La cefuroxima y el cefaclor son activos contra *H. influenzae* pero no contra *Serratia* o *B. fragilis*. Por el contrario, la cefoxitina y el cefotetán son activos contra *B. fragilis* y algunas cepas de *Serratia*, pero son menos activos contra *H. influenzae*. Al igual que con los agentes de primera generación, ningún miembro de este grupo es activo contra enterococos o *P. aeruginosa*. En comparación con otras cefalosporinas, la cefoxitina muestra una estabilidad mejorada en presencia de betalactamasas de espectro extendido producidas por *E. coli* y *Klebsiella* sp. Los datos clínicos son limitados, pero puede ofrecer una alternativa a los carbapenémicos en el tratamiento de ciertas infecciones debidas a estos organismos. Las cefalosporinas de segunda generación pueden exhibir actividad *in vitro* contra *Enterobacter* sp., pero los mutantes resistentes que expresan constitutivamente una betalactamasa cromosómica que hidroliza estos compuestos (y cefalosporinas de tercera generación) son fácilmente seleccionados, y no deben usarse para tratar las infecciones por *Enterobacter*.

Farmacocinética y dosificación

A. Oral

La cefuroxima axetil es la cefalosporina oral más comúnmente utilizada en Estados Unidos. La dosis habitual para adultos es de 250-500 mg por vía oral dos veces al día; los niños deben recibir 20-40 mg/kg/d hasta un máximo de 1 g/d. Estos fármacos no son predecíblemente activos contra los neumococos no susceptibles a la penicilina.

B. Parenteral

Después de una infusión intravenosa de 1 g, los niveles séricos son de 75-125 mcg/mL para la mayoría de las cefalosporinas de segunda generación. La administración intramuscular es dolorosa y debe evitarse. Las dosis y los intervalos de dosificación varían según el agente específico (cuadro 43-2). Existen diferencias en la semivida, la unión a proteínas y el intervalo entre dosis. Todos se eliminan por vía renal y requieren un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Usos clínicos

Las cefalosporinas orales de segunda generación son activas contra *H. influenzae* o *Moraxella catarrhalis* productoras de betalactamasa y se han usado principalmente para tratar la sinusitis, la otitis y las infecciones del tracto respiratorio inferior. Debido a su actividad contra los anaerobios (incluidas muchas cepas de *B. fragilis*), la cefoxitina y el cefotetán pueden usarse para tratar infecciones anaeróbicas mixtas, como peritonitis, diverticulitis y enfermedad inflamatoria pélvica. La cefuroxima a veces se usa para tratar la neumonía adquirida en la comunidad porque es activo contra *H. influenzae* productor de betalactamasa y también contra muchos neumococos. Aunque la cefuroxima cruza la barrera hematoencefálica, es menos efectiva en el tratamiento de la meningitis que la ceftriaxona o la cefotaxima y no debe utilizarse.

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Los agentes de tercera generación incluyen **cefoperazona**, **cefotaxima**, **ceftazidima**, **ceftizoxima**, **ceftriaxona**, **cefixima**, **cefpodoxima proxetilo**, **cefdinir**, **cefditoren pivoxilo**, **ceftibutén** y **moxalactama**. La **cefoperazona**, la **ceftizoxima** y la **moxalactama** ya no están comercialmente disponibles en Estados Unidos.

Actividad antimicrobiana

En comparación con los agentes de segunda generación, estos medicamentos han expandido la cobertura gramnegativa, y algunos son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica. Los medicamentos de tercera generación pueden ser activos contra *Citrobacter, S. marcescens* y *Providencia*. También son efectivos contra las cepas productoras de betalactamasa de *Haemophilus* y *Neisseria*. La ceftazidima es el único agente con actividad útil contra *P. aeruginosa*. Al igual que los medicamentos de segunda generación, las cefalosporinas de tercera generación se hidrolizan mediante AmpC/betalactamasa producida constitutivamente, y no son activos de forma

fiable contra las especies de *Enterobacter. Serratia, Providencia, Acinetobacter* y *Citrobacter* también producen una cefalosporinasa codificada cromosómicamente que, cuando se expresa, puede conferir resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. La cefixima, el cefdinir, el ceftibutén y la cefpodoxima proxetilo son agentes orales que poseen actividad similar, excepto que la cefixima y el ceftibutén son mucho menos activos contra los neumococos y tienen poca actividad contra *S. aureus*.

Farmacocinética y dosificación

La infusión intravenosa de 1 g de una cefalosporina parenteral produce niveles séricos de 60-140 mcg/mL. Las cefalosporinas de tercera generación penetran bien los fluidos corporales y los tejidos, y las cefalosporinas intravenosas alcanzan niveles en el líquido cefalorraquídeo suficientes para inhibir la mayoría de los patógenos susceptibles.

Las semividas de estos fármacos y los intervalos de dosificación necesarios varían mucho: la ceftriaxona (semivida de 7-8 horas) se puede inyectar una vez cada 24 horas a una dosis de 15-50 mg/kg/d. Una sola dosis diaria de 1 g es suficiente para la mayoría de las infecciones graves, con 2 g cada 12 horas recomendadas para el tratamiento de la meningitis y 2 g cada 24 horas recomendadas para la endocarditis. Los medicamentos restantes en el grupo (semivida de 1-1.7 horas) se pueden infundir cada 6-8 horas en dosis entre 2 y 12 g/d, dependiendo de la gravedad de la infección. La cefixima se puede administrar por vía oral (200 mg dos veces al día o 400 mg una vez al día) para las infecciones del tracto urinario. Debido a la resistencia creciente, la cefixima ya no se recomienda para el tratamiento de la uretritis y cervicitis gonocócicas no complicadas. La ceftriaxona intramuscular en combinación con azitromicina es el régimen de elección para tratar la mayoría de las infecciones gonocócicas. La dosis de adultos para cefpodoxima proxetilo o cefditorén pivoxilo es de 200 a 400 mg dos veces al día; para ceftibutén, 400 mg una vez al día; y para cefdinir, 300 mg/12 h. La excreción de ceftriaxona se produce principalmente a través del tracto biliar, y no se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal. Las otras cefalosporinas de tercera generación se excretan por el riñón y, por tanto, requieren un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Usos clínicos

Las cefalosporinas de tercera generación se usan para tratar una amplia variedad de infecciones graves causadas por organismos que son resistentes a la mayoría de los otros fármacos. Las cepas que expresan betalactamasas de espectro extendido, sin embargo, no son susceptibles. Deben evitarse las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las infecciones por *Enterobacter*, incluso si el aislado clínico parece ser susceptible *in vitro*, debido a la aparición de resistencia. La ceftriaxona y la cefotaxima están aprobadas para el tratamiento de la meningitis, incluida la meningitis causada por neumococos, meningococos, *H. influenzae* y bacilos gramnegativos entéricos susceptibles, pero no por *L. monocytogenes*. La ceftriaxona y la cefotaxima son las cefalosporinas más activas contra las cepas de neumococos no susceptibles a la penicilina y se recomiendan para la terapia empírica de las infecciones graves que pueden ser causadas por estas cepas. La meningitis causada por cepas de neumococos con MIC de penicilina >1 mcg/mL puede no responder incluso a estos agentes, y se recomienda la adición de vancomicina. Otras posibles indicaciones incluyen el tratamiento empírico de la sepsis tanto en el paciente inmunocompetente como en el inmunocomprometido y el tratamiento de infecciones para las cuales una cefalosporina es el fármaco menos tóxico disponible.

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

La cefepima es la única cefalosporina de cuarta generación disponible. Es más resistente a la hidrólisis por las betalactamasas cromosómicas (p. ej., las producidas por *Enterobacter*). Sin embargo, al igual que los compuestos de tercera generación, es hidrolizado por las betalactamasas de espectro extendido. La cefepima tiene una buena actividad contra *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae, *S. aureus* sensible a la meticilina y *S. pneumoniae*. Es muy activa contra *Haemophilus* y *Neisseria* sp. Penetra bien en el fluido cerebroespinal. Es eliminada por los riñones y tiene una semivida de 2 horas, y sus propiedades farmacocinéticas son muy similares a las de la ceftazidima. A diferencia de la ceftazidima, sin embargo, la cefepima tiene una buena actividad contra la mayoría de las cepas de estreptococos no susceptibles a la penicilina, y es útil en el tratamiento de las infecciones por *Enterobacter*. La dosis estándar para cefepima es de 1-2 g infundidos cada 12 horas; sin embargo, cuando se tratan infecciones más complicadas debido a *P. aeruginosa* o en el entorno de inmunocompromiso, las dosis se aumentan típicamente a 2 g cada 8 horas. Debido a su actividad de amplio espectro, la cefepima se usa comúnmente de forma empírica en pacientes que presentan neutropenia febril, en combinación con otros agentes.

Cefalosporinas activas contra estafilococos resistentes a la meticilina

Los antibióticos betalactámicos con actividad contra los estafilococos resistentes a la meticilina se encuentran actualmente en desarrollo. La **ceftarolina fosamil**, el profármaco del metabolito activo ceftarolina, es el primer fármaco de este tipo aprobado para uso clínico en Estados Unidos. La ceftarolina ha aumentado la unión a la proteína de unión a la penicilina 2a, que media la resistencia a la meticilina en los estafilococos, dando como resultado la actividad bactericida contra estas cepas. Tiene cierta actividad *in vitro* contra los enterococos y un amplio espectro gramnegativo similar a la ceftriaxona. No es activo contra AmpC u organismos productores de betalactamasa de espectro extendido. Actualmente la ceftarolina está aprobada para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos y neumonía adquirida en la comunidad a una dosis de 600 mg infundida cada 12 horas. Se ha utilizado de manera no indicada para tratar infecciones complicadas como bacteriemia, endocarditis y osteomielitis, a veces en combinación con otros agentes y, a menudo, a una dosis mayor de 600 mg cada 8 horas. La semivida normal es de aproximadamente 2.7 horas. La ceftarolina se excreta principalmente por vía renal y requiere ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Cefalosporinas combinadas con inhibidores de la betalactamasa

Se han desarrollado nuevas combinaciones de cefalosporina con inhibidores de betalactamasa para combatir las infecciones gramnegativas resistentes; consulte la sección siguiente para obtener más información sobre los inhibidores de la betalactamasa. La ceftolozano-tazobactam y la ceftazidima-avibactam fueron aprobadas por la FDA para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario. Ambos agentes tienen una potente actividad *in vitro* contra organismos gramnegati-

vos, incluyendo *P. aeruginosa* y AmpC y Enterobacteriaceae productoras de betalactamasa de espectro extendido. Si bien ninguno de los agentes es activo contra los organismos productores de metalobetalactamasas, la ceftazidima-avibactam puede ser una opción para los organismos productores de carbapenemasas. Debido a la actividad limitada contra los patógenos anaerobios, ambos deben combinarse con metronidazol cuando se tratan infecciones intraabdominales complicadas. Ambos agentes tienen semividas cortas de 2-3 horas y se dosifican cada 8 horas. Ambos se excretan principalmente por vía renal y requieren un ajuste de la dosis en pacientes con eliminación renal alterada.

EFECTOS ADVERSOS DE CEFALOSPORINAS

A. Alergia

Al igual que las penicilinas, las cefalosporinas pueden desencadenar una variedad de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxis, fiebre, erupciones cutáneas, nefritis, granulocitopenia y anemia hemolítica. Los pacientes con anafilaxis de penicilina documentada tienen un mayor riesgo de reacción a las cefalosporinas en comparación con los pacientes sin antecedentes de alergia a la penicilina. Sin embargo, el núcleo químico de las cefalosporinas es suficientemente diferente del de las penicilinas, de modo que muchos individuos con antecedentes de alergia a la penicilina toleran las cefalosporinas. En general, la frecuencia de alergenicidad cruzada entre los dos grupos de fármacos es baja (~1%). La alergenicidad cruzada parece ser más común entre la penicilina, las aminopenicilinas y las cefalosporinas de generación temprana, que comparten cadenas laterales R-1 similares. Los pacientes con antecedentes de anafilaxia a penicilinas no deben recibir cefalosporinas de primera o segunda generación, mientras que las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones deben administrarse con precaución, preferiblemente en un entorno controlado.

B. Toxicidad

La irritación local puede producir dolor después de la inyección intramuscular y tromboflebitis después de la inyección intravenosa. La toxicidad renal, incluida la nefritis intersticial y la necrosis tubular, puede ocurrir de manera poco frecuente.

Las cefalosporinas que contienen un grupo metiltiotetrazol pueden causar hipoprotrombinemia y trastornos hemorrágicos. Históricamente este grupo incluía cefamandol, cefmetazol y cefoperazona; sin embargo, el cefotetán es el único agente que contiene metiltiotetrazol utilizado en Estados Unidos. La administración oral de vitamina K, 10 mg dos veces a la semana, puede prevenir este problema poco común. Los medicamentos con el anillo de metiltiotetrazol también pueden causar reacciones severas similares a disulfiram; en consecuencia, se debe evitar el alcohol y los medicamentos que lo contienen.

OTROS MEDICAMENTOS BETALACTÁMICOS

MONOBACTAMS

Los monobactams son fármacos con un anillo de betalactama monocíclico (figura 43-1). Su espectro de actividad se limita a organismos aeróbicos gramnegativos (incluyendo *P. aeruginosa*). A diferencia de otros antibióticos betalactámicos, no tienen actividad contra bacterias grampositivas o anaerobios. El **aztreonam** es el único monobactam disponible en Estados Unidos. Tiene similitudes estructurales con la ceftazidima, y su espectro gramnegativo es similar al de las cefalosporinas de tercera generación. Es estable para muchas betalactamasas, con notables excepciones son betalactamasas AmpC y betalactamasas de espectro extendido. Penetra bien en el fluido cerebroespinal. El aztreonam se administra por vía intravenosa cada 8 horas en una dosis de 1-2 g, proporcionando niveles séricos máximos de 100 mcg/mL. La semivida es de 1-2 horas y es muy prolongada en la insuficiencia renal.

Los pacientes alérgicos a la penicilina toleran el aztreonam sin reacción. En particular, debido a su similitud estructural con la ceftazidima, existe un potencial de reactividad cruzada; el aztreonam debe usarse con precaución en el caso de alergias graves documentadas a la ceftazidima. Ocasionalmente aparecen erupciones cutáneas y elevaciones de las aminotransferasas séricas durante la administración de aztreonam, pero la toxicidad mayor es poco común. En pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina, el aztreonam puede usarse para tratar infecciones graves como neumonía, meningitis y sepsis causadas por patógenos gramnegativos susceptibles.

INHIBIDORES DE BETALACTAMASA (ÁCIDO CLAVULÁNICO, SULBACTAM, TAZOBACTAM Y AVIBACTAM)

Los inhibidores tradicionales de betalactamasa (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) se parecen a las moléculas de betalactama (figura 43-7), pero tienen una acción antibacteriana muy débil. Son inhibidores potentes de muchas, pero no de todas, las betalactamasas bacterianas y pueden proteger las penicilinas hidrolizables de la inactivación de estas enzimas. Los inhibidores tradicionales de betalactamasa son más activos contra betalactamasas clase A de Ambler (betalactamasas de elementos transponibles codificadas por plásmidos [TEM, *transposable element*] en particular), como las producidas por estafilococos, *H. influenzae, N. gonorrhoeae, Salmonella, Shigella, E. coli* y *K. pneumoniae.* No son buenos inhibidores de las betalactamasas de clase C, que están codificadas cromosómicamente y son inducibles, producidas por *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp.,

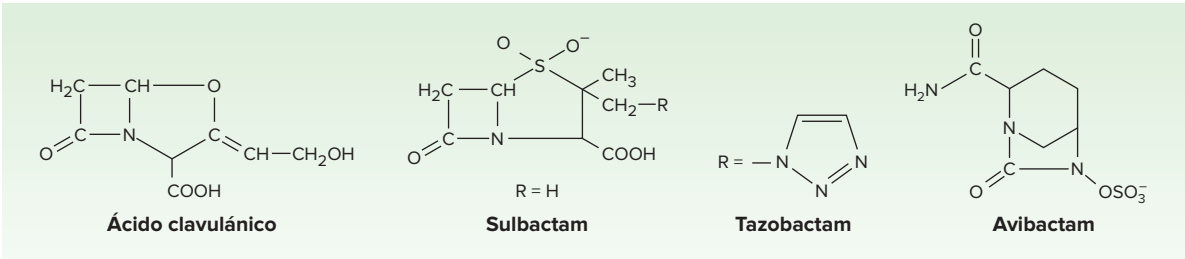


FIGURA 43-7 Inhibidores de betalactamasa.

S. marcescens y *P. aeruginosa*, pero sí inhiben las betalactamasas cromosómicas de *B. fragilis* y *M. catarrhalis*. El nuevo inhibidor de betalactamasa avibactam es activo contra las betalactamasas de clase A de Ambler, pero también es activo contra Ambler clase C y algunas betalactamasas de clase D Ambler.

Los inhibidores de betalactamasa están disponibles sólo en combinaciones fijas con penicilinas y cefalosporinas específicas. (Las combinaciones fijas disponibles en Estados Unidos se enumeran en "Preparaciones disponibles".) Un inhibidor extiende el espectro de su betalactama acompañante siempre que la inactividad contra un organismo particular se deba a la destrucción por una betalactamasa y que el inhibidor esté activo contra la betalactamasa que se produce. Por tanto, la ampicilina-sulbactam es activa contra *S. aureus* productor de betalactamasa y *H. influenzae*, pero no contra *Serratia*, que produce una betalactamasa que no es inhibida por sulbactam. De forma similar, si una cepa de *P. aeruginosa* es resistente a piperacilina, también es resistente a piperacilina-tazobactam porque el tazobactam no inhibe la betalactamasa cromosómica producida por *P. aeruginosa*.

Las combinaciones de un inhibidor de betalactama-betalactamasa se usan frecuentemente como terapia empírica para infecciones causadas por una amplia gama de patógenos potenciales en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes. Los ajustes para la insuficiencia renal se realizan sobre la base del componente de betalactama.

CARBAPENEMS

Los carbapenémicos están estructuralmente relacionados con otros antibióticos betalactámicos (figura 43-1). El **doripenem**, el **ertapenem**, el **imipenem** y el **meropenem** tienen licencia para su uso en Estados Unidos. El imipenem, el primer fármaco de esta clase, tiene un amplio espectro con buena actividad contra la mayoría de los bacilos gramnegativos, que incluyen *P. aeruginosa*, organismos grampositivos y anaerobios. Es resistente a la mayoría de las betalactamasas, pero no a las carbapenemasas ni a las metalobetalactamasas. El *Enterococcus faecium*, las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, el *Clostridium difficile,* la *Burkholderia cepacia* y la *Stenotrophomonas maltophilia* son resistentes. El imipenem es inactivado por las deshidropeptidasas en los túbulos renales, lo que resulta en bajas concentraciones urinarias. En consecuencia, se administra junto con un inhibidor de la deshidropeptidasa renal, cilastatina, para uso clínico. El doripenem y el meropenem son similares al imipenem pero tienen una actividad ligeramente mayor contra los aerobios gramnegativos y una actividad ligeramente menor contra los grampositivos. No se degradan de manera significativa por la deshidropeptidasa renal y no requieren un inhibidor. A diferencia de los otros carbapenémicos, el ertapenem no tiene actividad apreciable contra *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*. No es degradado por la deshidropeptidasa renal.

Los carbapenems penetran bien en los tejidos y fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo para todos excepto el ertapenem. Todos se eliminan por vía renal, y la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. La dosis habitual de imipenem es de 0.25-0.5 g por vía intravenosa cada 6-8 horas (semivida de 1 hora). La dosis habitual de meropenem en adultos es de 0.5-1 g por vía intravenosa cada 8 horas. La dosificación adulta habitual de doripenem es 0.5 g administrada como una infusión de 1 o 4 horas cada 8 horas. El ertapenem tiene la semivida más larga (4 horas) y se administra como una dosis diaria de 1 g por vía intravenosa o intramuscular. El ertapenem intramuscular es irritante y el medicamento está formulado con lidocaína al 1% para administración por esta vía.

Un carbapenem está indicado para infecciones causadas por organismos susceptibles que son resistentes a otros fármacos disponibles, por ejemplo, *P. aeruginosa*, y para el tratamiento de infecciones aeróbicas y anaeróbicas mixtas. Los carbapenémicos son activos contra muchas cepas de neumococos no susceptibles a la penicilina. Los carbapenémicos son muy activos en el tratamiento de las infecciones por *Enterobacter* porque son resistentes a la destrucción por la betalactamasa producida por estos organismos. La experiencia clínica sugiere que los carbapenémicos son también el tratamiento de elección para infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas productoras de betalactamasa de espectro extendido. El ertapenem es insuficientemente activo contra *P. aeruginosa* y no debe usarse para tratar infecciones causadas por este organismo. El imipenem, el meropenem o el doripenem, con o sin un aminoglucósido, puede ser un tratamiento efectivo para pacientes neutropénicos con fiebre.

Los efectos adversos más comunes de los carbapenémicos, que tienden a ser más comunes con el imipenem, son náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas y reacciones en los sitios de infusión. Los niveles excesivos de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden provocar convulsiones. Es mucho menos probable que el meropenem, el doripenem y el ertapenem causen convulsiones que el imipenem. Los pacientes alérgicos a las penicilinas pueden ser alérgicos a los carbapenémicos, pero se cree que la incidencia de reactividad cruzada es inferior al 1%.

ANTIBIÓTICOS GLUCOPÉPTIDOS

VANCOMICINA

La vancomicina es un antibiótico aislado de la bacteria ahora conocida como *Amycolatopsis orientalis*. Es activo principalmente contra bacterias grampositivas debido a su gran peso molecular y la falta de penetración a través de las membranas celulares gramnegativas. El producto intravenoso es soluble en agua y estable durante 14 días en el refrigerador después de la reconstitución.

Mecanismos de acción y bases de resistencia

La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular uniéndose firmemente al extremo D-Ala-D-Ala del pentapéptido peptidoglucano naciente (figura 43-8). Esto inhibe la transglucosilasa, evitando una mayor elongación de peptidoglucano y los enlaces cruzados. El peptidoglucano se debilita y la célula se vuelve susceptible a la lisis. La membrana celular también está dañada, lo que contribuye al efecto antibacteriano.

La resistencia a la vancomicina en los enterococos se debe a la modificación del sitio de unión de D-Ala-D-Ala del bloque de construcción de peptidoglucano en el que el D-Ala terminal se reemplaza por D-lactato. Esto da como resultado la pérdida de un enlace de hidrógeno crítico que facilita la unión de vancomicina de alta afinidad a su objetivo y la pérdida de actividad. Este mecanismo también está presente en las cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (MIC ≥16 mcg/mL), que han adquirido los determinantes de resistencia enterocócica. El mecanismo subyacente para la susceptibilidad reducida a la vancomicina en cepas intermedias de vancomicina (CMI = 4-8 mcg/mL) de *S. aureus* no se conoce por completo. Sin embargo, estas cepas han alterado el metabolismo de la pared celular que da como resultado una pared celular engrosada con un mayor número de residuos de D-Ala-D-Ala, que sirven

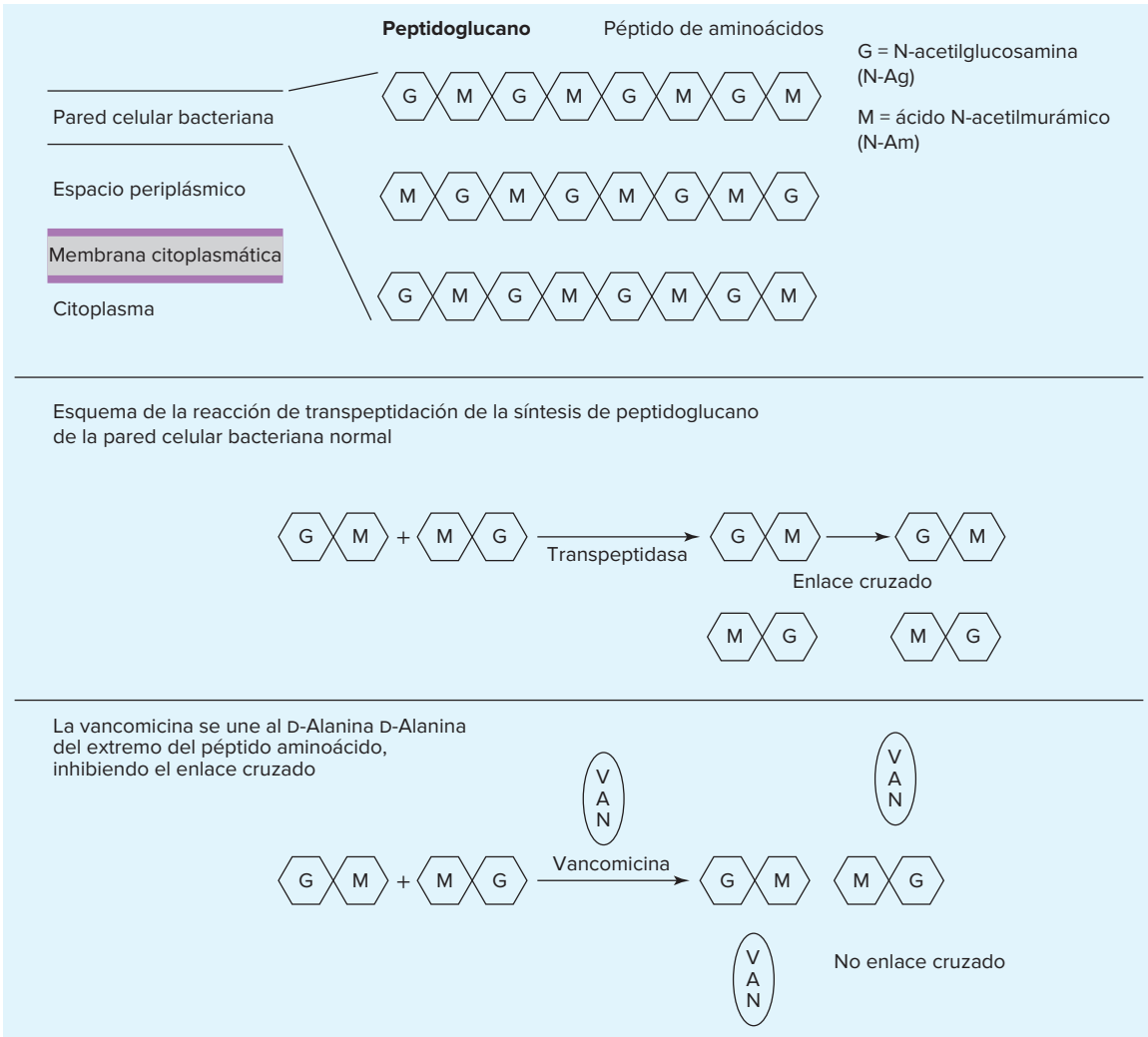


FIGURA 43-8 Esquema de una pared celular bacteriana y síntesis normal de peptidoglucano de la pared celular mediante transpeptidación; ácido M: *N*-acetilmurámico; Glc: glucosa; NAcGlc o G: *N*-acetilglucosamina. La vancomicina se une al D-Alanina D-Alanina (D-Ala D-Ala) del extremo del péptido de aminoácido, inhibiendo el enlace cruzado de la pared celular.

como sitios de unión de muerte final para la vancomicina, la cual está secuestrada dentro de la pared celular por estos objetivos falsos y puede ser incapaz de llegar a su sitio de acción.

Actividad antibacteriana

La vancomicina es bactericida para las bacterias grampositivas en concentraciones de 0.5-10 mcg/mL. La mayoría de los estafilococos patógenos, incluidos los que producen betalactamasa y los que son resistentes a la nafcilina y la meticilina, se eliminan en 2 mcg/mL o menos. La vancomicina mata a los estafilococos con relativa lentitud y sólo si las células se están dividiendo activamente; la tasa es menor que la de las penicilinas tanto *in vitro* como *in vivo*. La vancomicina es sinérgica *in vitro* con la gentamicina y la estreptomicina contra cepas de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* que no presentan altos niveles de resistencia a aminoglucósidos. La vancomicina es activa contra muchos anaerobios grampositivos, incluido el *C. difficile*.

Farmacocinética

La vancomicina se absorbe poco en el tracto intestinal y se administra por vía oral sólo para el tratamiento de la colitis causada por *C. difficile*. Las dosis parenterales se deben administrar por vía intravenosa. Una infusión intravenosa de 1 g en una hora produce niveles sanguíneos de 15-30 mcg/mL durante 1-2 horas. El medicamento se distribuye ampliamente en el cuerpo, incluido el tejido adiposo. Los niveles de líquido cefalorraquídeo de 7-30% de las concentraciones séricas simultáneas se logran si hay inflamación meníngea; 90% del fármaco se excreta por filtración glomerular. En presencia de insuficiencia renal, puede producirse una acumulación llamativa (cuadro 43-2). En pacientes funcionalmente aneféricos, la semivida de la vancomicina es de 6 a 10 días. Se elimina una cantidad significativa de vancomicina durante una serie de hemodiálisis estándar utilizando una membrana de alto flujo.

Usos clínicos

Las indicaciones importantes para la vancomicina parenteral son las infecciones del torrente sanguíneo y la endocarditis causada por estafilococos resistentes a la meticilina. Sin embargo, la vancomicina no es tan eficaz como la penicilina antiestafilocócica para el tratamiento de infecciones graves como la endocarditis causada por cepas susceptibles a la meticilina. La vancomicina en combina-

ción con gentamicina es un régimen alternativo para el tratamiento de la endocarditis enterocócica en un paciente con alergia grave a la penicilina. La vancomicina (en combinación con cefotaxima, ceftriaxona o rifampicina) también se recomienda para el tratamiento de la meningitis sospechosa o que se sabe que es causada por una cepa de neumococo resistente a la penicilina. La dosis recomendada en un paciente con función renal normal es 30-60 mg/kg/d en dos o tres dosis divididas. El régimen de dosificación tradicional en adultos con función renal normal es de 1 g cada 12 horas (~30 mg/kg/d); sin embargo, ésta dosis generalmente no alcanzará las concentraciones mínimas (15-20 mcg/mL) recomendadas para infecciones graves. Para éstas (véase a continuación) se debe administrar una dosis inicial de 45-60 mg/kg/d con la titulación de la dosis para alcanzar niveles mínimos de 15-20 mcg/mL. La dosificación en niños es de 40 mg/kg/d en tres o cuatro dosis divididas. La eliminación de vancomicina es directamente proporcional a la eliminación de creatinina, y la dosis se reduce en consecuencia en pacientes con insuficiencia renal. Para los pacientes que reciben hemodiálisis, un régimen de dosificación común es una dosis de carga de 1 g seguida de 500 mg después de cada sesión de diálisis. Los pacientes que reciben un tratamiento prolongado deben controlar las concentraciones séricas mínimas. Para las infecciones por *S. aureus*, las concentraciones mínimas recomendadas son de 10 a 15 mcg/mL para las infecciones leves a moderadas y de 15 a 20 mcg/mL para las infecciones más graves, como la endocarditis, la meningitis y la neumonía necrosante.

La vancomicina oral, 0.125-0.5 g cada 6 horas, se usa para tratar la colitis causada por *C. difficile*. Debido a la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina y la posible presión selectiva de la vancomicina oral para estos organismos resistentes, se ha preferido el metronidazol como terapia inicial. Sin embargo, el uso de vancomicina oral no parece ser un factor de riesgo significativo para la adquisición de enterococos resistentes a la vancomicina. Además, los datos clínicos recientes sugieren que la vancomicina se asocia con mayores tasas de respuesta inicial que el metronidazol, en particular para los casos moderados a severos de colitis por *C. difficile*. Por tanto, la vancomicina oral puede usarse como tratamiento de primera línea, especialmente para casos graves.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas con la administración parenteral de vancomicina se encuentran con bastante frecuencia. La mayoría de las reacciones son relativamente menores y reversibles. La vancomicina es irritante para los tejidos y causa flebitis en el sitio de la inyección. Pueden ocurrir escalofríos y fiebre. La ototoxicidad es rara, pero la nefrotoxicidad todavía se encuentra con las preparaciones actuales, especialmente con altos niveles mínimos. La administración con otro medicamento ototóxico o nefrotóxico, como un aminoglucósido, aumenta el riesgo de estas toxicidades. La ototoxicidad se puede minimizar manteniendo las concentraciones séricas máximas por debajo de 60 mcg/mL. Entre las reacciones más comunes está el llamado síndrome del "hombre rojo". Este enrojecimiento relacionado con la infusión es causado por la liberación de histamina. Se puede prevenir en gran medida prolongando el periodo de infusión a 1-2 horas (preferiblemente) o con pretratamiento con un antihistamínico como la difenhidramina.

TEICOPLANINA

La teicoplanina es un antibiótico glucopéptido muy similar a la vancomicina en el mecanismo de acción y el espectro antibacteriano. A diferencia de la vancomicina, puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. La teicoplanina tiene una semivida larga (45-70 horas), lo que permite una dosificación una vez al día. Este medicamento está disponible en Europa, pero no ha sido aprobado para su uso en Estados Unidos.

TELAVANCINA

La telavancina es un lipoglucopéptido semisintético derivado de la vancomicina. Es activo frente a bacterias grampositivas y tiene actividad *in vitro* contra muchas cepas con susceptibilidad reducida a la vancomicina. Tiene dos mecanismos de acción. Al igual que la vancomicina, inhibe la síntesis de la pared celular uniéndose al extremo D-Ala-D-Ala del peptidoglucano en la pared celular en crecimiento. Además, interrumpe el potencial de la membrana celular bacteriana y aumenta la permeabilidad de la membrana. La semivida de la telavancina es de aproximadamente 8 horas, lo que permite una dosificación intravenosa una vez al día. El medicamento está aprobado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos y la neumonía adquirida en el hospital a una dosis de 10 mg/kg IV por día. A diferencia del tratamiento con vancomicina, no se requiere el control de los niveles de telavancina sérica. La telavancina se ha asociado con nefrotoxicidad sustancial y la preocupación por el aumento de la mortalidad asociada con la insuficiencia renal en los ensayos clínicos, ha llevado a las advertencias en la caja. Es potencialmente teratogénico, por lo que debe evitarse la administración a mujeres embarazadas.

DALBAVANCINA Y ORITAVANCINA

La dalbavancina y la oritavancina son lipoglucopéptidos semisintéticos derivados de la teicoplanina. Inhiben la síntesis de la pared celular a través del mismo mecanismo de acción que la vancomicina y la teicoplanina. La oritavancina funciona por mecanismos adicionales, incluida la alteración de la permeabilidad de la membrana celular y la inhibición de la síntesis de RNA. En comparación con la vancomicina, ambos agentes tienen MIC más bajas contra muchas bacterias grampositivas, incluyendo *S. aureus* resistente a la meticilina e intermedio de vancomicina. La dalbavancina no es activa contra la mayoría de las cepas de enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*). La oritavancina tiene actividad *in vitro* contra VRE, pero su utilidad clínica en el tratamiento de infecciones por VRE sigue sin estar clara. Ambos agentes tienen semividas extremadamente largas de más de 10 días, lo que permite la administración intravenosa una vez a la semana. La dalbavancina y la oritavancina han sido aprobadas para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos. Existen datos clínicos limitados que respaldan el uso de dalbavancina para las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéteres sin complicaciones, aunque no está aprobado para su uso en este contexto. La dalbavancina se aprobó originalmente como un régimen intravenoso de dos dosis, una vez a la semana (1 000 mg infundidos en el día 1 y 500 mg infundidos en el día 8), pero un estudio de fase 3 posterior que compara el régimen de dos dosis con el de una sola, la dosis intravenosa de 1 500 mg, mostró que el régimen de dosis única no es inferior. Los resultados de este estudio permitieron la actualización del etiquetado, lo que hace que tanto la dalbavancina como la oritavancina sean apropiadas para tratamientos de dosis únicas para infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Una diferencia práctica entre los dos es el tiempo de infusión: la dalbavancina se puede administrar durante 30 minutos, mientras que la oritavancina se debe infundir durante 3 horas. Ninguna de las dos

requiere un ajuste de la dosis en insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, y ninguna de las dos se elimina por diálisis.

OTROS AGENTES ACTIVOS EN LA MEMBRANA O LA PARED CELULAR

DAPTOMICINA

La daptomicina es un nuevo producto de fermentación de lipopéptido cíclico de *Streptomyces roseosporus* (figura 43-9). Su espectro de actividad es similar al de la vancomicina, excepto que puede ser activo contra cepas de enterococos resistentes a la vancomicina y *S. aureus*. *In vitro* tiene una actividad bactericida más rápida que la vancomicina. El mecanismo de acción preciso no se comprende completamente, pero se sabe que se une a la membrana celular a través de la inserción dependiente de calcio de su cola lipídica. Esto da como resultado la despolarización de la membrana celular con eflujo de potasio y muerte celular rápida (figura 43-10). La daptomicina se elimina por vía renal. Las dosis aprobadas son 4 mg/kg/dosis para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos y 6 mg/kg/dosis para el tratamiento de bacteriemia y endocarditis una vez al día en pacientes con función renal normal y muy diferente en pacientes con depuración de creatinina de menos de 30 mL/min. Para infecciones graves, muchos expertos recomiendan usar 8-10 mg/kg/dosis. Estas dosis más altas parecen ser seguras y bien toleradas, aunque faltan pruebas que respalden una mayor eficacia. En ensayos clínicos, la daptomicina no fue inferior en eficacia a la vancomicina. Puede causar miopatía y los niveles de creatina fosfoquinasa deben controlarse semanalmente. El surfactante pulmonar antagoniza a la daptomicina y no debe usarse para tratar la neumonía. La daptomicina también puede causar una neumonitis alérgica en pacientes que reciben terapia prolongada (>2 semanas). Se han reportado fallas del tratamiento en asociación con un aumento en la MIC de daptomicina durante el tratamiento. La daptomicina es una alternativa efectiva a la vancomicina y su papel continúa desarrollándose.

FOSFOMICINA

La fosfomicina trometamol, una sal estable de fosfomicina (fosfonomicina), inhibe una etapa muy temprana de la síntesis de la pared celular bacteriana. Un análogo de fosfoenolpiruvato, estructuralmente no está relacionado con ningún otro agente antimicrobiano. Inhibe la enzima citoplásmica enolpiruvato transferasa uniéndose covalentemente al residuo de cisteína del sitio activo y bloqueando la adición de fosfoenolpiruvato a UDP-*N*-acetilglucosamina. Esta reacción es el primer paso en la formación del ácido UDP-*N*-acetilmurámico, el precursor del ácido *N*-acetilmurámico, que se encuentra sólo en las paredes de las células bacterianas. El fármaco se transporta a la célula bacteriana mediante sistemas de transporte de glicerofosfato o glucosa 6-fosfato. La resistencia se debe a un transporte inadecuado del medicamento a la célula.

La fosfomicina es activa contra organismos grampositivos y gramnegativos a concentraciones ≥125 mcg/mL. Las pruebas de susceptibilidad se deben realizar en medio de crecimiento suplementado con glucosa 6-fosfato para minimizar las indicaciones de resistencia falsas positivas. La sinergia *in vitro* ocurre cuando la fosfomicina se combina con antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos o fluoroquinolonas.

La fosfomicina trometamol está disponible en formulaciones orales y parenterales, aunque sólo la preparación oral está aprobada para su uso en Estados Unidos. La biodisponibilidad oral es aproximadamente de 40%. Las concentraciones séricas máximas son de 10 mcg/mL y 30 mcg/mL después de una dosis oral de 2 o 4 g, respectivamente. La semivida es de alrededor de 4 horas. El fármaco activo se excreta por el riñón, con concentraciones urinarias que exceden las MIC para la mayoría de los patógenos del tracto urinario.

La fosfomicina está aprobada para su uso como una dosis única de 3 g para el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior (UTI, *urinary tract infections*) no complicadas en mujeres. Datos limitados en los informes de casos han sugerido eficacia en hombres con UTI y prostatitis; en estos casos, se ha administrado una dosis de 3 g cada 3 días durante 9 días cuando se trata la UTI o 21 días para la prostatitis. No hay datos que apoyen usar la fosfomicina para tratar la pielonefritis. El medicamento parece ser seguro para su uso en el embarazo.

BACITRACINA

La bacitracina es una mezcla de péptidos cíclicos obtenida por primera vez de la cepa Tracy de *Bacillus subtilis* en 1943. Es activa contra microorganismos grampositivos. La bacitracina inhibe la formación de la pared celular al interferir con la desfosforilación en el ciclo del transportador de lípidos que transfiere las subunidades de peptidoglucanos a la pared celular en crecimiento. No existe resistencia cruzada entre la bacitracina y otros fármacos antimicrobianos.

La bacitracina es muy nefrotóxica cuando se administra sistémicamente y sólo se usa de manera tópica (capítulo 61). Se absorbe poco y la aplicación tópica produce actividad antibacteriana local.

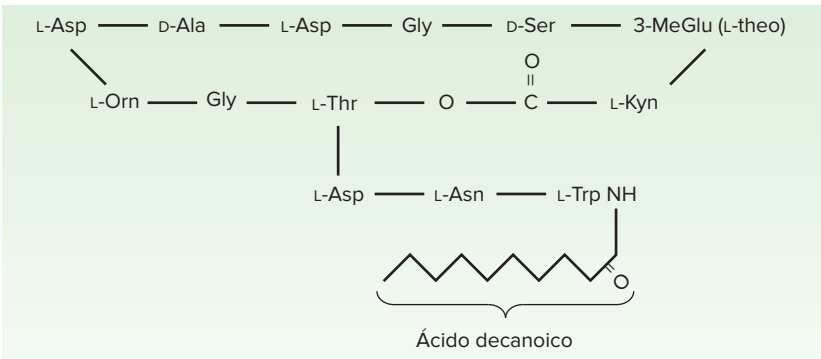


FIGURA 43-9 Estructura de la daptomicina. [Kyn (*deaminated tryptophan*): triptófano desaminado.]

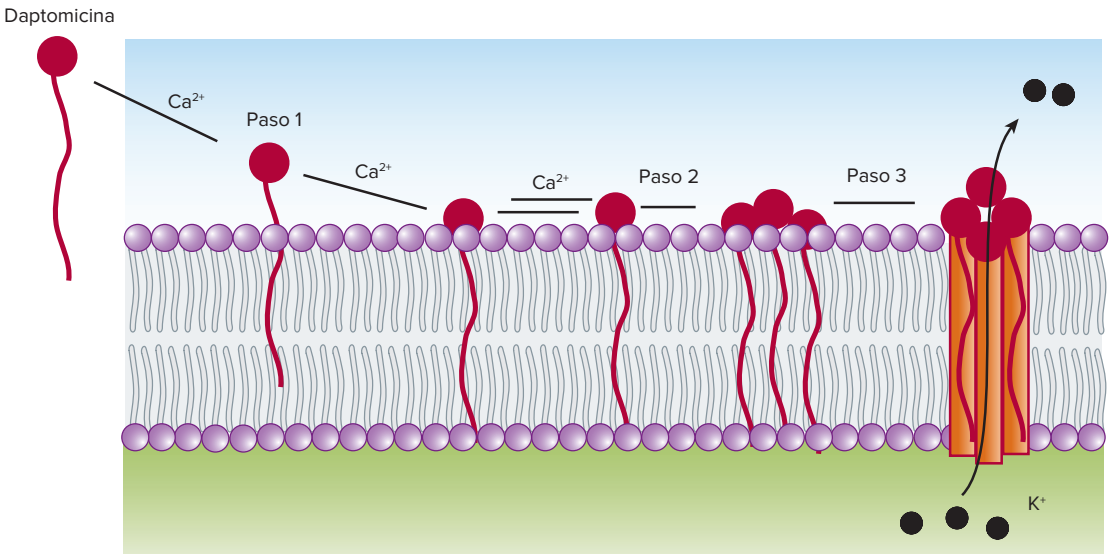


FIGURA 43-10 Propuesta de mecanismo de acción de la daptomicina. La daptomicina primero se une a la membrana citoplásmica (paso 1) y luego forma complejos de una manera dependiente del calcio (pasos 2 y 3). La formación de complejos causa una pérdida rápida de potasio celular, posiblemente por formación de poros y despolarización de la membrana. Esto es seguido por la detención de la síntesis de DNA, RNA y proteína que resulta en la muerte celular. La lisis celular no ocurre.

La bacitracina, 500 unidades/g en una base de pomada (a menudo combinada con polimixina o neomicina), se utiliza para el tratamiento de infecciones debido a la flora bacteriana mixta en lesiones superficiales de la piel o en las membranas mucosas. Se asocia comúnmente con la hipersensibilidad y no debe aplicarse a las heridas con el fin de prevenir la infección.

CICLOSERINA

La cicloserina es un antibiótico producido por *Streptomyces orchidaceous*. Es soluble en agua y muy inestable a pH ácido. La cicloserina inhibe muchos organismos grampositivos y gramnegativos, pero se usa casi exclusivamente para tratar la tuberculosis causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los agentes de primera línea. La cicloserina es un análogo estructural de la D-alanina e inhibe la incorporación de D-alanina en el pentapéptido de peptidoglucano al inhibir la alanina racemasa, que convierte la L-alanina en D-alanina, y la D-alanil-D-alanina ligasa. Después de la ingestión de 0.25 g de cicloserina, los niveles sanguíneos alcanzan 20-30 mcg/mL, suficiente para inhibir muchas cepas de micobacterias y bacterias gramnegativas. El medicamento se distribuye ampliamente en los tejidos. La mayor parte del fármaco se excreta en forma activa en la orina. La dosificación para tratar la tuberculosis es de 0.5 a 1 g/día divididas en dos o tres dosis.

La cicloserina causa una toxicidad grave relacionada con la dosis del sistema nervioso central con cefaleas, temblores, psicosis aguda y convulsiones. Si las dosis orales se mantienen por debajo de 0.75 g/d, generalmente se pueden evitar tales efectos.

RESUMEN Betalactámicos y otros agentes activos en la membrana o la pared celular

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
PENICILINAS				
• Penicilina G	Previene la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose e inhibiendo las transpeptidasas de la pared celular	Rápida actividad bactericida contra bacterias susceptibles	Infecciones por estreptococos, infecciones meningocócicas, neurosífilis	Administración por vía intravenosa • eliminación renal rápida (semivida de 30 min, por lo que se debe administrar la dosis cada 4 horas) • *Toxicidad:* hipersensibilidad inmediata, erupción cutánea, convulsiones
• *Penicilina V: Oral, los niveles sistémicos bajos limitan el uso generalizado*				
• *Penicilina benzatínica, penicilina procaína: formulaciones intramusculares de acción prolongada*				
• *Nafcilina, oxacilina: intravenosa, estabilidad añadida a la betalactamasa estafilocócica, eliminación biliar*				
• *Ampicilina, amoxicilina, piperacilina: mayor actividad frente a bacterias gramnegativas; la adición de inhibidor de betalactamasa restaura la actividad contra muchas bacterias productoras de betalactamasa*				

(*continúa*)

RESUMEN Betalactámicos y otros agentes activos en la membrana o la pared celular (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
CEFALOSPORINAS				
• Cefazolina	Previene la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose e inhibiendo las transpeptidasas de la pared celular	Rápida actividad bactericida contra bacterias susceptibles	Infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, profilaxis quirúrgica	Administración intravenosa • eliminación renal (semivida 1.5 h) • administrado cada 8 h • penetración deficiente en el sistema nervioso central (SNC) (CNS, *central nervous system*) • *Toxicidad:* erupción cutánea, fiebre medicamentosa
• *Cefalexina: medicamento oral de primera generación utilizado para tratar infecciones de la piel y tejidos blandos e infecciones del tracto urinario*				
• *Cefuroxima:* Oral e intravenoso, fármaco de segunda generación, actividad mejorada frente a neumococo y Haemophilus influenzae				
• *Cefotetán, cefoxitina: medicamentos intravenosos de segunda generación, la actividad frente a* Bacteroides fragilis *permite el uso en infecciones abdominales/pélvicas*				
• *Ceftriaxona: medicamento intravenoso de tercera generación, eliminación mixta con semivida prolongada (6 horas), buena penetración en el sistema nervioso central, muchos usos como neumonía, meningitis, pielonefritis y gonorrea*				
• *Cefotaxima: intravenosa, de tercera generación, similar a la ceftriaxona; sin embargo, la eliminación es renal y la semivida es de 1 hora*				
• *Ceftazidima: fármaco intravenoso de tercera generación, actividad grampositiva pobre, buena actividad contra* Pseudomonas aeruginosa				
• *Cefepima: fármaco intravenoso de cuarta generación, actividad amplia con estabilidad mejorada a las betalactamasas cromosómicas*				
• *Ceftarolina: intravenosa, activa contra estafilococos resistentes a la meticilina, amplia actividad gramnegativa sin incluir* Pseudomonas aeruginosa				
• *Ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam: intravenosa, fármacos inhibidores de la combinación cefalosporina-betalactamasa, actividad amplia con estabilidad mejorada a la betalactamasa cromosómica y algunas betalactamasas de espectro extendido*				
CARBAPENEMS				
• Imipenem-cilastatina	Previene la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose e inhibiendo las transpeptidasas de la pared celular	Rápida actividad bactericida contra bacterias susceptibles	Infecciones graves como neumonía y sepsis	Administración IV • eliminación renal (semivida de 1 h), dosificado cada 6-8 h, cilastatina añadida para evitar la hidrólisis por deshidropeptidasa renal • *Toxicidad:* convulsiones especialmente en insuficiencia renal o con dosis altas (>2 g/d)
• *Meropenem, doripenem: intravenosa, actividad similar a imipenem; estable a la deshidropeptidasa renal, menor incidencia de convulsiones*				
• *Ertapenem: intravenosa, la semivida prolongada permite la administración una vez al día, carece de actividad frente a* Pseudomonas aeruginosa *y* Acinetobacter				
MONOBACTAMS				
• Aztreonam	Previene la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose e inhibiendo las transpeptidasas de la pared celular	Rápida actividad bactericida contra bacterias susceptibles	Infecciones causadas por bacterias aerobias y gramnegativas en pacientes con hipersensibilidad inmediata a las penicilinas	Administración por vía intravenosa • semivida de eliminación renal de 1.5 h • dosificada cada 8 h • *Toxicidad:* sin alergenicidad cruzada con penicilinas
GLUCOPÉPTIDO				
• Vancomicina	Inhibe la síntesis de la pared celular al unirse al extremo D-Ala-D-Ala del peptidoglucano naciente	Actividad bactericida contra bacterias susceptibles, muerte más lenta que con antibióticos betalactámicos	Infecciones causadas por bacterias grampositivas que incluyen sepsis, endocarditis y meningitis • colitis por *C. difficile* (formulación oral)	Administración oral, IV • eliminación renal (semivida de 6 h) • dosis inicial de 30 mg/kg/d divididas en dos o tres dosis en pacientes con función renal normal • concentraciones mínimas de 10-15 mcg/mL suficientes para la mayoría de las infecciones • *Toxicidad:* síndrome del "hombre rojo" • nefrotoxicidad
• *Teicoplanina: intravenosa, similar a la vancomicina, excepto que la semivida prolongada (45-70 h) permite una dosificación una vez al día*				
• *Dalbavancina: intravenosa, la semivida muy larga (>10 días) permite una dosificación semanal*				
• *Oritavancina: intravenosa, la semivida muy larga (>10 días) permite una dosificación semanal*				
• *Telavancina: intravenosa, dosificación una vez al día*				

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
LIPOPÉPTIDO				
• Daptomicina	Se une a la membrana celular, causando la despolarización y rápida muerte celular	Actividad bactericida contra bacterias susceptibles • más rápidamente bactericida que la vancomicina	Infecciones causadas por bacterias grampositivas que incluyen sepsis y endocarditis	Administración IV • eliminación renal (semivida de 8 h) • dosificado una vez al día • inactivado por surfactante pulmonar, por lo que no se puede utilizar para tratar la neumonía • *Toxicidad:* miopatía • se recomienda el monitoreo de los niveles de creatina fosfoquinasa semanal

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
PENICILINAS	
Amoxicilina	Genérico, Amoxil, otros
Amoxicilina/clavulanato potasio*	Genérico, Augmentin
Ampicilina	Genérico
Ampicilina/sulbactam de sodio†	Genérico, Unasyn
Dicloxacilina	Genérico, Dynapen
Nafcilina	Genérico, Nallpen
Oxacilina	Genérico, Bactocill
Penicilina G	Genérico, Pfizerpen
Penicilina G benzatina	Permapen, Bicillin L-A
Penicilina G procaína	Genérico
Penicilina V	Genérico, V-Cillin, Pen-Vee K,otros
Piperacilina y tazobactam de sodio‡	Zosyn
CEFALOSPORINAS Y OTROS FÁRMACOS BETALACTÁMICOS	
Cefalosporinas de estrecho espectro (primera generación)	
Cefadroxilo	Genérico
Cefalexina	Genérico, Keflex, otros
Cefazolina	Genérico, Ancef, Kefzol
Cefalosporinas de espectro intermedio (segunda generación)	
Cefaclor	Genérico
Cefotetan	Genérico, Cefotetán
Cefoxitina	Genérico
Cefprozil	Genérico
Cefuroxima	Genérico, Ceftin, Zinacef
Cefalosporinas de amplio espectro (tercera y cuarta generaciones)	
Cefdinir	Genérico
Cefditoren pivoxil	Spectracef
Cefepima	Genérico, Maxipima
Cefixima	Suprax
Cefotaxima	Genérico, Claforan
Cefpodoxima proxetil	Genérico
Ceftaroline fosamil	Teflaro
Ceftazidima	Genérico, Fortaz, Tazicef
Ceftazidima/avibactam§	Avycaz
Ceftibutén	Genérico, Cedax
Ceftolozano/tazobactam‖	Zerbaxa
Ceftriaxona	Genérico, Rocefin
Monobactam y carbapenems	
Aztreonam	Genérico, Azactam, Cayston
Doripenem	Doribax
Ertapenem	Invanz
Imipenem/cilastatina	Genérico, Primaxin IM, Primaxin IV
Meropenem	Genérico, Merrem IV
OTROS FÁRMACOS DISCUTIDOS EN ESTE CAPÍTULO	
Cicloserina	Genérico
Dalbavancina	Dalvance
Daptomicina	Cubicin
Fosfomicina	Monurol
Oritavancina	Orbactiv
Telavancina	Vibativ
Vancomicina	Genérico, Vancocin

* El contenido de clavulanato varía con la formulación; véase el inserto del paquete.

† El contenido de sulbactam es la mitad del contenido de ampicilina.

‡ El contenido de tazobactam es 12.5% del contenido de piperacilina.

§ El contenido de avibactam es 25% del contenido de ceftazidima.

‖ El contenido de tazobactam es la mitad del contenido de ceftolozano.

REFERENCIAS

Biek D, *et al*. Ceftaroline fosamil: A novel broad-spectrum cephalosporin with expanded Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 (Suppl 4):iv9.

Billeter M, *et al*. Dalbavancin: A novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis* 2008;46:577.

Boucher HW, *et al*. Once-weekly dalbavancin *versus* daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370:2169.

Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;38:994.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Antibiotic resistance threats in the United States*; 2013. Available at: www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/.

Chang C, *et al*. Overview of penicillin allergy. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 43:84.

Chovel-Sella A, *et al.* The incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013;131:1424.

Corey GR, *et al*. Single-dose oritavancin *versus* 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: The SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis* 2015;60:254.

DePestel DD, *et al*. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc* 2008;48:530.

Fowler VG, *et al*. Daptomycin *versus* standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653.

Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380.

Keating GM, Perry CM. Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2005;65:2151.

Kerneis S, *et al*. Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae. Infect Dis* 2015;47:789.

Lee SH, *et al*. TarO-specific inhibitors of wall teichoic acid biosynthesis restore β-lactam efficacy against methicillin-resistant staphylococci. *Sci Transl Med* 2016;8:329.

Leonard SN, Rybak MJ. Telavancin: An antimicrobial with a multifunctional mechanism of action for the treatment of serious gram-positive infections. *Pharmacotherapy* 2008;28:458.

Mandell L. Doripenem. A new carbapenem in the treatment of nosocomial infections. *Clin Infect Dis* 2009;49(Suppl 1):S1.

Marston HD, *et al*. Antimicrobial resistance. *JAMA* 2016;316:1193.

Noskin GA, *et al*. National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: Impact on economic burden and mortality over a 6-year period. *Clin Infect Dis* 2007;45:1132.

Rybak M, *et al*. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66: 82.

Sievart DM, *et al*. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 2008;46:668.

Tamma PD, *et al.* The use of cefepime for treating AmpC β-lactamase-producing enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2013;57:781.

Van Duin D and Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: Second-generation β-lactam/β-lactamase combinations. *Clin Infect Dis* 2016;63;234.

Zar FA, *et al*. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2007; 45:302.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Debe solicitarse una cefalosporina intravenosa de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) con penetración adecuada en las meninges inflamadas, la cual es activa contra las bacterias comunes que causan neumonía adquirida en la comunidad y meningitis (neumococo, meningococo, *Haemophilus*). La vancomicina también debe administrarse hasta que los resultados de cultivo y sensibilidad estén disponibles en caso de que el paciente esté infectado con un neumococo resistente. Aunque el paciente tiene un historial de erupción por amoxicilina, la presentación no fue consistente con una reacción anafiláctica. Las aminopenicilinas se asocian con frecuencia con erupciones que no son causadas por hipersensibilidad de tipo I. En este caso, es poco probable la reactividad cruzada con una cefalosporina, particularmente con un medicamento de tercera generación, y el paciente presenta una enfermedad potencialmente mortal que requiere una cobertura antibiótica adecuada y comprobada.

CAPÍTULO

44

Tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas y oxazolidinonas

Camille E. Beauduy, PharmD
y Lisa G. Winston, MD

CASO DE ESTUDIO

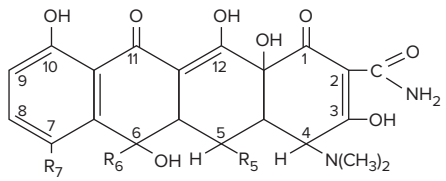
Una mujer de 22 años se presenta en su clínica médica de la universidad quejándose de un historial de 2 semanas de secreción vaginal. Niega fiebre o dolor abdominal, pero informa sangrado vaginal después de la relación sexual. Cuando se le preguntó acerca de su actividad sexual, ella reportó tener relaciones sexuales vaginales, a veces sin protección, con dos hombres en los últimos 6 meses. Se realiza un examen pélvico y es positivo para la secreción mucopurulenta del canal endocervical. La sensibilidad al movimiento no cervical está presente. Se obtiene una muestra de orina de primera captura para la prueba de amplificación de ácido nucleico de clamidia y gonorrea. También se ordena una prueba de embarazo en la orina ya que la paciente informa que "perdió su último periodo". A la espera de estos resultados, se toma la decisión de tratarla presuntivamente por cervicitis por clamidia. ¿Cuáles son dos posibles opciones de tratamiento para su posible infección por clamidia? ¿Cómo afecta su posible embarazo la decisión del tratamiento?

Los medicamentos descritos en este capítulo inhiben la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose e interfiriendo con los ribosomas. La mayoría son bacteriostáticos, pero algunos son bactericidas contra ciertos organismos. La resistencia a tetraciclina y macrólidos es común. Excepto por la tigeciclina y las estreptograminas, estos antibióticos pueden administrarse por vía oral.

TETRACICLINAS

Todas las tetraciclinas tienen la estructura básica que se muestra a la derecha.

Las tetraciclinas libres son sustancias anfóteras cristalinas de baja solubilidad. Están disponibles como hidrocloruros, que son más solubles. Tales soluciones son ácidas y bastante estables. Las



	R_7	R_6	R_5	Aclaramiento renal (mL/min)
Clortetraciclina	—Cl	—CH_3	—H	35
Oxitetraciclina	—H	—CH_3	—OH	90
Tetraciclina	—H	—CH_3*	—H	65
Demeclociclina	—Cl	—H	—H	35
Metaciclina	—H	=CH_2*	—OH	31
Doxiciclina	—H	—CH_3*	—OH	16
Minociclina	—$N(CH_3)_2$	—H	—H	10

* No hay — OH en la posición 6 en metaciclina y doxiciclina.

tetraciclinas quelatan los iones metálicos divalentes, que pueden interferir con su absorción y actividad. La tigeciclina es una glicilciclina y un derivado semisintético de la minociclina.

Mecanismo de acción y actividad antimicrobiana

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que inhiben la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas entran en los microorganismos en parte por difusión pasiva y en parte por un proceso de transporte activo dependiente de la energía. Los organismos susceptibles concentran el fármaco intracelularmente. Una vez dentro de la célula, las tetraciclinas se unen de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, bloqueando la unión de aminoacil-tRNA al sitio receptor en el complejo de ribosoma-mRNA (figura 44-1). Esto evita la adición de aminoácidos al péptido en crecimiento.

Las tetraciclinas son activas contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos ciertos anaerobios, rickettsias, clamidias y micoplasmas. Para los organismos susceptibles, las diferencias en la eficacia clínica pueden ser atribuibles a las características de absorción, distribución y excreción de fármacos individuales. Las cepas resistentes a tetraciclina pueden ser susceptibles a doxiciclina, minociclina y tigeciclina, todas ellas son sustratos pobres para la bomba de eflujo, si ése es el mecanismo de resistencia.

Resistencia

Se han descrito tres mecanismos de resistencia a los análogos de tetraciclina: 1) disminución de la afluencia o aumento del eflujo por una bomba de proteína de transporte activa; 2) protección de ribosomas debido a la producción de proteínas que interfieren con la unión de tetraciclina al ribosoma, y 3) inactivación enzimática. El más importante de éstos es la producción de una bomba de eflujo y protección ribosomal. Las especies gramnegativas que expresan la bomba de eflujo Tet(AE) son resistentes a las tetraciclinas anteriores, la doxiciclina y la minociclina. Sin embargo, son susceptibles a la tigeciclina, que no es un sustrato de estas bombas. De ma-

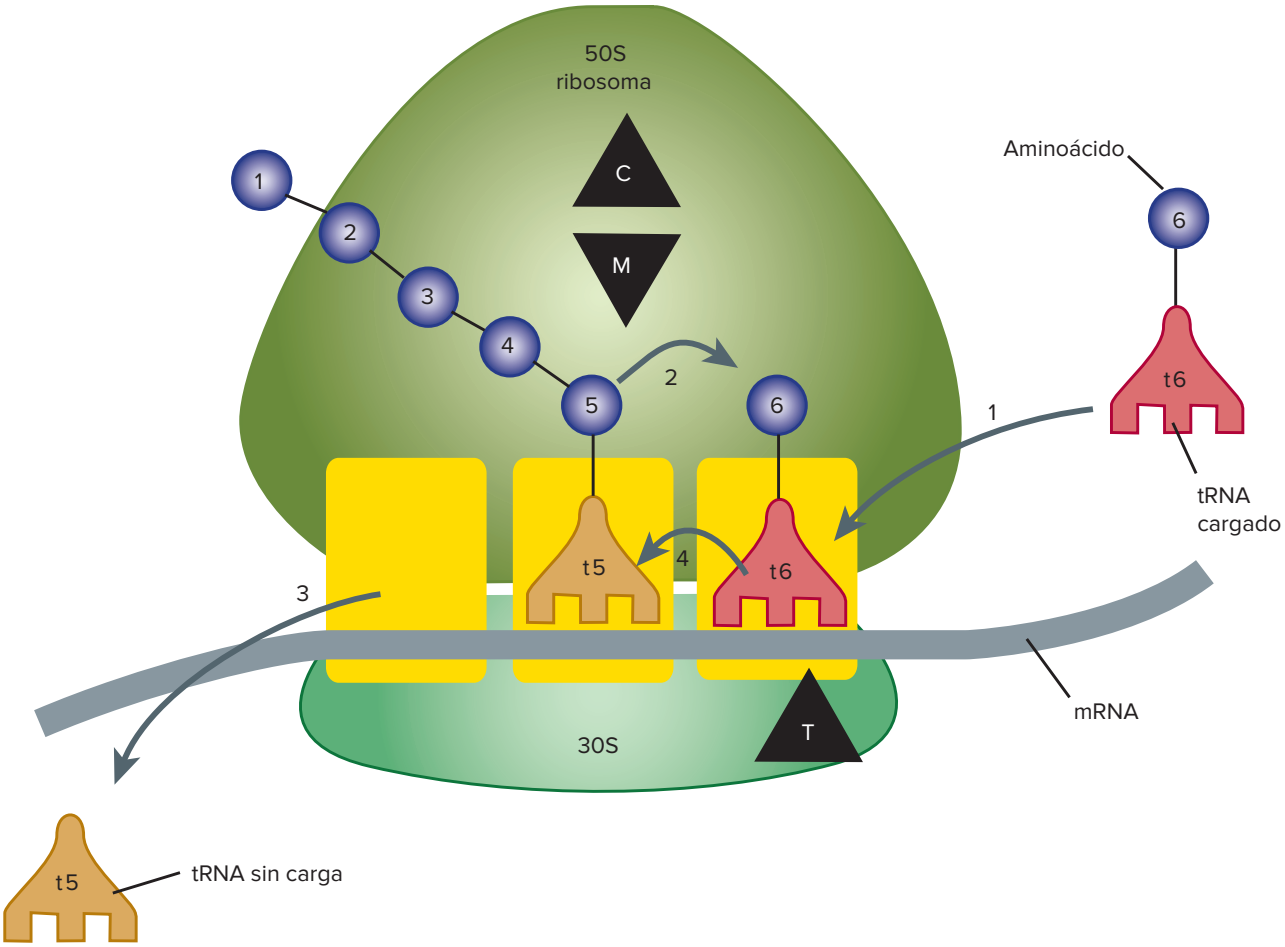


FIGURA 44-1 Pasos en la síntesis de proteínas bacterianas y objetivos de varios antibióticos. Los aminoácidos se muestran como círculos numerados. El complejo de mRNA del ribosoma 70S se muestra con sus subunidades 50S y 30S. En la etapa 1, la unidad de tRNA cargado que lleva el aminoácido 6 se une al sitio aceptor en el ribosoma 70S. El tRNA peptídico en el sitio donante, con los aminoácidos 1 a 5, se une luego a la cadena de aminoácidos en crecimiento con el aminoácido 6 (formación del enlace peptídico, paso 2). El tRNA descargado que queda en el sitio donante se libera (paso 3) y la nueva cadena de 6 aminoácidos con su tRNA se desplaza al sitio del peptidilo (translocación, paso 4). Los sitios de unión a antibióticos se muestran esquemáticamente como triángulos. El cloranfenicol (C) y los macrólidos (M) se unen a la subunidad 50S y bloquean la formación del enlace peptídico (paso 2). Las tetraciclinas (T) se unen a la subunidad 30S y evitan la unión de la unidad de tRNA cargado entrante (paso 1).

nera similar, una bomba diferente [Tet(K)] de estafilococos confiere resistencia a la tetraciclina, pero no a la doxiciclina, la minociclina o la tigeciclina, ninguno de los cuales son sustratos de la bomba. La proteína de protección ribosómica Tet(M) expresada por grampositivos produce resistencia a la tetraciclina, doxiciclina y minociclina, pero no a la tigeciclina, que, debido a su voluminoso sustituyente butilglicilamido-*t*, tiene un efecto de obstáculo estérico sobre la unión de Tet(M) al ribosoma. La tigeciclina es un sustrato de las bombas de efusión multidrogas codificadas cromosómicamente de *Proteus* sp. y *Pseudomonas aeruginosa*, lo que explica su resistencia intrínseca a todas las tetraciclinas, incluida la tigeciclina.

Farmacocinética

Las tetraciclinas difieren en su absorción después de la administración oral y en su eliminación. La absorción después de la administración oral es de aproximadamente 60-70% para la tetraciclina y la demeclociclina (no se usa típicamente como antibiótico, véase a continuación), y 95-100% para doxiciclina y minociclina. La tigeciclina se absorbe poco por vía oral y debe administrarse por vía intravenosa. Una porción de una dosis de tetraciclina administrada por vía oral permanece en la luz intestinal, altera la flora intestinal y se excreta en las heces. La absorción se produce principalmente en el intestino delgado superior y está alterada por cationes multivalentes (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Al^{3+}); por productos lácteos y antiácidos, que contienen cationes multivalentes, y por pH alcalino. La tetraciclina y la demeclociclina deben administrarse con el estómago vacío, mientras que la absorción de doxiciclina y minociclina no se ve alterada por los alimentos. Las soluciones de doxiciclina y minociclina especialmente tamponadas están formuladas para administración intravenosa.

Las tetraciclinas están 40-80% unidas por proteínas séricas. Las dosis orales de 500 mg cada 6 horas de hidrocloruro de tetraciclina producen niveles máximos en sangre de 4-6 mcg/mL. Se alcanzan niveles máximos de 2-4 mcg/mL con una dosis de 200 mg de doxiciclina o minociclina. Las concentraciones séricas pico en estado estacionario de tigeciclina son 0.6 mcg/mL en la dosificación estándar. Las tetraciclinas se distribuyen ampliamente a los tejidos y fluidos corporales a excepción del líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones son de 10 a 25% de las del suero. Las tetraciclinas cruzan la placenta y también se excretan en la leche materna. Como resultado de la quelación con calcio, las tetraciclinas se unen a los huesos y los dientes en crecimiento y los dañan. La carbamazepina, la fenitoína, los barbitúricos y la ingestión crónica de alcohol pueden acortar la semivida de la tetraciclina y la doxiciclina en 50% debido a la inducción de enzimas hepáticas que metabolizan las drogas.

Las tetraciclinas se excretan principalmente en la bilis y la orina. Las concentraciones en la bilis superan a las del suero en 10 veces. Parte del medicamento que se excreta en la bilis se reabsorbe del intestino (circulación enterohepática) y puede contribuir al mantenimiento de los niveles séricos. De 10 a 50% de varias tetraciclinas se excreta en la orina, principalmente por filtración glomerular. De 10 a 40% de la droga se excreta en las heces. La doxiciclina y la tigeciclina, a diferencia de otras tetraciclinas, se eliminan por mecanismos no renales y no se acumulan significativamente en la insuficiencia renal, y no requieren un ajuste de la dosis.

Las tetraciclinas se clasifican como de acción corta (tetraciclina, así como los agentes agrícolas clortetraciclina y oxitetraciclina), de acción intermedia (demeclociclina) o de acción prolongada (doxiciclina y minociclina) basadas en semividas en suero de 6-8 horas, 12 horas y 16-18 horas, respectivamente. La tigeciclina tiene una semivida de 36 horas. La absorción casi completa y la excreción lenta de doxiciclina y minociclina permiten una dosis de una vez al día para ciertas indicaciones, pero, por convención, estos dos medicamentos por lo general se dosifican dos veces al día.

Usos clínicos

Una tetraciclina es el fármaco de elección en el tratamiento de la mayoría de las infecciones causadas por rickettsias y *Borrelia* sp., incluida la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y la enfermedad de Lyme. Las tetraciclinas se usan preferentemente para tratar *Anaplasma phagocytophilum* y *Ehrlichia* sp. Las tetraciclinas también son fármacos excelentes para el tratamiento de *Mycoplasma pneumoniae*, clamidias y algunas espiroquetas. Se usan en regímenes combinados para tratar la enfermedad de úlcera gástrica y duodenal causada por *Helicobacter pylori*. Se pueden usar en diversas infecciones bacterianas grampositivas y gramnegativas, incluidas las infecciones por vibrio, siempre que el organismo no sea resistente. En el cólera, las tetraciclinas detienen rápidamente el desprendimiento de vibrios, pero la resistencia a las tetraciclinas es un problema creciente. Las tetraciclinas siguen siendo efectivas en la mayoría de las infecciones por clamidia, incluidas las infecciones de transmisión sexual. La doxiciclina es también un agente alternativo recomendado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades para la sífilis primaria y secundaria en pacientes con alergia a la penicilina. Una tetraciclina, en combinación con otros antibióticos, está indicada para la peste, la tularemia y la brucelosis. Las tetraciclinas a veces se utilizan en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por protozoos, por ejemplo, las debidas a *Plasmodium falciparum* (véase capítulo 52). Otros usos incluyen el tratamiento del acné, las exacerbaciones de la bronquitis, la neumonía adquirida en la comunidad, la leptospirosis y algunas infecciones por micobacterias no tuberculosas (p. ej., *Mycobacterium marinum*). Las tetraciclinas anteriormente se usaban para una variedad de infecciones comunes, incluidas gastroenteritis bacterianas e infecciones del tracto urinario. Sin embargo, muchas cepas de bacterias que causan estas infecciones ahora son resistentes, y otros agentes han reemplazado en gran parte a las tetraciclinas.

La **minociclina**, 100 mg por vía oral dos veces al día durante 5 días, puede erradicar el estado portador del meningococo, pero debido a los efectos secundarios y la resistencia de muchas cepas meningocócicas, se prefiere la ciprofloxacina o la rifampicina. La **demeclociclina** rara vez se usa como antibacteriana, pero se ha utilizado de manera no indicada en el tratamiento de la secreción inadecuada de hormona antidiurética debido a su inhibición de la hormona antidiurética en el túbulo renal (véase capítulo 15).

La **tigeciclina**, la primera glicilciclina en alcanzar la práctica clínica, tiene varias características únicas que merecen su consideración aparte de las tetraciclinas más antiguas. Su espectro es muy amplio, y muchas cepas resistentes a tetraciclina son susceptibles a la tigeciclina porque no se ve afectada por los determinantes de resistencia comunes. Los organismos susceptibles incluyen estafilococos de coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*, que incluyen cepas resistentes a la vancomicina, resistentes a la meticilina y con resistencia intermedia a la vancomicina; estreptococos, susceptibles a la penicilina y resistente; enterococos, incluidas las cepas resistentes a la vancomicina; las barras de grampositivo; enterobacteriáceas; cepas resistentes a multifármacos de *Acinetobacter* sp.; anaerobios, ambos grampositivos y gramnegativos; rickettsias, *Chlamydia* sp. y *Legionella pneumophila*, y micobacterias de crecimiento rápido.

Proteus, *Providencia* sp. y *P. aeruginosa*, sin embargo, son intrínsecamente resistentes.

La tigeciclina, formulada sólo para administración intravenosa, se administra como una dosis de carga de 100 mg, luego 50 mg cada 12 horas. Como con todas las tetraciclinas, la penetración intracelular y de tejidos es excelente; en consecuencia, el volumen de distribución es bastante grande y las concentraciones séricas máximas son bajas. La eliminación es principalmente biliar y no se necesita un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal. Además de los efectos de clase de la tetraciclina, el principal efecto adverso de la tigeciclina es la náusea, que ocurre hasta en un tercio de los pacientes y en ocasiones vómitos. Ni las náuseas ni los vómitos por lo general requieren la interrupción del medicamento.

La tigeciclina está aprobada para el tratamiento de la infección de la piel y la estructura de la piel, las infecciones intraabdominales y la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, en un metaanálisis de ensayos clínicos, la tigeciclina se asoció con un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de muerte en comparación con otros antibióticos utilizados para tratar estas infecciones. El aumento del riesgo fue más evidente en pacientes hospitalizados por neumonía asociada a ventilador, pero también se observó en otras infecciones. Esto ha llevado a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) a emitir un recuadro negro que advierte que la tigeciclina debe reservarse para situaciones donde los tratamientos alternativos no son adecuados. Debido a que las concentraciones activas de drogas en la orina y el suero son relativamente bajas, la tigeciclina puede no ser efectiva para las infecciones del tracto urinario o la bacteriemia primaria. La tigeciclina tiene actividad *in vitro* contra una amplia variedad de patógenos resistentes a múltiples fármacos (p. ej., *S. aureus* resistente a la meticilina, los gramnegativos productores de lactamasa β de espectro extendido y *Acinetobacter* sp.); sin embargo, su eficacia clínica en infecciones con organismos resistentes a múltiples fármacos, en comparación con otros agentes, no está demostrada.

A. Dosis oral

La dosificación oral de tetraciclinas excretadas rápidamente, equivalentes a clorhidrato de tetraciclina, es 0.25-0.5 g cuatro veces al día para adultos y 25-50 mg/kg/d para niños (8 años de edad en adelante). Para infecciones sistémicas severas, se indica la dosificación más alta, al menos durante los primeros días. La dosis de doxiciclina es de 100 mg una o dos veces al día; la dosis de minociclina es de 100 mg dos veces al día. La doxiciclina es la tetraciclina oral de elección para la mayoría de las indicaciones porque por lo general es bien tolerada, puede administrarse dos veces al día y su absorción no se ve afectada significativamente por los alimentos. Todas las tetraciclinas se quelan con metales, y ninguna se debe administrar por vía oral con leche, antiácidos o sulfato ferroso. Para evitar deposiciones en los huesos o dientes en crecimiento, se deben evitar las tetraciclinas en mujeres embarazadas y niños menores de 8 años.

B. Dosificación parenteral

La doxiciclina y la minociclina están disponibles para inyección intravenosa a las mismas dosis que las formulaciones orales. No se recomienda la inyección intramuscular debido al dolor y la inflamación en el sitio de la inyección.

Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad (fiebre por medicamentos, erupciones cutáneas) a las tetraciclinas son poco comunes. La mayoría de los efectos adversos se deben a la toxicidad directa del fármaco o a la alteración de la flora microbiana.

A. Efectos adversos gastrointestinales

Las náuseas, los vómitos y la diarrea son las razones más comunes para suspender las tetraciclinas. Estos efectos son atribuibles a la irritación local directa del tracto intestinal. Las tetraciclinas orales rara vez pueden causar ulceración esofágica, por lo que se debe indicar a los pacientes que las tomen con 8 onzas de agua y que permanezcan erguidos durante al menos 30 minutos después de cada dosis.

Las tetraciclinas alteran la flora gastrointestinal normal, con la supresión de organismos coliformes susceptibles y el crecimiento excesivo de *Pseudomonas, Proteus*, estafilococos, coliformes resistentes, clostridios y *Candida*. Esto puede provocar trastornos funcionales intestinales, prurito anal, candidiasis vaginal u oral o colitis asociada a *Clostridium difficile*. Sin embargo, el riesgo de colitis por *C. difficile* puede ser menor con las tetraciclinas que con otros antibióticos.

B. Estructuras óseas y dientes

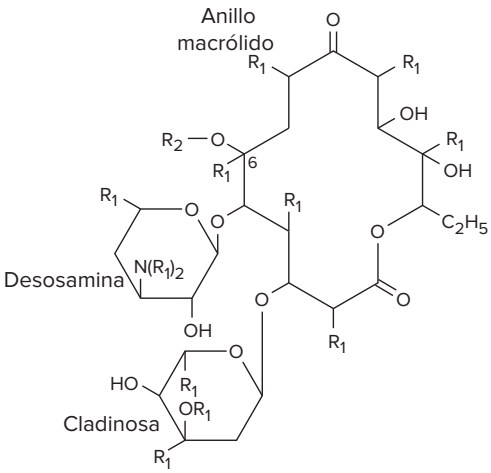
Las tetraciclinas se unen de manera muy fácil al calcio depositado en huesos o dientes recién formados en niños pequeños. Cuando se administra tetraciclina durante el embarazo, puede depositarse en los dientes del feto, lo que provoca fluorescencia, decoloración y displasia del esmalte. También se puede depositar en el hueso, donde puede causar deformidad o inhibición del crecimiento. Debido a estos efectos, las tetraciclinas por lo general se evitan durante el embarazo. Si el medicamento se administra por periodos prolongados a niños menores de 8 años, se pueden producir cambios similares.

C. Otras toxicidades

Las tetraciclinas pueden alterar la función hepática, en especial durante el embarazo, en pacientes con enfermedad hepática preexistente y cuando se administran dosis altas por vía intravenosa. La necrosis hepática ha sido reportada con dosis diarias de 4 g o más por vía intravenosa. La acidosis tubular renal y el síndrome de Fanconi se han atribuido a la administración de preparaciones anticuadas de tetraciclina. Las tetraciclinas administradas junto con los diuréticos pueden causar nefrotoxicidad. La tetraciclina y la minociclina pueden acumularse a niveles tóxicos en pacientes con insuficiencia renal. La inyección intravenosa puede provocar trombosis venosa. La inyección intramuscular produce irritación local dolorosa y debe evitarse. Las tetraciclinas administradas con sistematicidad por lo general inducen sensibilidad a la luz solar o a la luz ultravioleta, particularmente en personas de piel clara. Se han observado mareos, vértigo y tinnitus, en particular con dosis altas o administración prolongada de minociclina. Estos síntomas también pueden ocurrir con dosis más altas de doxiciclina.

■ MACRÓLIDOS

Los macrólidos son un grupo de compuestos estrechamente relacionados caracterizados por un anillo de lactona macrocíclica (que por lo general contiene 14 o 16 átomos) a los que se unen los azúcares desoxi. El fármaco prototipo, la eritromicina, que consiste en dos restos de azúcar unidos a un anillo de lactona de 14 átomos, se obtuvo en 1952 de *Streptomyces erythreus*, ahora llamado *Saccharopolyspora erythraea*. La claritromicina y la azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina.



Eritromicina (R_1 = CH_3, R_2 = H)
Claritromicina (R_1, R_2 = CH_3)

ERITROMICINA

Química

La estructura general de la eritromicina se muestra con el anillo macrólido y los azúcares desosamina y cladinosa. Es poco soluble en agua (0.1%) pero se disuelve fácilmente en solventes orgánicos. Las soluciones son bastante estables a 4 ˚C, pero pierden actividad rápidamente a 20 ˚C y a pH ácido. Las eritromicinas por lo general se dispensan como diversos ésteres y sales.

Mecanismo de acción y actividad antimicrobiana

La acción antibacteriana de la eritromicina y otros macrólidos puede ser inhibidora o bactericida, particularmente en concentraciones más altas, para organismos susceptibles. La actividad se mejora a pH alcalino. La inhibición de la síntesis de proteínas se produce mediante la unión al ácido ribonucleico (RNA *ribonucleic acid*) del ribosoma 50S. El sitio de unión está cerca del centro peptidiltransferasa, y el alargamiento de la cadena peptídica (es decir, transpeptidación) se previene bloqueando el túnel de salida del polipéptido. Como resultado, peptidil-tRNA se disocia del ribosoma. La eritromicina también inhibe la formación de la subunidad ribosómica 50S (figura 44-1).

La eritromicina es activa contra cepas sensibles de organismos grampositivos, en especial neumococos, estreptococos, estafilococos y corinebacterias. *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*, *H. pylori*, *Listeria monocytogenes* y ciertas micobacterias (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofulaceum*) también son susceptibles. Los organismos gramnegativos como *Neisseria* sp., *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*, así como algunas especies de *Rickettsia*, *Treponema pallidum* y *Campylobacter* son susceptibles. El *Haemophilus influenzae* es algo menos susceptible.

La resistencia a la eritromicina generalmente está codificada por plásmidos. Se han identificado tres mecanismos generales: 1) reducción de la permeabilidad de la membrana celular o eflujo activo; 2) producción (por enterobacteriáceas) de esterasas que hidrolizan macrólidos, y 3) modificación del sitio de unión ribosomal (denominada protección ribosomal) por mutación cromosómica o por una metilasa constitutiva o inducible por macrólidos. La producción de eflujo y metilasa son los mecanismos de resistencia más importantes en organismos grampositivos. La resistencia cruzada se completa entre la eritromicina y los otros macrólidos. La producción de metilasa constitutiva también confiere resistencia a compuestos estructuralmente no relacionados, pero mecánicamente similares, como la clindamicina y la estreptogramina B (la llamada resistencia a macrólido-lincosamida-estreptogramina o MLS-tipo B), que comparten el mismo sitio de unión a ribosoma. Debido a que los no macrólidos son pobres inductores de la metilasa, las cepas que expresan una metilasa inducible aparecerán susceptibles *in vitro*. Sin embargo, los mutantes constitutivos que son resistentes se pueden seleccionar y emerger durante la terapia con clindamicina.

Farmacocinética

La base de eritromicina es destruida por el ácido estomacal y debe administrarse con un recubrimiento entérico. La comida interfiere con la absorción. Las formulaciones de estearato y etilsuccinato son bastante resistentes a los ácidos y se absorben algo mejor. Una dosis intravenosa de 500 mg de lactobionato de eritromicina produce concentraciones séricas de 10 mcg/mL 1 hora después de la dosificación. La semivida en suero es de aproximadamente 1.5 horas de forma normal y de 5 horas en pacientes con anuria. El ajuste por insuficiencia renal no es necesario. La eritromicina no se elimina por diálisis. Grandes cantidades de una dosis administrada se excretan en la bilis, y sólo 5% se excreta en la orina. La droga absorbida se distribuye ampliamente, excepto en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La eritromicina es absorbida por leucocitos y macrófagos polimorfonucleares. Atraviesa la placenta y llega al feto.

Usos clínicos

La eritromicina es un fármaco tradicional de elección en las infecciones por corinebacterias (difteria, sepsis corinebacteriana, eritrasma) y en las infecciones por clamidia respiratoria, neonatal, ocular o genital. Si bien fue utilizada en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad es porque su espectro de actividad incluye neumococo, *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*, los macrólidos más nuevos se toleran mejor y se seleccionan más comúnmente. La resistencia a macrólidos está aumentando en neumococos y *M. pneumoniae*. La eritromicina también ha sido útil como un sustituto de la penicilina en individuos alérgicos a la penicilina con infecciones causadas por estafilococos y estreptococos. La aparición de resistencia a la eritromicina en estafilococos y en cepas de estreptococos del grupo A ha hecho que los macrólidos sean menos atractivos como agentes de primera línea para el tratamiento de la faringitis y las infecciones de la piel y los tejidos blandos. La eritromicina se ha estudiado como profilaxis contra la endocarditis durante procedimientos dentales en personas con cardiopatía valvular, pero la clindamicina, que se tolera mejor, la ha reemplazado en gran medida.

La dosificación oral de base o estearato de eritromicina es de 0.25-0.5 g cada 6 horas (para niños, 40 mg/kg/d). La dosificación de eritromicina etilsuccinato es 0.4-0.8 g cada 6 horas. La base oral de eritromicina (1 g) a veces se combina con neomicina oral o kanamicina para la preparación preoperatoria del colon. La dosis intravenosa de lactobionato de eritromicina es de 0.5-1.0 g cada 6 horas para adultos y 15-20 mg/kg/d dividido cada 6 horas para niños. La dosis más alta se recomienda cuando se trata la neumonía causada por *L. pneumophila*.

Reacciones adversas

La anorexia, las náuseas, los vómitos y la diarrea son frecuentes. La intolerancia gastrointestinal, que se debe a una estimulación directa de la motilidad intestinal, es la razón más común para seleccionar una alternativa a la eritromicina. Este efecto secundario en realidad puede ser deseable en algunas circunstancias, lo que lleva al uso fuera de etiqueta de la eritromicina para tratar a los pacientes con gastroparesia.

Las eritromicinas, en particular la formulación más antigua de estolato, pueden producir hepatitis colestásica aguda (fiebre, ictericia, alteración de la función hepática), probablemente como una reacción de hipersensibilidad. La mayoría de los pacientes se recuperan de esto, pero la hepatitis recurre si el medicamento se readministra. Otras reacciones alérgicas incluyen fiebre, eosinofilia y erupciones.

Los metabolitos de la eritromicina inhiben las enzimas del citocromo P450 y, por tanto, aumentan las concentraciones séricas de numerosos medicamentos, incluidos la teofilina, la warfarina, la ciclosporina y la metilprednisolona. La eritromicina aumenta las concentraciones séricas de digoxina oral al incrementar su biodisponibilidad.

CLARITROMICINA

La claritromicina se deriva de la eritromicina mediante la adición de un grupo metilo y tiene una mejor estabilidad ácida y absorción oral en comparación con la eritromicina. Su mecanismo de acción es el mismo que el de la eritromicina. La claritromicina y la eritromicina son similares con respecto a la actividad antibacteriana, excepto que la claritromicina es más activa contra el complejo *Mycobacterium avium* (véase capítulo 47). La claritromicina también tiene actividad contra *Mycobacterium leprae*, *Toxoplasma gondii* y *H. influenzae*. Los estreptococos y estafilococos resistentes a la eritromicina también son resistentes a la claritromicina.

Una dosis de 500 mg de claritromicina produce concentraciones séricas de 2-3 mcg/mL. La semivida más larga de la claritromicina (6 horas) en comparación con la eritromicina permite una dosificación dos veces al día. La dosis recomendada es de 250-500 mg dos veces al día o 1 000 mg de la formulación de liberación prolongada una vez al día. La claritromicina penetra bien la mayoría de los tejidos, con concentraciones iguales o superiores a las concentraciones séricas.

La claritromicina se metaboliza en el hígado y se elimina de manera parcial en la orina. El principal metabolito, hidroxiclaritromicina-14, también tiene actividad antibacteriana y se elimina en la orina. Se recomienda la reducción de la dosis (p. ej., una dosis de carga de 500 mg, luego 250 mg una o dos veces al día) en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/min. La claritromicina tiene interacciones medicamentosas similares a las descritas para la eritromicina. Las ventajas de la claritromicina en comparación con la eritromicina son una menor incidencia de intolerancia gastrointestinal y una dosificación menos frecuente.

AZITROMICINA

La azitromicina, un compuesto de anillo macrólido de lactona de 15 átomos, se deriva de la eritromicina mediante la adición de un nitrógeno metilado en el anillo de lactona. Su espectro de actividad, mecanismo de acción y usos clínicos son similares a los de la claritromicina. La azitromicina es activa contra el complejo *M. avium* y *T. gondii*. La azitromicina es ligeramente menos activa que la eritromicina y la claritromicina contra los estafilococos y los estreptococos y es ligeramente más activa contra *H. influenzae.* La azitromicina es muy activa contra *Chlamydia* sp.

La azitromicina difiere de la eritromicina y la claritromicina principalmente en las propiedades farmacocinéticas. Una dosis de 500 mg de azitromicina produce concentraciones séricas relativamente bajas de aproximadamente 0.4 mcg/mL. Sin embargo, la azitromicina penetra muy bien en la mayoría de los tejidos (excepto el líquido cefalorraquídeo) y las células fagocíticas, con concentraciones de tejido que exceden las concentraciones séricas de 10 a 100 veces. El medicamento se libera lentamente de los tejidos (semivida tisular de 2-4 días) para producir una semivida de eliminación que se acerca a los 3 días. Estas propiedades únicas permiten la dosificación de una vez al día y el acortamiento de la duración del tratamiento en muchos casos. Por ejemplo, una sola dosis de 1g de azitromicina es tan efectiva como un ciclo de 7 días de doxiciclina para la cervicitis por clamidia y la uretritis. La azitromicina, como dosis de carga de 500 mg, seguida de una dosis diaria única de 250 mg durante los siguientes 4 días, se usa comúnmente sola o en combinación con un antibiótico betalactámico para tratar la neumonía adquirida en la comunidad.

La azitromicina se absorbe de manera rápida y se tolera bien por vía oral. Los antiácidos de aluminio y magnesio no alteran la biodisponibilidad pero retrasan la absorción y reducen las concentraciones séricas máximas. Debido a que tiene un anillo de lactona de 15 miembros (no 14 miembros), la azitromicina no inactiva las enzimas del citocromo P450 y, por tanto, está libre de las interacciones medicamentosas que se producen con la eritromicina y la claritromicina.

Los antibióticos macrólidos prolongan el intervalo electrocardiográfico QT debido a un efecto sobre los canales iónicos de potasio. La prolongación del intervalo QT puede conducir a la arritmia *torsade des pointes*. Estudios recientes han sugerido que la azitromicina puede estar asociada con un pequeño aumento del riesgo de muerte cardiaca.

FIDAXOMICINA

La fidaxomicina, un macrólido absorbido mínimamente utilizado para tratar infecciones por *Clostridium difficile*, se trata en el capítulo 50.

KETÓLIDOS

Los ketólidos son semisintéticos, macrólidos de anillos de 14 miembros, que difieren de la eritromicina por sustitución de un grupo de ceto-3 por el azúcar neutro de L-cladinosa. La **telitromicina** está aprobada para uso clínico limitado. Es activo *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* sp., *L. pneumophila*, *Chlamydia* sp., *H. pylori*, *Neisseria gonorrhoeae*, *B. fragilis, T. gondii* y ciertas micobacterias no tuberculosas. Muchas cepas resistentes a los macrólidos son susceptibles a los ketólidos porque la modificación estructural de estos compuestos los convierte en sustratos pobres para la resistencia mediada por la bomba de eflujo, y se unen a los ribosomas de algunas especies bacterianas con mayor afinidad que los macrólidos.

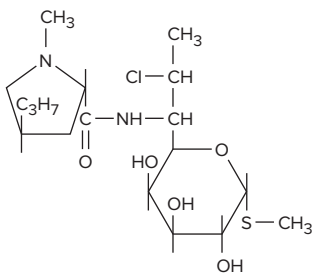
La biodisponibilidad oral de la telitromicina es de 57%, y la penetración de los tejidos y la intracelular es generalmente buena. La telitromicina se metaboliza en el hígado y se elimina mediante una combinación de vías de excreción biliar y urinaria. Se administra como una dosis de 800 mg una vez al día, lo que da como resulta-

do concentraciones séricas máximas de aproximadamente 2 mcg/mL. Es un inhibidor reversible del sistema enzimático CYP3A4 y puede prolongar ligeramente el intervalo QTc. En Estados Unidos, la telitromicina ahora está indicada sólo para el tratamiento de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. Se eliminaron otras indicaciones como infecciones del tracto respiratorio cuando se reconoció que el uso de telitromicina puede provocar hepatitis e insuficiencia hepática. La telitromicina también está contraindicada en pacientes con miastenia grave, ya que puede agravar esta condición. Debido a su potencial para toxicidad grave, se debe dispensar una guía de medicamentos para pacientes aprobada por la FDA que detalle estos riesgos a cualquier paciente que reciba el medicamento.

La solitromicina es un fluorocetolide novedoso que está pendiente de aprobación por parte de la FDA después de que dos ensayos clínicos de fase 3 mostraron falta de inferioridad en comparación con moxifloxacino en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Aunque todavía no se ha comercializado, la dosis utilizada en los ensayos clínicos fue una dosis de carga de 800 mg por vía oral o intravenosa, seguida de 400 mg diarios durante un total de 5 días. La formulación intravenosa fue asociada con mayores tasas de reacciones relacionadas con la infusión en comparación con moxifloxacina. De forma similar a la telitromicina, la solitromicina mantiene la actividad *in vitro* contra las bacterias resistentes a los macrólidos, incluidos *S. pneumoniae,* estafilococos, enterococos, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Su estructura química carece del grupo de cadena lateral de piridina-imidazol, que se cree que contribuye a la hepatotoxicidad de la telitromicina; toxicidad severa no se ha demostrado en ensayos clínicos de fase II o III.

CLINDAMICINA

La clindamicina es un derivado de la **lincomicina** sustituido con cloro, un antibiótico que es elaborado por *Streptomyces lincolnensis*.



Clindamicina

Mecanismo de acción y actividad antibacteriana

La clindamicina, como la eritromicina, inhibe la síntesis de proteínas al interferir con la formación de complejos de iniciación y con reacciones de translocación de aminoacilo. El sitio de unión para la clindamicina en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano es idéntico al de la eritromicina. La clindamicina inhibe los estreptococos, los estafilococos y los neumococos a una concentración de 0.5-5 mcg/mL. Los enterococos y organismos aerobios gramnegativos son resistentes. *Bacteroides* sp. y otros anaerobios son a menudo susceptibles, aunque la resistencia puede estar aumentando, particularmente en anaerobios gramnegativos. La resistencia a la clindamicina, que por lo general confiere resistencia cruzada a los macrólidos, se debe a 1) la mutación del sitio del receptor ribosomal; 2) modificación del receptor por una metilasa expresada constitutivamente (véase la sección sobre "resistencia a la eritromicina", más arriba), y 3) inactivación enzimática de clindamicina. Las especies aerobias gramnegativas son intrínsecamente resistentes debido a la mala permeabilidad de la membrana externa.

Farmacocinética

Las dosis orales de clindamicina, 0.15-0.3 g cada 8 horas (10-20 mg/kg/d para niños), producen niveles séricos de 2-3 mcg/mL. Cuando se administra por vía intravenosa, 600 mg de clindamicina cada 8 horas da niveles de 5-15 mcg/mL. El medicamento tiene 90% de proteínas. La clindamicina penetra bien en la mayoría de los tejidos, siendo el cerebro y el líquido cefalorraquídeo importantes excepciones. También penetra bien en los abscesos, y es captada y concentrada activamente por las células fagocíticas. La clindamicina es metabolizada por el hígado, y tanto el fármaco activo como los metabolitos activos se excretan en la bilis y la orina. La semivida es de aproximadamente 2.5 horas en individuos normales, aumentando a 6 horas en pacientes con anuria. No se requiere ajuste de dosis para insuficiencia renal.

Uso clínico

La clindamicina se indica para el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos causadas por estreptococos y estafilococos. Puede ser activo contra cepas adquiridas en la comunidad de *S. aureus* resistentes a la meticilina, aunque la resistencia ha ido en aumento. Se usa comúnmente junto con penicilina G para tratar el síndrome de shock tóxico o la fascitis necrosante causada por *Streptococcus* del grupo A. En este contexto, su uso por lo general se limita a las 48 a 72 horas iniciales de tratamiento con el objetivo de inhibir la producción de toxinas. La clindamicina también se indica para el tratamiento de infecciones causadas por *Bacteroides* sp. sensibles y otros anaerobios. La clindamicina, a veces en combinación con un aminoglucósido o cefalosporina, se usa para tratar heridas penetrantes del abdomen y el intestino; infecciones que se originan en el tracto genital femenino, por ejemplo, aborto séptico, abscesos pélvicos o enfermedad inflamatoria pélvica, y abscesos pulmonares y periodontales. La clindamicina se recomienda para la profilaxis de la endocarditis en pacientes con cardiopatía valvular específica que se someten a ciertos procedimientos dentales y tienen alergias significativas a la penicilina. La clindamicina más primaquina es una alternativa efectiva al trimetoprim-sulfametoxazol para la neumonía *Pneumocystis jiroveci* de moderada a moderadamente grave en pacientes con sida. También se usa en combinación con pirimetamina para la toxoplasmosis cerebral relacionada con el sida.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes son diarrea, náuseas y erupciones cutáneas. La función hepática alterada (con o sin ictericia) y la neutropenia a veces ocurren. La administración de clindamicina es un factor de riesgo para la diarrea y la colitis por *C. difficile*.

ESTREPTOGRAMINAS

MECANISMO DE ACCIÓN Y ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL

La **quinupristina-dalfopristina** es una combinación de dos estreptograminas —quinupristina, una estreptogramina B y dalfopristina, una estreptogramina A— en una proporción de 30:70.

Las estreptograminas comparten el mismo sitio de unión ribosomal que los macrólidos y la clindamicina y, por tanto, inhiben la síntesis de proteínas de manera idéntica. La quinupristina-dalfopristina es rápidamente bactericida para la mayoría de los organismos susceptibles, excepto *Enterococcus faecium*, que se elimina lentamente. La quinupristina-dalfopristina es activa contra los cocos grampositivos, incluyendo cepas de estreptococos resistentes a múltiples fármacos, cepas resistentes a la penicilina de *S. pneumoniae*, cepas de estafilococos susceptibles y resistentes a la meticilina y *E. faecium* (pero no a *Enterococcus faecalis*). La resistencia se debe a la modificación del sitio de unión de quinupristina (resistencia de tipo MLS-B), la inactivación enzimática de dalfopristina o eflujo.

Farmacocinética

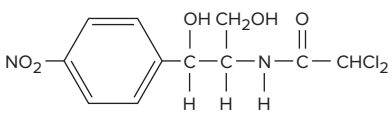
La quinupristina-dalfopristina se administra por vía intravenosa a una dosis de 7.5 mg/kg cada 8-12 horas. Las concentraciones séricas máximas después de una infusión de 7.5 mg/kg durante 60 minutos son 3 mcg/mL para quinupristina y 7 mcg/mL para dalfopristina. La quinupristina y el dalfopristina se metabolizan de manera muy rápida, con semividas de 0.85 y 0.7 horas, respectivamente. La eliminación es principalmente por la ruta fecal. El ajuste de la dosis no es necesario para insuficiencia renal, diálisis peritoneal o hemodiálisis. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática pueden no tolerar el fármaco a las dosis habituales debido a un área aumentada bajo la curva de concentración tanto de los fármacos originales como de los metabolitos. Esto puede requerir una reducción de la dosis a 7.5 mg/kg cada 12 horas o 5 mg/kg cada 8 horas. La quinupristina y dalfopristina inhiben significativamente CYP3A4, que metaboliza warfarina, diazepam, quetiapina, simvastatina y ciclosporina, entre muchos otros. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de ciclosporina.

Usos clínicos y efectos adversos

La quinupristina-dalfopristina está aprobada para el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos o por cepas de *E. faecium* resistentes a la vancomicina, pero no *E. faecalis*, que es intrínsecamente resistente, probablemente debido a un mecanismo de resistencia de tipo eflujo. Las principales toxicidades son los eventos relacionados con la infusión, como el dolor en el sitio de infusión y el síndrome de artralgia-mialgia. La quinupristina-dalfopristina se usa de forma limitada en Estados Unidos. Debido a la disponibilidad de alternativas mejor toleradas.

CLORANFENICOL

El cloranfenicol cristalino es un compuesto neutro y estable con la siguiente estructura:



Cloranfenicol

Es soluble en alcohol pero poco soluble en agua. El succinato de cloranfenicol, que se usa para administración parenteral, es altamente soluble en agua. Se hidroliza *in vivo* con liberación de cloranfenicol libre.

Mecanismo de acción y actividad antimicrobiana

El cloranfenicol es un inhibidor de la síntesis de proteínas microbianas y es bacteriostático contra la mayoría de los organismos susceptibles. Se une reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (figura 44-1) e inhibe la formación del enlace peptídico (paso 2). El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro que es activo contra organismos grampositivos y gramnegativos tanto aeróbicos como anaeróbicos. También está activo contra las rickettsias pero no contra las clamidias. La mayoría de las bacterias grampositivas se inhiben a concentraciones de 1-10 mcg/mL, y muchas bacterias gramnegativas se inhiben con concentraciones de 0.2-5 mcg/mL. *H. influenzae, Neisseria meningitidis* y algunas cepas de *Bacteroides* son altamente susceptibles; para estos organismos, el cloranfenicol puede ser bactericida. La resistencia de bajo nivel al cloranfenicol puede surgir de grandes poblaciones de células susceptibles al cloranfenicol mediante la selección de mutantes que son menos permeables al fármaco. La resistencia clínicamente significativa se debe a la producción de cloranfenicol acetiltransferasa, una enzima codificada por el plásmido que inactiva el fármaco.

Farmacocinética

La dosis habitual de cloranfenicol es de 50-100 mg/kg/d dividida cada 6 horas. Ya no está disponible en Estados Unidos como una formulación oral. La formulación parenteral es un profármaco, el cloranfenicol succinato, que se hidroliza para producir cloranfenicol libre, dando niveles en sangre algo más bajos que los alcanzados con el fármaco administrado por vía oral. El cloranfenicol se distribuye ampliamente en casi todos los tejidos y fluidos corporales, incluidos el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo, de modo que la concentración de cloranfenicol en el tejido cerebral puede ser igual a la del suero. El medicamento penetra las membranas celulares fácilmente.

La mayor parte del fármaco se inactiva por conjugación con ácido glucurónico (principalmente en el hígado) o por reducción a aminas aril inactivas. El cloranfenicol activo, alrededor de 10% de la dosis total administrada, y sus productos de degradación inactiva se eliminan en la orina. Una pequeña cantidad del fármaco activo se excreta en la bilis y las heces. No hay ajustes de dosis específicos recomendados en insuficiencia renal o hepática; sin embargo, el medicamento se acumulará y se debe usar con precaución adicional en estas situaciones.

Los recién nacidos de menos de una semana y los bebés prematuros también eliminan menos cloranfenicol y la dosis debe reducirse a 25 mg/kg/día.

Usos clínicos

Debido a la toxicidad potencial, la resistencia bacteriana y la disponibilidad de muchas otras alternativas efectivas, el cloranfenicol rara vez se usa en Estados Unidos. Se puede considerar para el tratamiento de infecciones graves de rickettsias como el tifus y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Es una alternativa a un antibiótico lactámico β para el tratamiento de la meningitis bacteriana que ocurre en pacientes que tienen reacciones de hipersensibilidad importantes a la penicilina.

Reacciones adversas

Los adultos en ocasiones desarrollan trastornos gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas son raros en los niños. La candidiasis oral o vaginal puede ocurrir como resultado de la alteración de la flora microbiana normal.

El cloranfenicol comúnmente causa una supresión reversible relacionada con la dosis de la producción de glóbulos rojos a dosis superiores a 50 mg/kg/d después de 1-2 semanas. La anemia aplásica, una consecuencia rara (uno de cada 24 000 a 40 000 ciclos de tratamiento) de la administración de cloranfenicol por cualquier vía, es una reacción idiosincrásica no relacionada con la dosis, aunque ocurre con mayor frecuencia con el uso prolongado. La anemia aplásica tiende a ser irreversible y puede ser fatal, aunque puede responder al trasplante de médula ósea o a la terapia inmunosupresora. Debido a la gravedad de esta reacción, se ha agregado una advertencia a su etiqueta en Estados Unidos.

Los recién nacidos carecen de un mecanismo efectivo de conjugación de ácido glucurónico para la degradación y desintoxicación del cloranfenicol. En consecuencia, cuando a los bebés se les administran dosis superiores a 50 mg/kg/d, el medicamento puede acumularse, dando como resultado el **síndrome del bebé gris**, con vómitos, flacidez, hipotermia, color gris, shock y colapso vascular. Para evitar este efecto tóxico, el cloranfenicol debe usarse con precaución en bebés y la dosis limitada a 50 mg/kg/d (o menos durante la primera semana de vida) en recién nacidos y 25 mg/kg/d en recién nacidos prematuros.

El cloranfenicol inhibe las enzimas microsomales hepáticas que metabolizan varias drogas. Las semividas de estos fármacos son prolongadas y las concentraciones séricas de fenitoína, tolbutamida, clorpropamida y warfarina están aumentadas.

OXAZOLIDINONAS

MECANISMO DE ACCIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La **linezolida** es un miembro de la clase oxazolidinona de antimicrobianos sintéticos. Es activo contra organismos grampositivos incluyendo estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios grampositivos y bacilos grampositivos como corinebacterias, *Nocardia* sp. y *L. monocytogenes.* Es principalmente un agente bacteriostático pero es bactericida contra los estreptococos. También es activo contra *Mycobacterium tuberculosis*.

La linezolida inhibe la síntesis de proteínas al evitar la formación del complejo ribosómico que inicia la síntesis de proteínas. Su sitio único de unión, ubicado en el RNA ribosómico 23S de la subunidad 50S, no produce resistencia cruzada con otras clases de fármacos. La resistencia es causada por la mutación del sitio de unión de linezolida en el RNA ribosómico 23S.

Farmacocinética

La linezolida está 100% biodisponible después de la administración oral y tiene una semivida de 4-6 horas. Se metaboliza por metabolismo oxidativo, produciendo dos metabolitos inactivos. No es un inductor ni un inhibidor de las enzimas del citocromo P450. Las concentraciones séricas máximas promedian 18 mcg/mL después de una dosis oral de 600 mg; las concentraciones de líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) alcanzan aproximadamente 60-70% del nivel sérico. La dosis recomendada para la mayoría de las indicaciones es de 600 mg dos veces al día, ya sea por vía oral o intravenosa.

Usos clínicos

La linezolida está aprobado para las infecciones por *E. faecium* resistente a la vancomicina, la neumonía asociada a la atención médica, la neumonía adquirida en la comunidad y las infecciones complicadas y no complicadas de la piel y los tejidos blandos causados por bacterias grampositivas susceptibles. Los usos sin etiqueta de linezolida incluyen el tratamiento de la tuberculosis resistente a multifármacos y las infecciones por *Nocardia*.

Efectos adversos

La principal toxicidad de linezolida es hematológica; los efectos son reversibles y por lo general leves. La trombocitopenia es la manifestación más común (se observa en casi 3% de los cursos de tratamiento), en particular cuando el medicamento se administra por más de 2 semanas. También pueden aparecer anemia y neutropenia, más comúnmente en pacientes con una predisposición o supresión subyacente de la médula ósea. Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica y acidosis láctica con cursos prolongados de linezolida. Se cree que estos efectos secundarios están relacionados con la inhibición inducida por linezolida de la síntesis de proteína mitocondrial. Existen informes de casos de síndrome de serotonina (véase capítulo 16) que ocurren cuando linezolida se coadministra con fármacos serotoninérgicos, con mayor frecuencia antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La FDA ha emitido una advertencia sobre el uso de la droga con agentes serotoninérgicos.

La **tedizolida** es el resto activo del profármaco fosfato de tedizolida, una oxazolidinona de próxima generación, con alta potencia contra bacterias grampositivas, incluyendo *S. aureus* resistente a la meticilina. Está aprobada por la FDA en una dosis de 200 mg por vía oral o intravenosa una vez al día durante 6 días para el tratamiento de la piel y las infecciones de tejidos blandos. Las ventajas potenciales sobre linezolida incluyen una mayor potencia contra los estafilococos y una semivida más larga de 12 horas, lo que permite una dosificación de una vez al día. Puede estar asociado con un menor riesgo de supresión de la médula ósea; sin embargo, no se ha estudiado durante una duración prolongada de la terapia. Se cree que tiene un menor riesgo de toxicidad serotoninérgica, pero el uso concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina no se ha evaluado formalmente. La tedizolida está más unida a proteínas (70-90%) que linezolida (31%); no hay datos sobre la penetración de CSF de tedizolida.

RESUMEN Tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas y oxazolidinonas

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
TETRACICLINAS				
• Tetraciclina	Previene la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad ribosómica 30S	Actividad bacteriostática contra bacterias susceptibles	Infecciones causadas por micoplasmas, clamidias, rickettsias, algunas espiroquetas • malaria • *H. pylori* • acné	Oral • aclaramiento mixto (semivida de 8 h) • dosificado cada 6 h • cationes divalentes que alteran la absorción oral • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal, hepatotoxicidad, fotosensibilidad, deposición en los huesos y los dientes
• *Doxiciclina: oral e IV; semivida más larga (18 h) dosificada dos veces al día; eliminación no renal; la absorción se ve mínimamente afectada por los cationes divalentes; se usa para tratar la neumonía adquirida en la comunidad y las exacerbaciones de la bronquitis.*				
• *Minociclina: oral e IV; semivida más larga (16 h) tan dosificado dos veces al día; frecuentemente causa toxicidad vestibular reversible.*				
• *Tigeciclina: IV; inafectado por comunes mecanismos de resistencia a tetraciclina; muy amplio espectro de actividad en contra de grampositivo, gramnegativo, y anaeróbico contra bacterias; náuseas y vómitos son las principales toxicidades.*				
MACRÓLIDOS				
• Eritromicina	• Previene la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad ribosómica 50S	Actividad bacteriostática contra bacterias susceptibles	Neumonía adquirida en la comunidad • pertussis • infecciones corinebacteriana y por clamidia	Oral, IV • aclaramiento hepático (semivida 1.5 h) • dosificado cada 6 h • inhibidor del citocromo P450 • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal, hepatotoxicidad, prolongación del QTc
• *Claritromicina: oral; más semivida (6 h) tan dosificado dos veces diario; adicional actividad* versus *complejo* M. avium, *toxoplasma y* M. leprae.				
• *Azitromicina: oral, IV; muy larga semivida (68 h) permite para una vez al día dosificación y 5 días curso de terapia de neumonía adquirida en la comunidad; no inhibe las enzimas del citocromo p450*				
• *Telitromicina: oral; no afectado por la resistencia mediada por eflujo, por lo que es activo frente a muchas cepas de neumococos resistentes a la eritromicina; casos raros de insuficiencia hepática fulminante*				
LINCOSAMIDA				
• Clindamicina	• Previene la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad ribosómica 50S	Actividad bacteriostática contra bacterias susceptibles	Infecciones de piel y tejidos blandos • infecciones anaeróbicas	Oral, IV • aclaramiento hepático (semivida de 2.5 h) • dosificación cada 6-8 horas • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal, colitis por *C. difficile*
ESTREPTOGRAMINAS				
• Quinupristina-dalfopristina	Previene la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad ribosómica 50S	Rápida actividad bactericida contra la mayoría de las bacterias susceptibles	Infecciones causadas por estafilococos o cepas resistentes a la vancomicina de *E. faecium*	IV • aclaramiento hepático • dosificado cada 8-12 h • inhibidor del citocromo P450 • *Toxicidad:* mialgias y artralgias graves relacionadas con la infusión
CLORANFENICOL				
	Previene la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad ribosómica 50S	Actividad bacteriostática contra bacterias susceptibles	El uso es raro en el mundo desarrollado debido a toxicidades graves	IV • depuración hepática (semivida de 2.5 h) • la dosis es de 50-100 mg/kg/d en cuatro dosis divididas • *Toxicidad:* anemia relacionada con la dosis, anemia aplásica idiosincrásica, síndrome del bebé gris

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
OXAZOLIDINONAS				
• Linezolida	Previene la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose al RNA ribosómico 23S de la subunidad 50S	Actividad bacteriostática contra bacterias susceptibles	Infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina	Oral, IV • aclaramiento hepático (semivida 6 h) • dosificado dos veces al día • *Toxicidad*: supresión de la médula ósea dependiente de la duración, neuropatía óptica y neuritis óptica • puede ocurrir síndrome de serotonina cuando se administra concomitantemente con otros fármacos serotoninérgicos (p. ej., inhibidores de la recaptación de serotonina)
• *Tedizolida: oral e IV; semivida más larga (12 h) así dosificada una vez al día; aumento de potencia frente a estafilococos; aprobado para uso en infecciones de piel y tejidos blandos*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Cloranfenicol	Genérico, Cloromicetina
TETRACICLINAS	
Demeclociclina	Genérico, Declomicina
Doxiciclina	Genérico, Vibramicina, otros
Minociclina	Genérico, Minocina, otros
Tetraciclina	Genérico, otros
Tigeciclina	Tigacil
MACRÓLIDOS	
Azitromicina	Genéricos, Zithromax
Claritromicina	Genéricos, Biaxin
Eritromicina	Genéricos, otros
KETÓLIDOS	
Telitromicina	Ketek
LINCOMICINA	
Clindamicina	Genéricos, Cleocina
ESTREPTOGRAMINAS	
Quinupristina y dalfopristina	Sinercido
OXAZOLIDINONE	
Linezolida	Genérico, Zyvox
Tedizolida	Sivextro

REFERENCIAS

Barrera CM, *et al.* Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: A global, double-blind, multicenter, randomized, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). *Lancet* 2016;16:421.

Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65:232.

De Vriese AS, *et al.* Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1111.

Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. 2011;66(Suppl4):S7.

File TM Jr., *et al.* SOLITAIRE-IV: A randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous-to-oral solithromycin to intravenous-to-oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016;63:1007.

Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005;5:209.

Leclerq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002;34:482.

Lee M *et al.* Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508.

Livermore DM. Tigecycline: What is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother* 2005;56:611.

Moran GJ, *et al.* Methicillin-resistant S aureus infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666.

Moran GJ, *et al.* Tedizolid for 6 days *versus* linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): A randomized, doubleblind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;14:696.

Prokocimer P, *et al.* Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *JAMA* 2013;309:559.

Tasina E, *et al.* Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11:834.

Van Bambeke F. Renaissance of antibiotics against difficult infections: Focus on oritavancin and new ketolides and quinolones. *Ann Med* 2014; 46:512.

Wayne RA, *et al.* Azithromycin and risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881.

Woytowish MR, Rowe AS. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother* 2013; 47:388.

Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: Azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:621.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Una tetraciclina o un macrólido son eficaces en el tratamiento de la cervicitis por clamidia. La doxiciclina a una dosis de 100 mg VO dada por 7 días es la tetraciclina preferida, mientras que la azitromicina como una dosis única de 1 g es el macrólido preferido. Si la paciente está embarazada, las tetraciclinas estarían contraindicadas y debería recibir azitromicina, que es segura durante el embarazo.

CAPÍTULO

45 Aminoglucósidos y espectinomicina

Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 45 años sin antecedentes médicos significativos, ingresó en la unidad de cuidados intensivos (ICU, *Intensive Care Unit*) hace 10 días después de sufrir quemaduras de tercer grado en más de 40% de su cuerpo. Hasta las últimas 24 horas se había mantenido relativamente estable; sin embargo, ahora tiene fiebre (39.5 ˚C [103.1 ˚F]) y su conteo de glóbulos blancos ha aumentado de 8 500 a 20 000/mm^3. También tuvo un episodio de hipotensión (86/50 mm Hg) que mejoró tras un bolo de fluidos. Se extrajo sangre en el momento de la fiebre para realizar hemocultivos y los resultados están pendientes. El médico que lo atiende en la ICU está preocupado por una infección en la circulación sanguínea, y decide tratarla con una terapia antimicrobiana de combinación empírica dirigida contra la *Pseudomonas aeruginosa*. La terapia combinada incluye tobramicina. El paciente pesa 70 kg (154 lbs) y tiene una eliminación de creatinina estimada en 90 mL/min. ¿Cómo debería ser dosificada la tobramicina utilizando estrategias de dosificación de una dosis diaria única y convencionales? ¿Cómo se debería monitorear cada régimen para determinar eficacia y toxicidad?

Los medicamentos descritos en este capítulo son bactericidas inhibidores de la síntesis de proteínas que interfieren con la función ribosomal. Estos agentes son útiles principalmente contra microorganismos gramnegativos aerobios.

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos incluyen **estreptomicina**, **neomicina**, **kanamicina**, **amikacina**, **gentamicina**, **tobramicina**, **sisomicina**, **netilmicina** y otros. Se usan más ampliamente en combinación con otros agentes para tratar organismos resistentes a los medicamentos; por ejemplo, se usan con un antibiótico betalactámico en infecciones graves por bacterias gramnegativas, con un antibiótico betalactámico o vancomicina para la endocarditis grampositiva, y con uno o más agentes para el tratamiento de infecciones por micobacterias, como la tuberculosis.

Propiedades generales de los aminoglucósidos

A. Propiedades físicas y químicas

Los aminoglucósidos tienen un anillo de hexosa, ya sea estreptidina (en estreptomicina) o 2-desoxiestireptamina (en otros aminoglucósidos), a la que se unen varios aminoazúcares mediante enlaces glucosídicos (figuras 45-1 y 45-2). Son solubles en agua, estables en solución y más activos en pH alcalino que en pH ácido.

B. Mecanismo de acción

El modo de acción de la estreptomicina se ha estudiado más de cerca que el de otros aminoglucósidos, pero se cree que todos los aminoglucósidos actúan de manera similar. Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de la síntesis de proteínas, pero el mecanismo preciso para la actividad bactericida no está claro. El evento inicial es la difusión pasiva mediante canales de porina a través de la membrana externa (véase la figura 43-3). El fármaco se transporta luego activamente a través de la membrana de la célula hasta el citoplasma por un proceso dependiente del oxígeno. El gradiente electroquímico transmembrana suministra la energía para este proceso, y el transporte se acopla a una bomba de protones. El bajo pH extracelular y las condiciones anaeróbicas inhiben el transporte al reducir el gradiente. El transporte puede potenciarse mediante fármacos activos para la pared celular como penicilina o vancomicina; esta mejora puede ser la base de la sinergia de esos antibióticos con los aminoglucósidos.

Dentro de la célula, los aminoglucósidos se unen a las proteínas ribosómicas de la subunidad 30S. Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas en al menos tres formas (figura 45-3): 1) interferencia con el complejo de iniciación de la formación de péptidos; 2) lectura incorrecta del mRNA que causa la incorporación de ami-

* El autor agradece a los doctores Henry F. Chambers y Daniel H. Deck por sus contribuciones a las ediciones previas.

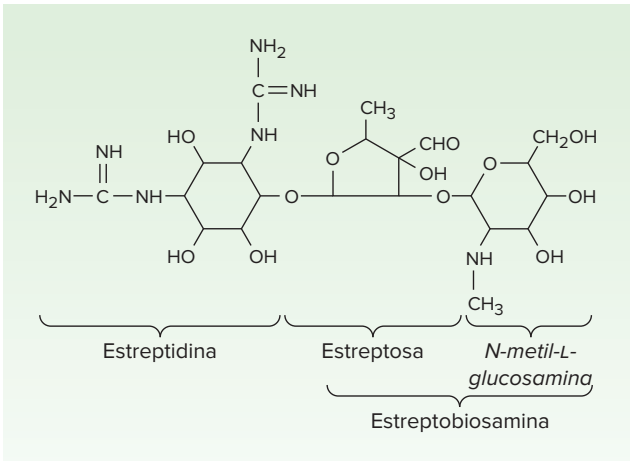
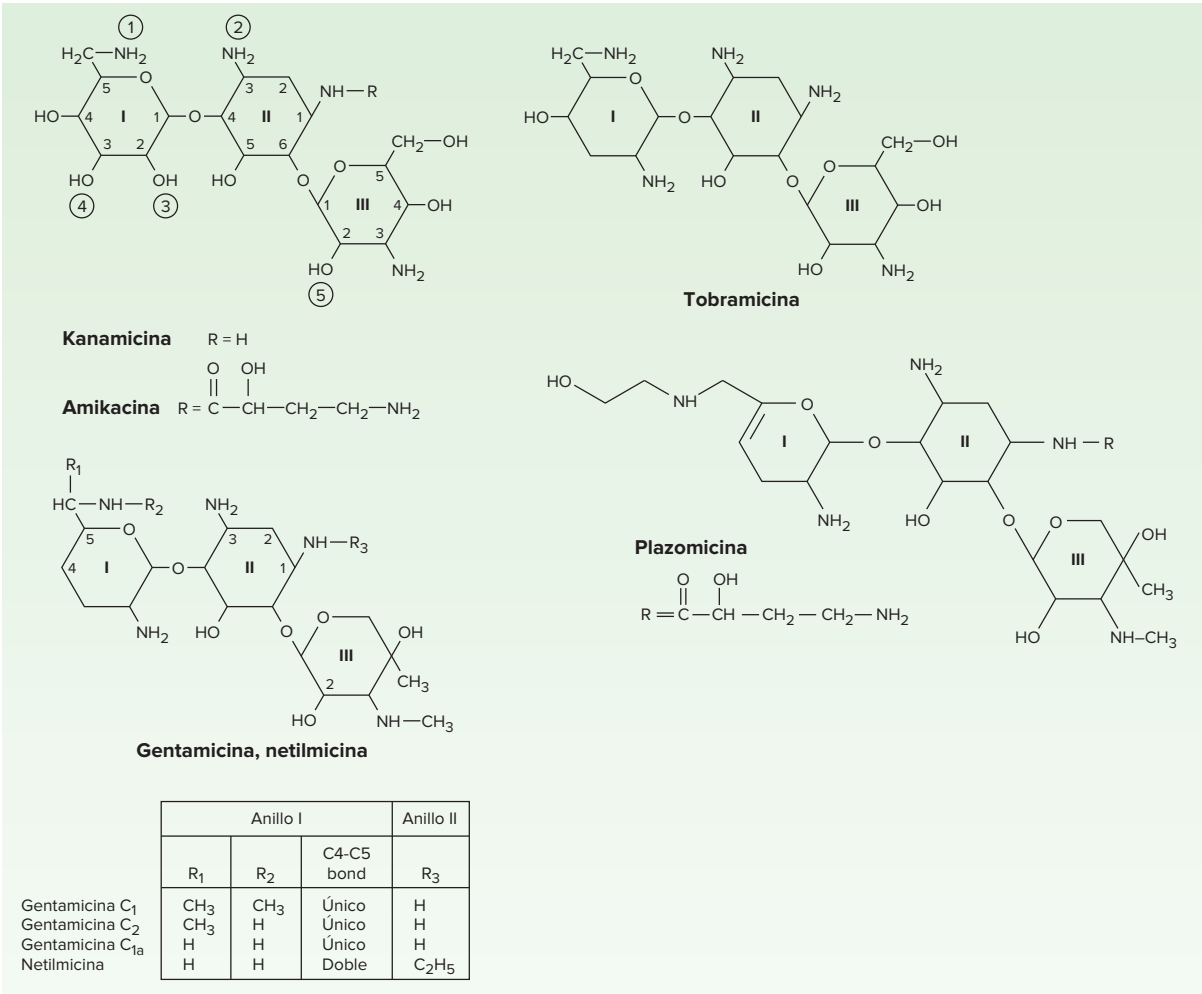


FIGURA 45-1 Estructura de la estreptomicina.

noácidos incorrectos en el péptido y trae como resultado una proteína no funcional, y 3) separación de polisomas en monosomas no funcionales. Estas actividades ocurren más o menos simultáneamente, y el efecto general es irreversible y conduce a la muerte celular.

C. Mecanismos de resistencia

Se han establecido tres mecanismos principales de resistencia: 1) producción de una enzima transferasa que inactiva el aminoglucósido por adenilación, acetilación o fosforilación. Éste es el principal tipo de resistencia que se encuentra clínicamente. 2) Existe una entrada deteriorada del aminoglucósido en la célula. Esto puede ser el resultado de la mutación o eliminación de una proteína porina involucrada en el transporte y mantenimiento del gradiente electroquímico o de las condiciones de crecimiento en las que el proceso de transporte dependiente de oxígeno no es funcional. 3) La proteína receptora en la subunidad ribosómica 30S puede eliminarse o alterarse como resultado de una mutación.



	Anillo I			Anillo II
	R_1	R_2	C4-C5 bond	R_3
Gentamicina C_1	CH_3	CH_3	Único	H
Gentamicina C_2	CH_3	H	Único	H
Gentamicina C_{1a}	H	H	Único	H
Netilmicina	H	H	Doble	C_2H_5

FIGURA 45-2 Estructuras de varios antibióticos aminoglucósidos importantes. El anillo II es 2-desoxiestireptamina. Se puede ver el parecido entre la kanamicina y la amikacina y entre la gentamicina, la netilmicina y la tobramicina. Los anillos II y III de plazomicina son similares a las otras estructuras; comparte el mismo grupo R del ácido hidroxilo-aminobutírico que la amikacina. Su anillo difiere de la amikacina en que es insaturado. Los números circulados en la molécula de kanamicina indican puntos de ataque de las enzimas transferasas bacterianas mediadas por plásmidos que pueden inactivar este fármaco. ①, ② y ③, acetiltransferasa; ④, fosfotransferasa; ⑤, adenililtransferasa. La amikacina es resistente a la modificación en ②, ③, ④ y ⑤; mientras que la plazomicina es resistente a la modificación en ①, ②, ④ y ⑤.

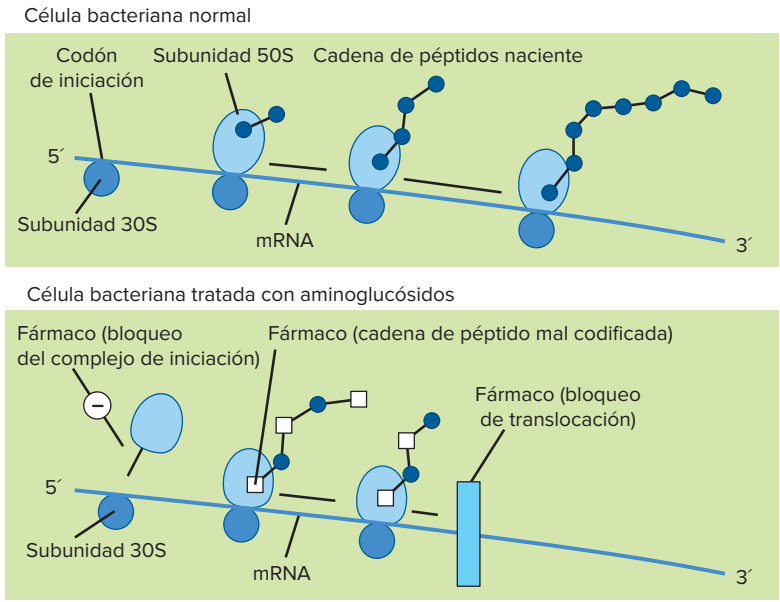


FIGURA 45-3 Mecanismos de acción putativos de los aminoglucósidos sobre las bacterias. La síntesis normal de proteínas se muestra en el panel superior. Se han descrito al menos tres efectos aminoglucósidos, como se muestra en el panel inferior: bloqueo formación del complejo de iniciación; codificación errónea de aminoácidos en la cadena peptídica emergente debido a la lectura errónea del mRNA, y bloqueo de la translocación sobre mRNA. El bloqueo del movimiento del ribosoma puede ocurrir después de la formación de un único complejo de iniciación, lo que da como resultado una cadena de mRNA con un único ribosoma, denominado monosoma. (Reproducida con permiso de Trevor AT, Katzung BG, Masters SB. *Pharmacology: Examination & Board Review.* 6th ed. McGraw-Hill; 2002. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

D. Farmacocinética y dosificación una vez al día

Los aminoglucósidos se absorben muy poco por el tracto gastrointestinal intacto, y casi la totalidad de la dosis oral se excreta en las heces después de ser administrada. Sin embargo, los medicamentos pueden ser absorbidos si hay ulceraciones. Los aminoglucósidos generalmente se administran por vía intravenosa en forma de infusión durante 30-60 minutos. Después de la inyección intramuscular, los aminoglucósidos se absorben bien, dando concentraciones máximas en sangre tras 30-90 minutos. Después de una breve fase de distribución, las concentraciones séricas máximas son idénticas a las de la inyección intravenosa. La semivida de los aminoglucósidos en el suero es de 2-3 horas, aumentando a 24-48 horas en pacientes con deterioro significativo de la función renal. Los aminoglucósidos se eliminan sólo de forma parcial e irregular por hemodiálisis —por ejemplo, 40-60% para la gentamicina—, e incluso menos eficazmente por diálisis peritoneal. Los aminoglucósidos son compuestos altamente polares, que no entran fácilmente en las células. En gran medida están excluidos del sistema nervioso central y del ojo. Sin embargo, en presencia de inflamación activa, los niveles de líquido cefalorraquídeo alcanzan 20% de los niveles plasmáticos y, en la meningitis neonatal, los niveles pueden ser más altos. Se requiere una inyección intratecal o intraventricular para altos niveles en el líquido cerebroespinal. Incluso después de la administración parenteral, las concentraciones de aminoglucósidos no son elevadas en la mayoría de los tejidos, excepto en la corteza renal. La concentración en la mayoría de las secreciones también es modesta; en la bilis, el nivel puede alcanzar 30% del nivel en sangre. Con una terapia prolongada, la difusión en el líquido pleural o sinovial puede dar lugar a concentraciones de 50-90% de la del plasma.

Tradicionalmente, los aminoglucósidos se han administrado en dos o tres dosis iguales por día en pacientes con función renal normal. Sin embargo, la administración de la dosis diaria completa en una sola inyección puede preferirse en muchas situaciones clínicas por al menos dos razones. Los aminoglucósidos exhiben una **acción bactericida dependiente de la concentración**; es decir, concentraciones más altas matan una mayor proporción de bacterias y a un ritmo más rápido. También tienen un **efecto posantibiótico** significativo, de modo que la actividad antibacteriana persiste más allá del tiempo durante el cual el medicamento medible está presente. El efecto posantibiótico de los aminoglucósidos puede durar varias horas. Debido a estas propiedades, una cantidad total dada de aminoglucósidos puede tener una mejor eficacia cuando se administra como una sola dosis grande que cuando se administra en dosis múltiples más pequeñas.

Cuando se administran con un antibiótico activo de la pared celular (un betalactámico o vancomicina), los aminoglucósidos pueden exhibir una **sinergia bactericida** contra ciertas bacterias. El efecto de los medicamentos en combinación es mayor que el efecto anticipado de cada medicamento individual; es decir, el efecto bactericida de la combinación es mayor que la suma de sus efectos individuales. Esta sinergia puede ser importante en ciertas situaciones clínicas, como la endocarditis.

Los efectos adversos de los aminoglucósidos dependen tanto del tiempo como de la concentración. Es improbable que ocurra toxicidad hasta que se alcanza un cierto umbral de concentración, pero, una vez que se logra, el tiempo más allá de este umbral se vuelve crítico. Este umbral no se define con precisión, pero una concentración mínima por encima de 2 mcg/mL es predictivo de toxicidad. A dosis clínicamente relevantes, el tiempo total por encima de este umbral es mayor con múltiples dosis más pequeñas de fármaco que con una sola dosis grande.

Numerosos estudios clínicos demuestran que una sola dosis diaria de aminoglucósido es igual de efectiva —y probablemente menos tóxica— que múltiples dosis más pequeñas. Por tanto, muchas autoridades recomiendan que los aminoglucósidos se administren como una única dosis diaria en la mayoría de las situaciones clínicas. Sin embargo, la eficacia de la dosificación una vez al día de los aminoglucósidos en la terapia de combinación de la endocarditis enterocócica y estafilocócica en pacientes con una válvula protésica aún no se ha definido, y aún se recomienda la administración de dosis más bajas dos o tres veces al día. Por el contrario, los datos limitados son compatibles con la dosificación una vez al día en la endocarditis estreptocócica. El papel de la dosificación una vez al día en el embarazo, la obesidad y en recién nacidos tampoco está bien definido.

La dosificación una vez al día tiene posibles ventajas prácticas. Por ejemplo, las determinaciones repetidas de concentraciones séricas son innecesarias, a menos que se administre un aminoglucósido por más de 3 días. Un medicamento administrado una vez al día en lugar de tres veces al día requiere menos trabajo. Y la dosificación de una vez al día es más factible para la terapia ambulatoria.

Los aminoglucósidos son eliminados por el riñón y la excreción es directamente proporcional a la eliminación de creatinina. Para evitar la acumulación y los niveles tóxicos, generalmente se evita la dosificación de aminoglucósidos una vez al día si se altera la función renal. Los cambios rápidos en la función renal, que pueden ocurrir con una lesión renal aguda, también deben monitorearse para evitar sobredosis o infradosificación. Si se evitan estas dificultades, la dosificación de aminoglucósidos una vez al día es segura y efectiva. Si la eliminación de creatinina es >60 mL/min, se recomienda una sola dosis diaria de 5-7 mg/kg de gentamicina o tobramicina (15 mg/kg para amikacina). Para pacientes con eliminación de creatinina <60 mL/min, se recomienda la dosificación tradicional como se describe a continuación. Con la dosificación de una vez al día, las concentraciones en plasma no necesitan ser controladas rutinariamente hasta el segundo o tercer día de terapia, dependiendo de la estabilidad de la función renal y la duración anticipada de la terapia. En la mayoría de las circunstancias, no es necesario verificar las concentraciones máximas; podría considerarse una excepción cuando se aseguran concentraciones máximas suficientemente altas para tratar infecciones causadas por patógenos resistentes a los medicamentos. El objetivo es administrar el medicamento de modo que las concentraciones <1 mcg/mL estén presentes entre 18 y 24 horas después de la administración. Esto proporciona tiempo suficiente para que ocurra la depuración del medicamento antes de que se administre la siguiente dosis. Se han desarrollado y validado varios nomogramas para ayudar a los médicos con la dosificación de una vez al día (por ejemplo, la referencia de Freeman).

Con la dosificación tradicional se deben hacer ajustes para prevenir la acumulación del fármaco y la toxicidad en pacientes con insuficiencia renal. O bien la dosis del fármaco se mantiene constante y el intervalo entre dosis aumenta, o el intervalo se mantiene constante y la dosis se reduce. Se han construido nomogramas y fórmulas que relacionan los niveles de creatinina sérica con los ajustes en los regímenes de tratamiento tradicionales. Debido a que la eliminación de aminoglucósidos es directamente proporcional a la eliminación de creatinina, un método para determinar la dosis de estos fármacos es estimar la eliminación de creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault descrita en el capítulo 60. Para un régimen de dosificación tradicional de dos o tres veces al día, las concentraciones séricas máximas deberán determinarse a partir de una muestra de sangre obtenida 30-60 minutos después de una dosis, y para las concentraciones mínimas se usará una muestra obtenida justo antes de la siguiente dosis. Las dosis de gentamicina y tobramicina deben ajustarse para mantener niveles máximos entre 5-10 mcg/mL (generalmente entre 8 y 10 mcg/mL en infecciones más graves), y niveles mínimos <2 mcg/mL (<1 mcg/mL es óptimo).

E. Efectos adversos

Todos los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos. Es más probable encontrar ototoxicidad y nefrotoxicidad cuando la terapia se continúa por más de 5 días, en dosis más altas, en ancianos y ante un contexto de insuficiencia renal. El uso concomitante con diuréticos de asa (p. ej., furosemida, ácido etacrínico) u otros agentes antimicrobianos nefrotóxicos (p. ej., vancomicina o anfotericina) puede potenciar la nefrotoxicidad y, de ser posible, debe evitarse. La ototoxicidad puede manifestarse como daño auditivo, que origina *tinnitus* y pérdida auditiva de alta frecuencia inicialmente, o como daño vestibular con vértigo, ataxia y pérdida de equilibrio. La nefrotoxicidad trae como resultado un aumento de los niveles de creatinina sérica o un aclaramiento de creatinina reducido, aunque la indicación más temprana a menudo es un aumento en las concentraciones mínimas de amiloglucósidos en suero. La neomicina, la kanamicina y la amikacina son los agentes más propensos a causar daño auditivo. La estreptomicina y la gentamicina son las más vestibulotóxicas. La neomicina, la tobramicina y la gentamicina son las más nefrotóxicas.

En dosis muy altas, los aminoglucósidos pueden producir un efecto similar al curare, con bloqueo neuromuscular que trae como resultado parálisis respiratoria. Esta parálisis suele ser reversible con gluconato de calcio cuando se administra con prontitud, o neostigmina. La hipersensibilidad ocurre con poca frecuencia.

F. Usos clínicos

Los aminoglucósidos se usan principalmente contra las bacterias gramnegativas aerobias, especialmente cuando existe preocupación por patógenos resistentes a los medicamentos, o en pacientes críticamente enfermos. Casi siempre se usan en combinación con un antibiótico betalactámico para ampliar la cobertura empírica y para aprovechar la potencial sinergia entre estas dos clases de fármacos. Las combinaciones de penicilina y aminoglucósido también se han usado para lograr actividad bactericida en el tratamiento contra la endocarditis enterocócica y para acortar la duración del tratamiento contra la endocarditis por *Streptococcus viridans*. Debido a sus toxicidades, estas combinaciones se usan con menos frecuencia cuando se dispone de regímenes alternativos. Por ejemplo, en el caso de la endocarditis enterocócica, los estudios sugieren que la combinación de ampicillina y ceftriaxona es un régimen eficaz con menos riesgo de nefrotoxicidad. Cuando se usan aminoglucósidos, la selección del agente y la dosis dependen de la infección que se está tratando y la susceptibilidad del germen.

ESTREPTOMICINA

La estreptomicina (figura 45-1) se aisló de una cepa de *Streptomyces griseus*. La actividad antimicrobiana y los mecanismos de resistencia de la estreptomicina son peculiares con respecto al resto de los aminoglucósidos. La mayoría de las especies patógenas ha desarrollado resistencia, restringiendo la utilidad actual de la estreptomicina, con las excepciones que se enumeran a continuación. La resistencia ribosómica a la estreptomicina se desarrolla fácilmente, lo que limita su función como agente único.

Usos clínicos

A. Infecciones por micobacterias

La estreptomicina se usa principalmente como un agente de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis. La dosis es de 15 mg/kg/día, con un máximo de 1 g/día (20-40 mg/kg/día para niños), y puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Sólo debe usarse en combinación con otros agentes para prevenir la aparición de resistencia. Véase el capítulo 47 para obtener información adicional sobre el uso de la estreptomicina en las infecciones por micobacterias.

B. Infecciones no tuberculosas

En casos de peste, tularemia, y a veces brucelosis, se administra 1 g de estreptomicina dos veces al día (15 mg/kg dos veces al día en niños) por vía intramuscular, en combinación con una tetraciclina oral.

La penicilina combinada con la estreptomicina es efectiva para la endocarditis enterocócica y la terapia de 2 semanas para la endocarditis por *Streptococcus viridans*; sin embargo, para las cepas susceptibles, se usa más comúnmente la gentamicina cuando se selecciona un aminoglucósido como terapia adjunta. La estreptomicina sigue siendo un agente útil para tratar las infecciones por enterococos no susceptibles a gentamicina, ya que algunas cepas que son resistentes a gentamicina (y, por tanto, resistentes a netilmicina, tobramicina y amikacina) se mantendrán susceptibles a la estreptomicina.

Reacciones adversas

Fiebre, erupciones cutáneas y otras manifestaciones alérgicas pueden ser el resultado de la hipersensibilidad a la estreptomicina. Esto ocurre con mayor frecuencia con un curso prolongado de tratamiento (p. ej., para la tuberculosis).

Es común el dolor en el sitio de la inyección, pero generalmente no es severo. El efecto tóxico más grave con la estreptomicina es la alteración de la función vestibular: vértigo y pérdida del equilibrio. La frecuencia y gravedad de esta alteración son proporcionales a la edad del paciente, a los niveles en sangre del fármaco y a la duración de la administración. La disfunción vestibular puede aparecer después de algunas semanas con niveles sanguíneos inusualmente altos (p. ej., en individuos con insuficiencia renal), o varios meses con niveles sanguíneos relativamente bajos. La toxicidad vestibular tiende a ser irreversible. La estreptomicina administrada durante el embarazo puede causar sordera en el recién nacido.

GENTAMICINA

La gentamicina es una mezcla de tres componentes estrechamente relacionados: C_1, C_{1A} y C_2 (figura 45-2), aislados de la *Micromonospora purpurea*. Es efectivo contra organismos grampositivos y gramnegativos, y muchas de sus propiedades se asemejan a las de otros aminoglucósidos.

Actividad antimicrobiana

El sulfato de gentamicina, 2-10 mcg/mL, inhibe *in vitro* muchas cepas de estafilococos y bacterias gramnegativas, incluidas *P. aeruginosa* y enterobacterias. Como todos los aminoglucósidos, no tiene actividad contra los anaerobios.

Resistencia

Los estreptococos y los enterococos son relativamente resistentes a la gentamicina debido a que el fármaco no penetra en la célula. Sin embargo, en combinación con algunas penicilinas o con la vancomicina, la gentamicina produce un potente efecto bactericida, que en parte se debe a una mayor absorción del fármaco que se produce por la inhibición de la síntesis de la pared celular. La resistencia a la gentamicina emerge rápidamente en estafilococos durante la monoterapia, debido a la selección de mutantes de permeabilidad. La resistencia ribosomal es rara. Entre las bacterias gramnegativas la resistencia se debe con mayor frecuencia a las enzimas modificadoras de aminoglucósidos codificadas por plásmidos. Las bacterias gramnegativas que son resistentes a la gentamicina generalmente son susceptibles a la amikacina, que es mucho más resistente a la modificación de la actividad enzimática. La enzima enterocócica que modifica la gentamicina es una enzima bifuncional que también inactiva a la amikacina, la netilmicina y la tobramicina, pero no a la estreptomicina; este último fármaco es modificado por una enzima diferente. Ésta es la razón por la cual algunos enterococos resistentes a la gentamicina son susceptibles a la estreptomicina.

Usos clínicos

A. Administración intramuscular o intravenosa

La gentamicina se usa principalmente en infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas que probablemente sean resistentes a otros fármacos, especialmente *P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Proteus* sp., *Acinetobacter* sp. y *Klebsiella* sp. Usualmente se usa en combinación con un segundo agente porque un aminoglucósido solo puede no ser efectivo para infecciones fuera del tracto urinario. Los aminoglucósidos no deben usarse como agentes únicos para el tratamiento de la neumonía, porque la penetración del tejido pulmonar infectado es deficiente y las condiciones locales de pH bajo y baja tensión de oxígeno contribuyen a una actividad limitada. Tradicionalmente se administran 5-7 mg/kg/d de gentamicina, por vía intravenosa, en tres dosis iguales; pero la administración una vez al día es igual de efectiva para algunos organismos y menos tóxica (véase explicación anterior).

La gentamicina, en combinación con un antibiótico activo contra la pared bacteriana, también puede estar indicada en el tratamiento de la endocarditis causada por bacterias grampositivas (estreptococos, estafilococos y enterococos) como se analizó anteriormente.

B. Administración tópica y ocular

Se han usado cremas, ungüentos y soluciones que contienen 0.1-0.3% de sulfato de gentamicina para el tratamiento de quemaduras infectadas, heridas o lesiones de la piel, y en intentos de prevenir las infecciones causadas por catéter intravenoso. La efectividad de las preparaciones tópicas para estas indicaciones no está clara. La gentamicina tópica es parcialmente inactivada por exudados purulentos. La gentamicina puede inyectarse intraocularmente para el tratamiento de ciertas infecciones oculares.

C. Administración intratecal

La meningitis causada por bacterias gramnegativas se ha tratado mediante inyecciones intratecales de 1-10 mg/d de sulfato de gentamicina. Sin embargo, ni la gentamicina intratecal ni la intraventricular fueron beneficiosas en neonatos con meningitis, y la gentamicina intraventricular fue tóxica, lo que plantea dudas sobre la utilidad de esta forma terapéutica. Además, la disponibilidad de cefalosporinas de tercera generación para la meningitis gramnegativa ha convertido esta terapia en obsoleta en la mayoría de los casos. Se puede usar en casos de meningitis resistente a fármacos o alergia grave a betalactámicos.

Reacciones adversas

Generalmente la nefrotoxicidad es reversible al suspender el medicamento. Ocurre en 5-25% de los pacientes que reciben gentamicina por más de 3-5 días. Dicha toxicidad requiere, al menos, el ajuste del régimen de dosificación y debe impulsar reconsideraciones sobre la necesidad del fármaco, particularmente si hay un agente alternativo menos tóxico. La medición de los niveles séricos de gentamicina es esencial. La ototoxicidad, que tiende a ser irreversible, se manifiesta principalmente como disfunción vestibular. La pérdida de audición también puede ocurrir. La ototoxicidad está en parte determinada genéticamente, se ha relacionado con mutaciones puntuales en el DNA mitocondrial y se produce en 1-5% de pacientes que reciben gentamicina durante más de 5 días. Las reacciones de hipersensibilidad a la gentamicina son poco comunes.

TOBRAMICINA

Este aminoglucósido (figura 45-2) tiene un espectro antibacteriano similar al de la gentamicina. Aunque existe cierta resistencia cruzada entre la gentamicina y la tobramicina, es impredecible en cepas individuales. Por tanto, es necesario hacer pruebas de laboratorio de susceptibilidad separadas.

A. Administración intramuscular o intravenosa

Las propiedades farmacocinéticas de la tobramicina son prácticamente idénticas a las de la gentamicina. La dosis diaria de tobramicina es de 5-7 mg/kg, por vía intramuscular o intravenosa, tradicionalmente dividida en tres cantidades iguales y administrada cada 8 horas, aunque actualmente se indica a menudo como una sola dosis diaria. El control de los niveles sanguíneos en caso de insuficiencia renal es una guía esencial para lograr una dosificación adecuada.

La tobramicina tiene casi el mismo espectro antibacteriano que la gentamicina, con algunas excepciones. La gentamicina es un poco más activa contra *S. marcescens*, mientras que la tobramicina es un poco más activa contra *P. aeruginosa*; el *Enterococcus faecalis* es susceptible tanto a la gentamicina como a la tobramicina, pero el *E. faecium* es resistente a la tobramicina. La gentamicina y la tobramicina son, por lo demás, intercambiables clínicamente.

Al igual que otros aminoglucósidos, la tobramicina es ototóxica y nefrotóxica. La nefrotoxicidad de la tobramicina puede ser levemente menor que la de la gentamicina.

B. Administración inhalada y oftálmica

En pacientes con fibrosis quística, cuando se presenta como complicación una infección del tracto respiratorio inferior por *P. aeruginosa* se usa la tobramicina formulada en una solución (300 mg en 5 mL), para ser inhalada. El medicamento se recomienda como una dosis de 300 mg, independientemente de la edad o el peso del paciente, administrada dos veces al día en ciclos repetidos de 28 días de tratamiento, seguido de 28 días de descanso. Las concentraciones séricas 1 hora después de la inhalación promedian 1 mcg/mL; en consecuencia, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad raramente ocurren. Se debe tener precaución cuando se administre tobramicina a pacientes con trastornos renales, vestibulares o auditivos preexistentes. La tobramicina también está disponible como ungüento oftálmico de 0.3%, y gotas para el tratamiento de infecciones oculares superficiales. Estas formulaciones dan como resultado una absorción sistémica mínima y es poco probable que causen efectos adversos sistémicos.

AMIKACINA

La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina, y es menos tóxica que la molécula original (figura 45-2). Es resistente a muchas enzimas que inactivan la gentamicina y la tobramicina, por tanto puede usarse contra algunos microorganismos resistentes a estos medicamentos. Muchas bacterias gramnegativas, incluidas muchas cepas de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*, son inhibidas por 1-20 mcg/mL de amikacina *in vitro*. Después de una inyección de 500 mg de amikacina cada 12 horas (15 mg/kg/d) por vía intramuscular, los niveles máximos en suero son de 10-30 mcg/mL.

Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos, incluidas las cepas resistentes a la estreptomicina, suelen ser susceptibles a la amikacina. Las cepas resistentes a la kanamicina pueden mostrar resistencia cruzada a la amikacina. La dosis de amikacina para la tuberculosis es de 10-15 mg/kg/día, con inyecciones que pueden dosificarse una, dos o tres veces al día por una semana, y siempre en combinación con otros fármacos a las que el germen es susceptible.

Como todos los aminoglucósidos, la amikacina es nefrotóxica y ototóxica (particularmente para la porción auditiva del octavo par craneal). Las concentraciones séricas deben ser monitoreadas. Las concentraciones séricas máximas concebidas para un régimen de dosificación cada 12 horas son 20-40 mcg/mL, y los niveles mínimos deben mantenerse entre 4-8 mcg/mL.

NETILMICINA

La netilmicina comparte muchas características con la gentamicina y la tobramicina. Sin embargo, la adición de un grupo etilo a la posición 1-amino del anillo 2-desoxiestireptamina (anillo II, figura 45-2) protege estéricamente a la molécula de netilmicina de la degradación enzimática en las posiciones 3-amino (anillo II) y 2-hidroxilo (anillo III). En consecuencia, la netilmicina puede ser activa contra algunas bacterias resistentes a la gentamicina y a la tobramicina.

La dosificación (5-7 mg/kg/d) y las vías de administración son las mismas que para la gentamicina. La netilmicina es en gran medida intercambiable con gentamicina o tobramicina, pero ya no está disponible en Estados Unidos.

NEOMICINA, KANAMICINA Y PAROMOMICINA

La **neomicina**, la **kanamicina** y la **paromomicina** tienen propiedades farmacológicas similares.

Actividad antimicrobiana y resistencia

Los fármacos del grupo de la neomicina son activos contra bacterias grampositivas y gramnegativas, y contra algunas micobacterias. La *P. aeruginosa* y los estreptococos generalmente son resistentes. Los mecanismos de acción antibacteriana y resistencia son los mismos que los de otros aminoglucósidos. El uso generalizado de estos fármacos en la preparación intestinal para la cirugía electiva épocas anteriores, contribuyó a la selección de organismos resistentes y a algunos brotes de enterocolitis en los hospitales. La resistencia cruzada entre kanamicina y neomicina es completa y puede dar lugar a resistencia cruzada de amikacina.

Farmacocinética

Como todos los aminoglucósidos, los fármacos del grupo de la neomicina se absorben poco en el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral, la microbiota intestinal se suprime o modi-

fica, y el fármaco se excreta en las heces. La excreción de cualquier cantidad de fármaco absorbida se produce principalmente a través de la filtración glomerular en la orina.

Usos clínicos

La neomicina generalmente se limita al uso tópico y oral debido a la toxicidad asociada con el uso parenteral y las tasas de resistencia más altas en comparación con otros aminoglucósidos. El uso de kanamicina se limita al tratamiento de la tuberculosis multirresistente, aunque pueden preferirse agentes alternativos como la amikacina. La kanamicina ya no está disponible en Estados Unidos. La paromomicina ha demostrado ser efectiva contra la leishmaniasis visceral cuando se administra por vía parenteral (véase el capítulo 52), y esta infección grave puede representar un uso importante para este medicamento. La paromomicina se puede utilizar para la infección intestinal por *Entamoeba histolytica* y algunas veces se usa para infecciones intestinales causadas por otros parásitos.

A. Administración tópica

Las soluciones que contienen 1-5 mg/mL de neomicina se han usado en superficies infectadas, o se han inyectado en las articulaciones, la cavidad pleural, los espacios tisulares, o las cavidades de abscesos donde hay infección. La cantidad total de fármaco administrada de esta manera debe limitarse a 15 mg/kg/d, porque a dosis más altas se puede absorber suficiente fármaco como para producir toxicidad sistémica. Si la aplicación tópica para la infección activa adiciona alguna ventaja a la terapia sistémica adecuada es aún cuestionable. Los ungüentos, a menudo formulados como una combinación de neomicina-polimixina-bacitracina, se pueden aplicar a las lesiones cutáneas infectadas o en las narinas para la supresión de los estafilococos, pero son en gran parte ineficaces.

B. Administración oral

En la preparación para la cirugía electiva del intestino, se puede administrar 1 g de neomicina por vía oral cada 6-8 horas durante 1-2 días, a menudo combinado con 1 g de eritromicina base. Esto reduce la microbiota intestinal aeróbica con poco efecto sobre los anaerobios. En la encefalopatía hepática, la microbiota coliforme se puede suprimir dando 1 g cada 6-8 horas junto con una ingestión proteica reducida, lo que reduce la producción de amoniaco. El uso de neomicina para la encefalopatía hepática ha sido suplantado en gran medida por la lactulosa y otros medicamentos que son menos tóxicos. El uso de paromomicina en el tratamiento de infecciones por protozoos se analiza en el capítulo 52.

C. Administración intravenosa e intramuscular

Cuando se usa por vía intravenosa, la dosis estándar para la kanamicina es de 15 mg/kg/día en dos a tres dosis divididas, mientras que para el tratamiento de la tuberculosis generalmente se administran 15 mg/kg, por vía intramuscular, como una única dosis diaria. En el caso de la administración una vez al día, las concentraciones máximas de kanamicina son típicamente entre 35-45 mcg/mL, mientras que las concentraciones mínimas deben ser indetectables.

Reacciones adversas

Todos los miembros del grupo de la neomicina tienen nefrotoxicidad y ototoxicidad significativas. La función auditiva se ve afectada más que la función vestibular. La sordera puede ocurrir, especialmente en adultos con insuficiencia renal y elevación prolongada de los niveles del fármaco.

La absorción súbita de kanamicina debido a la instilación intraperitoneal de 3-5 g del fármaco en un posoperatorio (3-5 g) ha causado un bloqueo neuromuscular similar al causado por el curare y paro respiratorio. El gluconato de calcio y la neoestigmina pueden actuar como antídotos.

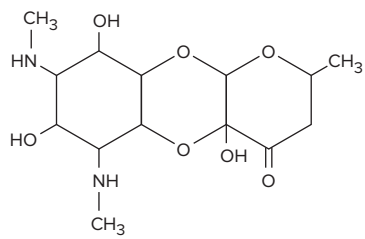
Aunque la hipersensibilidad no es común, la aplicación prolongada de ungüentos que contienen neomicina en la piel y los ojos ha provocado reacciones alérgicas graves.

PLAZOMICINA

La plazomicina es un aminoglucósido nuevo, en desarrollo, y se espera que sea revisado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos en 2017. Este fármaco ha sido estudiado en ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de infecciones del tracto urinario; se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos. Es una molécula sintética derivada de sisomicina, un aminoglucósido que ya no está disponible. Diversas modificaciones estructurales han producido un compuesto menos susceptible a la mayoría de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos, reteniendo así la actividad contra patógenos resistentes a los aminoglucósidos. En comparación con la gentamicina, la tobramicina y la amikacina, parece tener una actividad *in vitro* de potencia similar contra enterobacterias, y muestra una MIC de dos a cuatro veces menor frente a bacilos gramnegativos no fermentadores (p. ej., *P. aeruginosa*). Tiene una actividad similar a la gentamicina contra estafilococos. Una dosis de 15 mg/kg produce concentraciones medias máximas de 113 mcg/mL, y mínimas de 0.43 mcg/mL. La semivida es de aproximadamente 4 horas y se está estudiando como una sola dosis diaria. Debido a la experiencia clínica limitada, no está claro si el perfil de toxicidad será similar a otros aminoglucósidos; sin embargo, no se ha observado ototoxicidad o nefrotoxicidad en los ensayos iniciales.

ESPECTINOMICINA

La espectinomicina es un antibiótico aminociclitol que está estructuralmente relacionado con los aminoglucósidos. Carece de aminoazúcares y enlaces glucosídicos.



Espectinomicina

La espectinomicina es activa *in vitro* contra muchos organismos grampositivos y gramnegativos, pero se usa casi exclusivamente como un tratamiento alternativo para la gonorrea resistente a los medicamentos, o gonorrea en pacientes con alergia a la penicilina. La mayoría de los cultivos gonocócicos son inhibidos por 6 mcg/mL de espectinomicina. Las cepas de gonococos pueden ser resistentes a la espectinomicina, pero no existe resistencia cruzada con otras drogas usadas contra la gonorrea. En particular, no se recomienda para el tratamiento de las infecciones gonocócicas faríngeas debido a las altas tasas de fracaso, independientemente de la susceptibilidad *in vitro*. La espectinomicina se absorbe rápidamente después de la inyección intramuscular. El régimen estándar es una dosis única de 2-4 g/d (40 mg/kg en niños). Produce dolor en

el lugar de la inyección y, ocasionalmente, fiebre y náuseas. En raras ocasiones se ha observado nefrotoxicidad y anemia. La espectinomicina ya no está disponible para su uso en Estados Unidos, pero todavía se recomienda en otros lugares.

RESUMEN Aminoglucósidos

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
AMINOGLUCÓSIDOS Y ESPECTINOMICINA				
• Gentamicina	Impide la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad ribosómica 30S	Actividad bactericida contra bacterias susceptibles • efectos sinérgicos contra bacterias grampositivas cuando se combina con betalactámicos vancomicina • efecto bactericida dependiente de la concentración y significativo efecto posantibiótico	Sepsis causada por bacterias aerobias gramnegativas • actividad sinérgica en la endocarditis causada por estreptococos, estafilococos y enterococos	IV • eliminación por vía renal (semivida de 2.5 h) • dosis convencional de 1.3-1.7 mg/kg cada 8 horas • niveles máximos objetivo de 5-8 mcg/mL • niveles mínimos <2 mcg/mL • una dosis diaria de 5-7 mg/kg suele ser eficaz y puede tener menos toxicidad que la dosificación convencional • *Toxicidad:* nefrotoxicidad (reversible), ototoxicidad (irreversible), bloqueo neuromuscular

- *Tobramicina: intravenosa; más activa que la gentamicina contra* Pseudomonas*; también puede tener menos nefrotoxicidad*
- *Amikacina: intravenosa; resistente a muchas enzimas que inactivan la gentamicina y la tobramicina; dosis, niveles máximos objetivo y niveles mínimos más altos que la gentamicina y la tobramicina*
- *Estreptomicina: intramuscular, los elevados índices de resistencia limitan su uso a indicaciones específicas, como la tuberculosis y la endocarditis enterocócica*
- *Neomicina: oral o tópica, baja biodisponibilidad; usado antes de la cirugía intestinal para disminuir la microbiota aeróbica*
- *Espectinomicina: intramuscular; su único uso es para el tratamiento de infecciones gonocócicas resistentes a los antibióticos, o infecciones gonocócicas en pacientes alérgicos a la penicilina; no está disponible en Estados Unidos*

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Amikacina	Genérico, Amikin
Gentamicina	Genérico
Kanamicina	Genérico, Kantrex
Neomicina	Genérico, Mycifradin
Paromomicina	Genérico, Humatin
Estreptomicina	Genérico
Tobramicina	Genérico, Nebcin

REFERENCIAS

Baddour L, *et al*. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation* 2015; 132:1435.

Busse H-J, Wöstmann C, Bakker EP. The bactericidal action of streptomycin: Membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. *J Gen Microbiol* 1992;138:551.

Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): A review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003;63:2501.

Freeman CD, *et al*. Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677.

Jackson J, *et al*. Aminoglycosides: How should we use them in the 21st century? *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:516.

Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. Clin Infect Dis 2003;36:615.

Olsen KM, *et al*. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 2004;32:1678.

Paul M, *et al*. Beta-lactam monotherapy *versus* beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 29;6: CD003038.

Peña C, *et al*. Effect of adequate single-drug versus combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:208.

Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:479.

Zhanel G, *et al*. Comparison of the next generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin, and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:459.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El paciente tiene una función renal normal y, por tanto, califica para la administración una vez al día. La tobramicina podría administrarse como una inyección única una vez al día con una dosis de 350-490 mg (5-7 mg/kg). Un nivel sérico entre 1.5-6 mcg/mL, medido 8 horas después de la infusión, se correlaciona con un nivel mínimo apropiado. Alternativamente, la misma dosis diaria total podría dividirse y administrarse cada 8 horas, como una estrategia de dosificación convencional. Con la dosificación convencional, las concentraciones máximas y mínimas deberían controlarse con la concentración máxima objetivo de 5-10 mcg/mL, y la concentración mínima objetivo de <2 mcg/mL.

CAPÍTULO

46 Sulfonamidas, trimetoprim y quinolonas

Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD*

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 59 años se presenta a una consulta de urgencias, refiriendo un cuadro clínico de micción frecuente y dolorosa desde hace 4 días. Durante los 2 últimos días ha presentado fiebre, escalofríos y dolor en un costado. Su médico le aconsejó remitirse de inmediato a la clínica para una evaluación. Se presenta en la clínica con fiebre (38.5 ˚C [101.3 ˚F]) pero por lo demás se mantiene estable y afirma que no tiene náuseas ni vómitos. Su prueba de orina con tira reactiva es positiva para la esterasa leucocitaria. Se orienta la aplicación de un análisis de orina y un urocultivo. Su historial médico pasado es significativo debido a tres infecciones del tracto urinario en el último año. Cada episodio ocurrió sin complicaciones, se trató con trimetoprim-sulfametoxazol y se resolvió rápidamente. Ella también padece osteoporosis, por lo que toma un suplemento de calcio diario. Se toma la decisión de tratarla con antibióticos orales debido a una infección complicada del tracto urinario manteniendo un seguimiento minucioso. Dado su historial, ¿cuál sería una opción antibiótica empírica razonable? Dependiendo de la elección del antibiótico, ¿existen posibles interacciones con otros medicamentos?

FÁRMACOS ANTIFOLATO

SULFONAMIDAS

Química

Las fórmulas básicas de las sulfonamidas y su similitud estructural con el ácido *p*-aminobenzoico (PABA,*p-aminobenzoic acid*) se muestran en la figura 46-1. Las sulfonamidas con diferentes propiedades físicas, químicas, farmacológicas y antibacterianas se producen al unir los sustitutos al grupo amida (–SO_2–NH–R) o al grupo amina (–NH_2) del núcleo sulfamida. Las sulfonamidas tienden a ser mucho más solubles en un pH alcalino que en el ácido. La mayoría se puede preparar como sales de sodio, que se usan para la administración intravenosa.

Mecanismo de acción y actividad antimicrobiana

A diferencia de los mamíferos, los organismos sensibles a la sulfonamida no pueden usar folato exógeno, de modo que deben sintetizarlo a partir del PABA. Por tanto, esta vía (figura 46-2) es esencial para la producción de purinas y la síntesis de ácidos nucleicos. Como análogos estructurales del PABA, las sulfonamidas inhiben la producción de dihidropteroato sintasa y folato. Las sulfonamidas inhiben tanto a bacterias grampositivas, como *Staphylococcus* sp. como a bacterias entéricas gramnegativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella* y *Enterobacter* sp., así como a *Nocardia* sp., *Chlamydia trachomatis*, y algunos protozoos. Las sulfonamidas no inhiben a las rickettsias, sino que estimulan su crecimiento. La actividad de éstas contra los anaerobios es pobre. La *Pseudomonas aeruginosa* es intrínsecamente resistente a los antibióticos del grupo sulfas.

La combinación de una sulfonamida con un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (trimetoprim o pirimetamina) proporciona actividad sinérgica debido a la inhibición secuencial de la síntesis de folato (figura 46-2).

Resistencia

Algunas bacterias carecen de las enzimas necesarias para la síntesis de folato de PABA y, al igual que los mamíferos, dependen de fuentes exógenas de ácido fólico. Por tanto, estos organismos no son sensibles a las sulfamidas. La resistencia a las sulfamidas también puede ocurrir como resultado de mutaciones que: 1) ocasionan una

* Los autores agradecen a Henry F. Chambers, MD, y Daniel H. Deck, por sus contribuciones a las ediciones anteriores.

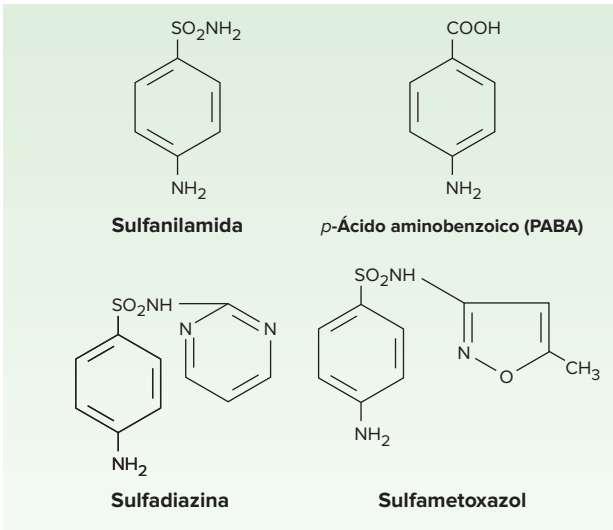


FIGURA 46-1 Estructuras de algunas sulfonamidas y ácido *p*-aminobenzoico.

sobreproducción de PABA, 2) estimulen la producción de enzimas de baja afinidad por la sulfamida o 3) dañen la permeabilidad a la misma. La dihidropteroato sintasa de baja afinidad por las sulfamidas es a menudo codificada por un plásmido que es transmisible y puede ser diseminado rápida y ampliamente. Los mutantes de dihidropteroato sintasa resistentes a la sulfonamida también pueden emerger bajo presión selectiva.

Farmacocinética

Las sulfonamidas se pueden dividir en tres grupos principales: 1) orales absorbibles, 2) orales no absorbibles y 3) tópicas. Las absorbibles por vía oral se absorben en el estómago y el intestino delgado y se distribuyen ampliamente por los tejidos y fluidos corporales (incluidos el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo), la placenta y el feto. La unión a proteínas varía de 20% a más de 90%.

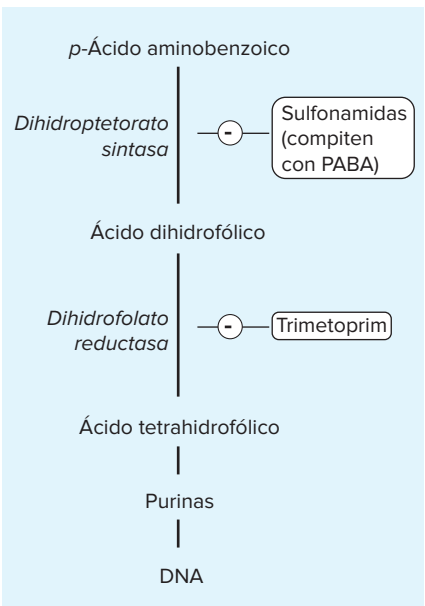


FIGURA 46-2 Acciones de las sulfonamidas y el trimetoprim.

Las concentraciones terapéuticas alcanzan entre 40-100 mcg/mL y los niveles sanguíneos generalmente alcanzan sus concentraciones máximas entre 2-6 horas después de su administración oral. Una porción del fármaco absorbido es acetilada o glucuronidada en el hígado. Las sulfonamidas y los metabolitos inactivos son eliminados por vía renal, principalmente por filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal importante la dosis debe ser reducida.

Usos clínicos

Las sulfonamidas se usan con poca frecuencia como agentes únicos. Muchas cepas de especies antiguamente sensibles, incluidos meningococos, neumococos, estreptococos, estafilococos y gonococos, son resistentes hoy en día. La combinación fija de trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco preferido para el tratamiento de infecciones como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), la toxoplasmosis y la nocardiosis.

A. Agentes absorbibles orales

El **sulfametoxazol** es un agente absorbible comúnmente utilizado; sin embargo, en Estados Unidos sólo está disponible como la combinación de **trimetoprim-sulfametoxazol**. Las dosis e indicaciones habituales se analizan más abajo.

La administración de **sulfadiazina** con pirimetamina es la terapia de primera línea para el tratamiento de la toxoplasmosis aguda. El uso de sulfadiazina más pirimetamina, un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tiene un efecto sinérgico, al bloquear los pasos secuenciales en la vía de síntesis de folato (figura 46-2). Sin embargo, desde 2015, la fabricación, el suministro y el precio de la pirimetamina en Estados Unidos ha constituido un desafío. En algunos casos, los clínicos han obtenido un producto compuesto a través de farmacias especializadas o agentes alternativos prescritos, como trimetoprim-sulfametoxazol. La **sulfadoxina** es una sulfonamida de acción prolongada que se coformula con pirimetamina (**Fansidar**). Esta combinación ya no se comercializa en Estados Unidos, pero se puede encontrar en otras partes del mundo, donde es usada como tratamiento de segunda línea contra la malaria (véase capítulo 52).

B. Agentes orales no absorbibles

La **sulfasalazina** (salicilazosulfapiridina) se usa ampliamente en el tratamiento de la colitis ulcerosa, la enteritis y otras enfermedades inflamatorias del intestino (véase capítulo 62).

C. Agentes tópicos

La solución o pomada oftálmica de **sulfacetamida** sódica es efectiva en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y como terapia adyuvante para el tracoma. Otra sulfonamida, el **acetato de mafenida**, se emplea como tópico, pero puede ser absorbido en las zonas afectadas por quemaduras. El fármaco y su metabolito primario inhiben la anhidrasa carbónica y pueden causar acidosis metabólica, un efecto secundario que limita su utilidad. La **sulfadiazina de plata** es una sulfonamida tópica menos toxica que, en comparación con la mafenida, es más utilizada para prevenir la infección de las quemaduras.

Reacciones adversas

Históricamente, los fármacos que contienen una parte de sulfonamida, entre los que se incluyen sulfas antimicrobianas, diuréticos, diazóxidos y los agentes hipoglucémicos de sulfonilurea, se consideraron alergenos cruzados. Sin embargo, la evidencia más reciente sugiere que la reactividad cruzada es poco común y muchos pa-

cientes alérgicos a las sulfonamidas no antibióticas toleran los antibióticos de sulfonamida. Los efectos adversos más comunes son fiebre, erupciones cutáneas, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria, náuseas, vómitos, diarrea y dificultades asociadas al tracto urinario (véase más abajo). El síndrome de Stevens-Johnson, aunque relativamente poco frecuente (<1% de los ciclos de tratamiento), es un tipo de erupción cutánea y de la membrana mucosa, particularmente grave y mortal en potencia, asociada al uso de sulfonamida. Otros efectos no deseados incluyen estomatitis, conjuntivitis, artritis, alteraciones hematopoyéticas (véase más abajo), hepatitis y, raramente, poliarteritis nodosa y psicosis.

A. Alteraciones del tracto urinario

Las sulfonamidas pueden precipitarse en la orina, especialmente a pH neutro o ácido, produciendo cristaluria, hematuria o incluso obstrucción. Esto raramente resulta un problema con las sulfonamidas más solubles (p. ej., sulfisoxazol). La sulfadiazina y el sulfametoxazol son relativamente insolubles en la orina ácida y pueden causar cristaluria, particularmente cuando se administran en grandes dosis o si la ingesta de líquidos es deficiente. La cristaluria se trata mediante la administración de bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina y los líquidos con el fin de aumentar el flujo de la orina. Las sulfonamidas también han estado implicadas en varios tipos de nefrosis y en la nefritis alérgica.

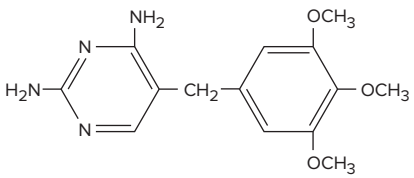
B. Alteraciones hematopoyéticas

Las sulfonamidas pueden causar anemia hemolítica o aplásica, granulocitopenia, trombocitopenia o reacciones leucemoides. Las sulfonamidas pueden provocar reacciones hemolíticas en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Su administración en los periodos finales del embarazo aumentan el riesgo de kernícterus en los recién nacidos.

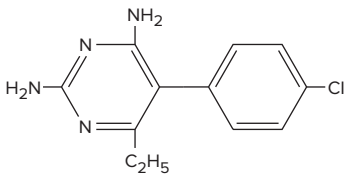
TRIMETOPRIM Y MEZCLAS DE TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Mecanismo de acción

El trimetoprim, una trimetoxibencilpirimidina, inhibe selectivamente la ácido dihidrofólico reductasa bacteriana, que convierte el ácido dihidrólico en ácido tetrahidrofólico, un paso que conduce a la síntesis de purinas y finalmente al DNA (figura 46-2). El trimetoprim es un inhibidor mucho menos eficaz de la reductasa de ácido dihidrofólico en los mamíferos. La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol es a menudo bactericida, en comparación con la actividad bacteriostática de una sulfonamida sola.



Trimetoprim



Pirimetamina

Resistencia

La resistencia al trimetoprim puede ser el resultado de la reducción de la permeabilidad celular, la sobreproducción de dihidrofolato reductasa o la producción de una reductasa alterada con una reducción de la unión al fármaco. La resistencia puede surgir por mutación, aunque más comúnmente se debe a dihidrofolato reductasas resistentes a trimetoprim codificadas por plásmidos. Estas enzimas resistentes se pueden codificar dentro de transposones en plásmidos conjugados que exhiben un amplio rango de huéspedes, lo que explica la diseminación rápida y generalizada de la resistencia al trimetoprim entre numerosas especies bacterianas.

Farmacocinética

El trimetoprim se administra generalmente por vía oral, solo o en combinación con sulfametoxazol, el cual tiene una semivida similar. El trimetoprim-sulfametoxazol puede administrarse también por vía intravenosa. El trimetoprim se absorbe bien en el intestino y se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo.

Debido a que el trimetoprim es más soluble en lípidos que el sulfametoxazol, tiene un mayor volumen de distribución que este último. Por tanto, cuando se administra una parte de trimetoprim con cinco partes de sulfametoxazol (la relación en la formulación), las concentraciones plasmáticas máximas están en la proporción de 1:20, la cual es óptima para los efectos combinados de estos fármacos *in vitro*. Aproximadamente 30-50% de la sulfonamida y 50-60% del trimetoprim (o sus metabolitos respectivos) se excretan en la orina en un término de 24 horas.

La dosis debe reducirse a la mitad en pacientes con niveles de creatinina de 15-30 mL/min.

El trimetoprim (una base débil) se concentra en el fluido prostático y en el fluido vaginal, que son más ácidos que el plasma. Por tanto, tiene más actividad antibacteriana en los fluidos prostáticos y vaginales que muchos otros medicamentos antimicrobianos.

Usos clínicos

A. Trimetoprim oral

El trimetoprim puede administrarse solo (100 mg dos veces al día) en caso de infecciones agudas del tracto urinario. Muchos organismos adquiridos en la comunidad son sensibles a las altas concentraciones que se encuentran en la orina (200-600 mcg/mL).

B. Trimetoprim-sulfametoxazol oral (TMP-SMZ)

Una combinación de trimetoprim-sulfametoxazol es efectiva en el tratamiento de una amplia variedad de infecciones, incluyendo la neumonía por *P. jirovecii*, infecciones del tracto urinario, prostatitis y algunas infecciones causadas por cepas sensibles de *Shigella*, *Salmonella* y micobacterias no tuberculosas. Es activo contra la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus*, tanto las sensibles como las resistentes a la meticilina, y contra los patógenos del tracto respiratorio como *Haemophilus* sp., *Moraxella catarrhalis* y *K. pneumoniae* (pero no *Mycoplasma pneumoniae*).

Sin embargo, el predominio creciente de cepas de *E. coli* (hasta 30% o más) y neumococos resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol debe ser tomado en cuenta, antes de usar esta combinación como tratamiento empírico en las infecciones del tracto urinario superior o la neumonía. El trimetoprim-sulfametoxazol se usa comúnmente para el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos sin complicaciones.

Una tableta de doble concentración (cada tableta contiene 160 mg de trimetoprim más 800 mg de sulfametoxazol) administrada cada 12 horas representa un tratamiento efectivo contra las infecciones del tracto urinario, prostatitis, infecciones cutáneas y de tejidos blandos e infecciones causadas por cepas susceptibles de *Shigella* y *Salmonella*. Las infecciones óseas y articulares causadas por *S. aureus* pueden tratarse de manera efectiva, con dosis diaria de 8-10 mg/kg del componente trimetoprim. Una tableta de concentración única (que contiene 80 mg de trimetoprim más 400 mg de sulfametoxazol) administrada tres veces por semana puede servir de tratamiento profiláctico en la prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario en algunas mujeres. La dosis diaria en niños tratados por shigelosis, infección del tracto urinario u otitis media es de 8 mg/kg de trimetoprim y 40 mg/kg de sulfametoxazol cada 12 horas.

Las infecciones con *P. jirovecii* y algunos otros patógenos, como *Nocardia* o *Stenotrophomonas maltophilia*, pueden tratarse con altas dosis de la combinación oral o intravenosa (dosificada en base al componente de trimetoprim a 15-20 mg/kg/d). En pacientes inmunosuprimidos el *P. jirovecii* puede prevenirse mediante una serie de regímenes de dosis bajas como una tableta de doble concentración diaria o tres veces por semana.

C. Trimetoprim-sulfametoxazol intravenoso

Una solución de la mezcla de 80 mg de trimetoprim más 400 mg de sulfametoxazol por cada 5 mL diluida en 125 mL de dextrosa al 5% en agua puede administrarse por infusión intravenosa durante 60-90 minutos. Es el agente de elección en el tratamiento de la neumonía por pneumocystis moderadamente severa a severa. Ha sido utilizado en el tratamiento de la sepsis bacteriana gramnegativa, pero ha sido reemplazado en gran medida por betalactámicos de espectro extendido y fluoroquinolonas. Puede ser una alternativa efectiva contra infecciones causadas por algunas especies resistentes a múltiples fármacos como *Enterobacter* y *Serratia*, shigelosis, o fiebre tifoidea. Es la terapia alternativa preferida para las infecciones graves por *Listeria* en pacientes intolerantes a la ampicilina. La dosificación es 10-20 mg/kg/d del componente trimetoprim.

D. Pirimetamina oral con sulfonamida

La pirimetamina y la sulfadiazina se usan en el tratamiento de la toxoplasmosis. La dosis de sulfadiazina es 1-1.5 g cuatro veces al día, con pirimetamina administrada en una dosis de carga de 200 mg, seguida de una dosis de 50-75 mg una vez al día. El leucovorín, también conocido como ácido folínico, en dosis diaria de 10 mg por vía oral, se debe administrar para minimizar la supresión de la médula ósea observada con la pirimetamina. Algunos clínicos recomiendan usar trimetoprim-sulfametoxazol como una opción alternativa si la pirimetamina no está disponible.

En el paludismo por falciparum, se ha utilizado la combinación de pirimetamina con sulfadoxina (Fansidar) (véase capítulo 52); sin embargo, ya no se comercializa en Estados Unidos.

Efectos adversos

El trimetoprim produce los efectos adversos predecibles de un fármaco antifolato, especialmente anemia megaloblástica, leucopenia y granulocitopenia. La combinación trimetoprim-sulfametoxazol puede causar todas las reacciones adversas asociadas con las sulfonamidas. En ocasiones se presentan náuseas y vómitos, fiebre medicamentosa, vasculitis, daño renal y trastornos del sistema nervioso central. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (AIDS, *acquired immune deficiency sindrome*) y neumonía por pneumocystis tienen una frecuencia particularmente alta de reacciones adversas al trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente fiebre, erupciones cutáneas, leucopenia, diarrea, elevaciones de aminotransferasas hepáticas, hipercalcemia e hiponatremia. El trimetoprim inhibe la secreción de creatinina en el túbulo renal distal, lo que provoca una ligera elevación de la creatinina sérica sin deterioro de la tasa de filtración glomerular. Es importante distinguir este efecto no tóxico de la nefrotoxicidad verdadera que puede ser causada por sulfonamidas.

INHIBIDORES DE DNA GIRASA

FLUOROQUINOLONAS

Las quinolonas clínicamente relevantes son análogos sintéticos fluorados del ácido nalidíxico (figura 46-3). Son activos contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas.

Mecanismo de acción

Las quinolonas bloquean la síntesis de DNA bacteriano al inhibir la topoisomerasa II bacteriana (DNA girasa) y la topoisomerasa IV. La inhibición de la DNA girasa impide la relajación del DNA superenrollado positivamente que se requiere para la transcripción y replicación normales. La inhibición de la topoisomerasa IV interfiere con la separación del ADN cromosómico replicado en las células hijas respectivas durante la división celular.

Actividad antibacterial

Las primeras quinolonas, como el ácido nalidíxico, no lograron niveles sistémicos antibacterianos y solo fueron útiles en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario inferior. Los derivados fluorados (ciprofloxacina, levofloxacina y otros, figura 46-3 y cuadro 46-1) han mejorado enormemente la actividad antibacteriana en comparación con el ácido nalidíxico y alcanzan niveles bactericidas en sangre y tejidos.

Las fluoroquinolonas se desarrollaron originalmente debido a su excelente actividad contra las bacterias aerobias gramnegativas; los primeros agentes tenían actividad limitada contra organismos grampositivos. Los miembros posteriores del grupo han mejorado la actividad contra los cocos grampositivos. La actividad relativa contra especies gramnegativas frente a grampositivas es útil para diferenciar estos agentes. La **norfloxacina**, que ya no está disponible en Estados Unidos, es la menos activa de las fluoroquinolonas frente a organismos gramnegativos y grampositivos, con concentraciones inhibitorias mínimas (MIC, *minimum inhibitory concentrations*) de cuatro a ocho veces más altas que las de la ciprofloxacina. La **ciprofloxacina**, la **enoxacina**, la **lomefloxacina**, la **levofloxacina**, la **ofloxacina** y la **pefloxacina** comprenden un segundo grupo de agentes similares que poseen una excelente actividad gramnegativa y actividad de moderada a buena contra bacterias grampositivas.

La ciprofloxacina y la levofloxacina son los dos agentes de este grupo usados sistémicamente en Estados Unidos. Las MIC para cocos y bacilos gramnegativos, incluyendo *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus* sp. y *Campylobacter jejuni*, son de 1-2 mcg/mL y, a menudo, son menores. Las cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina son susceptibles generalmente a estas fluoroquinolonas, pero las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina son a menudo resistentes. En el tratamiento de infecciones estafilocócicas, las fluoroquinolonas se usan generalmente en

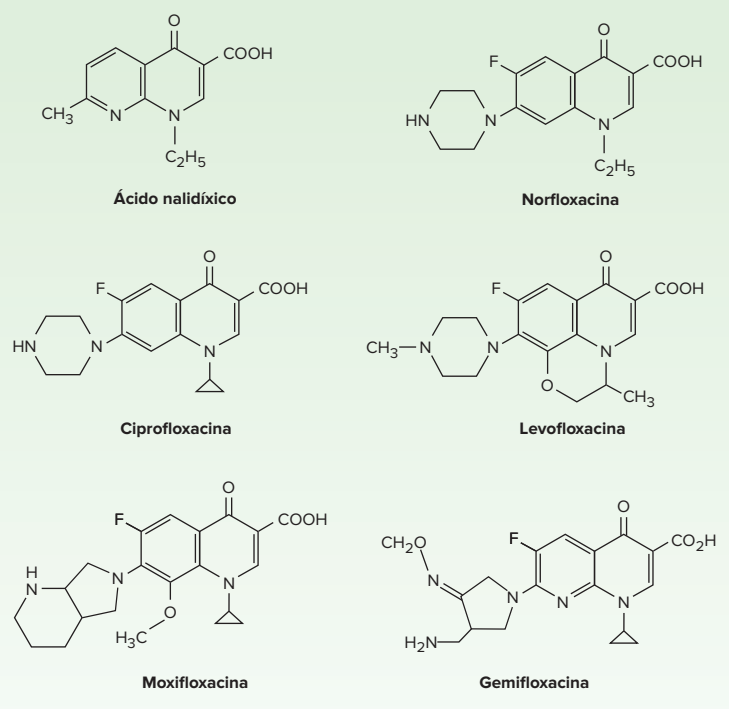


FIGURA 46-3 Estructuras de ácido nalidíxico y algunas fluoroquinolonas.

combinación con un segundo agente activo, como la rifampicina, para prevenir la aparición de resistencia durante el tratamiento. Los enterococos tienden a ser menos sensibles que los estafilococos, lo que limita la eficacia de las fluoroquinolonas en las infecciones causadas por estos organismos. La ciprofloxacina es el agente más activo de este grupo contra organismos gramnegativos, particularmente *P. aeruginosa*. La levofloxacina, el L-isómero de la ofloxacina, tiene una actividad superior contra organismos grampositivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae*.

La **gatifloxacina**, la **gemifloxacina** y la **moxifloxacina** constituyen un tercer grupo de fluoroquinolonas con actividad mejorada contra organismos grampositivos, particularmente *S. pneumoniae* y algunos estafilococos. La gemifloxacina es activa *in vitro* contra las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la ciprofloxacina, pero la eficacia *in vivo* no está demostrada. Aunque las MIC de estos agentes para estafilococos son más bajas que las de la ciprofloxacina (y los demás compuestos mencionados en el párrafo anterior), no se sabe si la actividad mejorada es suficiente para permitir el uso de estos agentes en el tratamiento de infecciones causadas por cepas resistentes a la ciprofloxacina. En general, ninguno de estos agentes es tan activo como la ciprofloxacina contra organismos gramnegativos. Las fluoroquinolonas también son activas contra agentes de la neumonía atípica (p. ej., micoplasmas y clamidias) y contra patógenos intracelulares como *Legionella* y algunas micobacterias, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* y el complejo *Mycobacterium avium*. La moxifloxacina tiene una actividad moderada contra las bacterias anaeróbicas, pero carece de una actividad apreciable contra *P. aeruginosa*. Debido a la toxicidad cuando se administra sistémicamente, la gatifloxacina está disponible sólo como una solución oftálmica en Estados Unidos.

Resistencia

Durante la terapia con fluoroquinolona, los organismos resistentes emergen en aproximadamente uno de cada 10^7-10^9 organismos, especialmente entre estafilococos, *P. aeruginosa* y *Serratia marcescens*. La resistencia emergente se debe a una o más mutaciones puntua-

CUADRO 46-1 Propiedades farmacocinéticas de algunas fluoroquinolonas

Fármacos	Semivida (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Concentración máxima de suero (mcg/mL)	Dosis oral (mg)	Ruta de excreción primaria
Ciprofloxacina	3-5	70	2.4	500 dos veces al día	Renal
Gemifloxacina	8	70	1.6	320 una vez al día	Renal y no renal
Levofloxacina	5-7	95	5.7	500 una vez al día	Renal
Moxifloxacina	9-10	>85	3.1	400 una vez al día	No renal
Norfloxacina	3.5-5	80	1.5	400 dos veces al día	Renal
Ofloxacina	5-7	95	2.9	400 dos veces al día	Renal

les en la región de unión de las quinolonas de la enzima objetivo o a un cambio en la permeabilidad del organismo. Sin embargo, mecanismos adicionales parecen explicar la relativa facilidad con que se desarrolla la resistencia en bacterias altamente sensibles.

Se han descrito dos tipos de resistencia mediada por plásmidos. El primer tipo utiliza proteínas Qnr, que protegen la DNA girasa de las fluoroquinolonas. La segunda es una variante de una aminoglucósido acetiltransferasa capaz de modificar la ciprofloxacina. Ambos mecanismos confieren resistencia de bajo nivel que puede facilitar las mutaciones puntuales que producen resistencia de alto nivel y también pueden estar asociadas con la resistencia a otras clases de fármacos antibacterianos. La resistencia a una fluoroquinolona, particularmente si es de alto nivel, generalmente confiere resistencia cruzada a todos los demás miembros de esta clase.

Farmacocinética

Después de la administración oral, las fluoroquinolonas se absorben bien (biodisponibilidad de 80-95%) y se distribuyen ampliamente en fluidos y tejidos corporales (cuadro 46-1). Las semividas en suero varían de 3 a 10 horas. Las semividas relativamente largas de levofloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina permiten una dosificación de una vez al día. La absorción oral se ve afectada por cationes divalentes y trivalentes, incluidos los de los antiacidos. Por tanto, las fluoroquinolonas orales deben tomarse 2 horas antes o 4 horas después de cualquier producto que contenga estos cationes. Las concentraciones séricas de fármaco administrado por vía intravenosa son similares a las del fármaco administrado por vía oral. La mayoría de las fluoroquinolonas, siendo la moxifloxacina una excepción importante, se eliminan por mecanismos renales, ya sea secreción tubular o filtración glomerular (cuadro 46-1). Se requiere un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/min, el ajuste exacto depende del grado de insuficiencia renal y de la fluoroquinolona específica que se esté usando. El ajuste de la dosis para la insuficiencia renal no es necesario para la moxifloxacina ya que se metaboliza en el hígado; debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Usos clínicos

Las fluoroquinolonas (distintas de la moxifloxacina, la cual logra niveles urinarios relativamente bajos) son efectivas en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por muchos organismos, incluyendo *P. aeruginosa*. Estos agentes también son efectivos para la diarrea bacteriana causada por *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* toxigénica y *Campylobacter*. Las fluoroquinolonas (excepto la norfloxacina, que no alcanza concentraciones sistémicas adecuadas) se usan en infecciones de tejidos blandos, huesos y articulaciones y en infecciones intraabdominales y del tracto respiratorio, incluidas las causadas por organismos resistentes a múltiples fármacos como *Pseudomonas* y *Enterobacter*. La ciprofloxacina es un fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento del ántrax; las fluoroquinolonas más nuevas son activas *in vitro*, y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) también ha aprobado la levofloxacina para uso profiláctico.

La ciprofloxacina y la levofloxacina ya no se recomiendan para el tratamiento de la infección gonocócica en Estados Unidos, ya que la resistencia es usual en la actualidad; sin embargo, la gemifloxacina se puede usar en combinación con azitromicina como alternativa a la ceftriaxona. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan la levofloxacina y la ofloxacina como opciones alternativas en el tratamiento de la uretritis por clamidia o la cervicitis.

La ciprofloxacina, la levofloxacina o la moxifloxacina se usan ocasionalmente como parte de un régimen de tratamiento contra la tuberculosis y las infecciones por micobacterias no tuberculosas. Estos agentes son adecuados para la erradicación de los meningococos de los portadores y para la profilaxis de la infección bacteriana en pacientes neutropénicos con cáncer.

Con su actividad grampositiva mejorada y su actividad contra agentes de la neumonía atípica (clamidia, *Mycoplasma* y *Legionella*), la levofloxacina, la gemifloxacina y la moxifloxacina, las llamadas fluoroquinolonas respiratorias, son efectivas para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior.

Efectos adversos

Las fluoroquinolonas son generalmente bien toleradas. Los efectos más comunes son náuseas, vómitos y diarrea. Ocasionalmente, pueden producir cefaleas, mareos, insomnio, erupción cutánea o pruebas anormales de la función hepática. Se ha reportado fotosensibilidad causada por lomefloxacina y pefloxacina. La prolongación del intervalo QTc puede ocurrir con gatifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina; estos medicamentos deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc conocida o hipocalcemia no corregida; en aquellos que reciben agentes antiarrítmicos de clase 1A (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase 3 (sotalol, ibutilida, amiodarona), y en pacientes que reciben otros agentes que se sabe que aumentan el intervalo QTc (p. ej., eritromicina, antidepresivos tricíclicos). La gatifloxacina se ha asociado con hiperglucemia en pacientes diabéticos y con hipoglucemia en pacientes que también reciben hipoglucemiantes orales. Debido a estos efectos graves (incluidas algunas muertes), la gatifloxacina se retiró de la venta en Estados Unidos en 2006.

En modelos animales, las fluoroquinolonas pueden dañar el cartílago creciente y causar una artropatía. Por tanto, estos medicamentos no han sido recomendados como agentes de primera línea para pacientes menores de 18 años. Sin embargo, existe un consenso creciente de que las fluoroquinolonas se pueden usar en niños si es necesario (p. ej., para el tratamiento de infecciones por pseudomonas en pacientes con fibrosis quística). La tendinitis, una complicación en adultos, puede ser grave debido al riesgo de ruptura del tendón. Los factores de riesgo para la tendinitis incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y uso concomitante de esteroides. Las fluoroquinolonas deben evitarse durante el embarazo en ausencia de datos específicos que documenten su seguridad. Las fluoroquinolonas administradas por vía oral o intravenosa también se han asociado con neuropatía periférica, la cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con fluoroquinolonas y persistir durante meses o años después de suspender el medicamento. En algunos casos, puede ser permanente. Aunque muchos efectos adversos potenciales son poco comunes, la FDA solicitó advertencias actualizadas para todas las fluoroquinolonas en 2016, indicando que estos agentes deben reservarse para pacientes que no tengan opciones alternativas, particularmente en infecciones menos graves como infecciones de las vías respiratorias superiores o cistitis no complicada.

RESUMEN Sulfonamidas, trimetoprim y fluoroquinolonas

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
ANTAGONISTAS DE FOLATO				
• Trimetoprim-sulfametoxazol	La combinación sinérgica de antagonistas de folato bloquea la producción de purina y la síntesis de ácidos nucleicos	Actividad bactericida contra bacterias sensibles	Infecciones del tracto urinario • infecciones de los tejidos blandos • infecciones óseas y articulares • neumonía por *P. jirovecii* • toxoplasmosis • nocardiosis	Oral, IV • aclaramiento renal (semivida de 8 h) • dosificado cada 8-12 h • formulado en una relación 5:1 de sulfametoxazol a trimetoprim • *Toxicidad:* erupción cutánea, fiebre, supresión de la médula ósea, hipercalcemia, nefrotoxicidad
• *Sulfadiazina: oral; tratamiento de primera línea para la toxoplasmosis cuando se combina con pirimetamina*				
• *Trimetoprim: oral; usado sólo para infecciones del tracto urinario inferior; se puede prescribir con seguridad a pacientes con alergia a la sulfonamida*				
• *Pirimetamina: oral; tratamiento de primera línea para la toxoplasmosis cuando se combina con sulfadiazina; coadministrar con leucovorina para limitar la toxicidad de la médula ósea*				
• *Pirimetamina-sulfadoxina: oral; tratamiento de segunda línea contra la malaria*				
FLUOROQUINOLONAS				
• Ciprofloxacina	Inhibe la replicación del DNA uniéndose a la DNA girasa y a la topoisomerasa IV	Actividad bactericida contra bacterias sensibles	Infecciones del tracto urinario • gastroenteritis • osteomielitis • ántrax	Oral, IV • aclaramiento mixto (semivida 4 h) • dosificado cada 12 h • cationes divalentes y trivalentes que alteran la absorción oral • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal, neurotoxicidad, tendinitis
• *Levofloxacina: oral, IV; L-isómero de ofloxacina, dosis una vez al día,aclaramiento renal, fluoroquinolona "respiratoria" con actividad mejorada frente al neumococo*				
• *Moxifloxacina: oral, IV; fluoroquinolona "respiratoria", dosis una vez al día, actividad mejorada frente a anaerobios y* M. tuberculosis, *la depuración hepática da como resultado niveles urinarios más bajos, por lo que no se recomienda el uso en infecciones del tracto urinario*				
• *Gemifloxacina: oral; fluoroquinolona "respiratoria"*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
SULFONAMIDAS DE USO GENERAL	
Sulfadiazina	Genérico
SULFONAMIDAS PARA APLICACIONES ESPECIALES	
Mafenida	Genérico, Sulfamylon
Sulfacetamida sódica (oftálmica)	Genérico
Sulfadiazina de plata	Genérico, Silvadene
TRIMETOPRIM	
Trimetoprim	Genérico, Poloprim, Trimpex
Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol, TMP-SMZ)	Genérico, Bactrim, Septra, otros

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
PIRIMETAMINA	
Pirimetamina	Daraprim
Pirimetamina-sulfadoxina	Genérico, Fansidar
QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS	
Ciprofloxacina	Genérico, Cipro, Cipro IV, Ciloxan (oftálmico)
Gemifloxacina	Factive
Levofloxacina	Levaquin, Quixin (oftálmico)
Moxifloxacina	Genérico, Avelox, otros
Norfloxacina	Noroxin
Ofloxacina	Genérico, Floxin, Ocuflox (oftálmico), Floxin Otic (ótico)

REFERENCIAS

Briasoulis A, *et al*. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: Infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology* 2011;120:103.

Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2001;35:1540.

Davidson R, *et al*. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747.

Gupta K, *et al*. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 2011;52:103.

Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin: A review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004;64:2347.

Mandell LA, *et al*. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27.

Mwenya DM, *et al*. Impact of cotrimoxazole on carriage and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in HIV-infected children in Zambia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3756.

Nouira S, *et al*. Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole *versus* ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2010;51:143.

Rodriguez-Martinez JM, *et al*. Plasmid-mediated quinolone resistance: An update. *J Infect Chemother* 2011;17:149.

Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: Review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1.

Schmitz GR, *et al*. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med* 2010;56:283.

Strom BL, *et al*. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349:1628.

Talan DA, *et al*. Prevalence of and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole-and fluoroquinolone-resistant *E. coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1150.

Workowski KA, *et al*. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(RR-03):1.

Ziganshina LE, *et al*. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug sensitive). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD004795.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Una fluoroquinolona que logra buenos niveles urinarios y sistémicos (ciprofloxacina o levofloxacina) sería una opción razonable para el tratamiento empírico de la complicada infección urinaria de este paciente. Dada la posibilidad de un organismo resistente a la fluoroquinolona, una dosis de un agente parenteral como la ceftriaxona (administrada por vía IV o por vía intramuscular) sería razonable, a la espera de los resultados del cultivo que confirmen la sensibilidad a la fluoroquinolona. Su exposición reciente a múltiples ciclos de trimetoprim-sulfametoxazol aumenta sus probabilidades de tener una infección del tracto urinario con un aislado resistente a este antibiótico. Se le debe indicar a la paciente que tome la fluoroquinolona oral 2 horas antes o 4 horas después de su suplemento de calcio, ya que los cationes divalentes y trivalentes pueden afectar significativamente la absorción de las fluoroquinolonas orales.

CAPÍTULO

47 Fármacos antimicobacterianos

Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 60 años acude al servicio de urgencias con una historia de 2 meses de fatiga, pérdida de peso (10 kg), fiebre, sudores nocturnos y una tos productiva. Actualmente vive con amigos y ha estado sin hogar intermitentemente, pasando tiempo en refugios. Él informa que bebe unas seis cervezas por día. En el departamento de emergencia, una radiografía de tórax muestra un infiltrado apical derecho. Dada la alta sospecha de tuberculosis pulmonar, el paciente se coloca en aislamiento respiratorio. Su primer frotis de esputo muestra muchos bacilos ácidorresistentes, y una prueba de HIV regresa con un resultado positivo. ¿Qué fármacos deberían iniciarse para el tratamiento de la presunta tuberculosis pulmonar? ¿El paciente tiene un mayor riesgo de desarrollar toxicidad de medicación? Si es así, ¿qué medicamento(s) podría causar toxicidad?

Las micobacterias son intrínsecamente resistentes a muchos antibióticos. Puesto que proliferan lentamente en comparación con otras bacterias, los antibióticos que son más activos contra aquellas de crecimiento rápido son relativamente ineficaces. Las células micobacteriales también pueden permanecer latentes y por tanto resistentes a muchos fármacos o se pueden eliminar sólo en forma muy lenta. La pared celular de las micobacterias ricas en lípidos es impermeable a muchos fármacos. Las micobacterias son microorganismos patógenos intracelulares y los organismos que residen dentro de los macrófagos son inaccesibles a los fármacos que escasamente penetran estas células. Finalmente, las micobacterias son famosas por su habilidad de desarrollar resistencia. La combinación de dos o más fármacos se requiere para superar estos obstáculos y prevenir la aparición de resistencia durante el transcurso de la terapia. La respuesta de infecciones por micobacterias a la quimioterapia es lenta y el tratamiento debe ser administrado durante meses y hasta años, dependiendo del fármaco que se utilice. El fármaco utilizado para tratar la tuberculosis, las infecciones por micobacterias atípicas y lepra son descritas en este capítulo.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA TUBERCULOSIS

La **isoniazida** (**INH**, *isoniazid*), **rifampicina (u otras rifamicinas)**, **pirazinamida** y **etambutol** son los tradicionales agentes de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis (cuadro 47-1). La isoniazida y la rifampicina son los fármacos más activos. Una combinación de isoniazida-rifampicina administrada durante 9 meses curará 95-98% de los casos de tuberculosis causada por cepas susceptibles. Se recomienda una fase inicial intensiva de tratamiento durante los primeros 2 meses debido a la prevalencia de cepas resistentes. La adición de pirazinamida durante esta fase intensiva permite que la duración total de la terapia se reduzca a 6 meses sin pérdida de eficacia. En la práctica, la terapia por lo general se inicia con un régimen de cuatro fármacos de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol hasta que se haya determinado la susceptibilidad de la cepa clínica. En aislamientos susceptibles, la fase de continuación consiste en 4 meses adicionales con isoniazida y de la cepa clínica (cuadro 47-2). Ni el etambutol ni otras drogas como la estreptomicina aumentan sustancialmente la actividad general del régimen (es decir, la duración del tratamiento no puede reducirse aún más si se usa otro fármaco), pero el cuarto medicamento proporciona cobertura adicional si el aislado demuestra ser resistente a isoniazida, rifampicina o ambas. Si la terapia se inicia después de que se sabe que el aislado es susceptible a la isoniazida y la rifampicina, no es necesario agregar etambutol. La prevalencia de la resistencia a la isoniazida entre los aislados clínicos en Estados Unidos es aproximadamente de 10%. La prevalencia de resistencia tanto a la isoniazida como a la rifampicina (que se denomina resistencia a múltiples fármacos) osciló entre 1 y 1.6% entre los años 2000 y 2013 en Estados Unidos. La resistencia a múltiples fármacos es mucho más frecuente en muchas otras partes del mundo. La resistencia a la rifampicina sola es rara.

* Los autores agradecen a Henry F. Chambers, MD y Daniel H. Deck, PharmD, por sus contribuciones a las ediciones anteriores.

CUADRO 47-1 Antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

Fármaco	Dosis típica en adultos[1]
Agentes de primera línea	
Isoniazida	300 mg/d
Rifampicina	600 mg/d
Pirazinamida	25 mg/kg/d
Etambutol	15-25 mg/kg/d
Agentes de segunda línea	
Amikacina	15 mg/kg/d
Ácido aminosalicílico	8-12 g/d
Bedaquilina	400 mg/d
Capreomicina	15 mg/kg/d
Clofazimina	200 mg/d
Cicloserina	500-1 000 mg/d, dividida
Etionamida	500-750 mg/d
Levofloxacina	500-750 mg/d
Linezolida	600 mg/d
Moxifloxacina	400 mg/d
Rifabutina[2]	300 mg/d
Rifapentina[3]	600 mg una vez a la semana
Estreptomicina	15 mg/kg/d

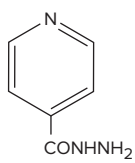
[1] Asumiendo la función renal normal.

[2] 150 mg/d si se usa simultáneamente con un inhibidor de proteasa o cobicistat; 600 mg/d con efavirenz.

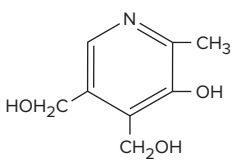
[3] Ya no se recomienda, pero puede considerarse en casos seleccionados si no está infectado por HIV sin cavitación en la radiografía de tórax.

ISONIAZIDA

La isoniazida es el fármaco más activo para el tratamiento de la tuberculosis causada por cepas susceptibles. Es una molécula pequeña (peso molecular 137) que es libremente soluble en agua. La similitud estructural con la piridoxina se muestra a continuación.



Isoniazida



Piridoxina

In vitro, la isoniazida inhibe la mayoría de los bacilos tuberculosos a una concentración de 0.2 mcg/mL o menos y es bactericida para el crecimiento activo de bacilos tuberculosos. Es menos efectivo contra las micobacterias no tuberculosas. La isoniazida penetra en los macrófagos y es activa contra organismos extracelulares e intracelulares.

Mecanismo de acción y base de resistencia

La isoniazida inhibe la síntesis de ácidos micólicos, que son componentes esenciales de las paredes celulares de micobacterias. La isoniazida es un profármaco que se activa mediante KatG, la catalasa-peroxidasa micobacteriana. La forma activada de la isoniazida forma un complejo covalente con una proteína transportadora de acilo (AcpM, *acyl carrier protein*) y KasA, una proteína sintetasa transportadora de betacetoacilo, que bloquea la síntesis de ácido micólico. La resistencia a la isoniazida se asocia con mutaciones que producen una sobreexpresión de *inhA*, que codifica una proteína transportadora de acilo portadora de NADH dependiente; la mutación o deleción del gen *katG*; las mutaciones promotoras que producen una sobreexpresión de *ahpC*, un gen implicado en la protección de la célula contra el estrés oxidativo, y mutaciones en *kasA*. Los sobreproductores de *inhA* expresan resistencia a la isoniazida de bajo nivel y resistencia cruzada a la etionamida. Los mutantes de *KatG* expresan resistencia a la isoniazida de alto nivel y, a menudo, no son resistentes a la etionamida.

Los mutantes resistentes a fármacos normalmente están presentes en poblaciones de micobacterias susceptibles a aproximadamente 1 bacilo en 10^6. Dado que las lesiones tuberculosas a menudo contienen más de 10^8 bacilos tuberculosos, los mutantes resistentes se eligen de manera muy fácil si se administra isoniazida o cualquier otro fármaco como agente único. El uso de dos medicamentos de acción independiente en combinación es mucho más efectivo. La probabilidad de que un bacilo sea inicialmente resistente a ambas drogas es aproximadamente 1 en $10^6 \times 10^6$, o 1 en 10^{12}, varios órdenes de magnitud mayor que la cantidad de organismos infectantes. Por tanto, al menos dos (o más en ciertos casos) agentes activos siempre deben usarse para tratar la tuberculosis activa para prevenir la aparición de resistencia durante la terapia.

Farmacocinética

La isoniazida se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal, de manera óptima con el estómago vacío; las concentraciones máximas pueden reducirse hasta en 50% cuando se toman con una comida rica en grasas. Una dosis oral de 300 mg (5 mg/kg en niños) alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 3-5 mcg/mL en 1-2 horas. La isoniazida se difunde fácilmente en todos los fluidos corporales y tejidos. La concentración en el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo oscila entre 20 y 100% de las concentraciones séricas simultáneas.

El metabolismo de la isoniazida, en especial la acetilación por la acetiltransferasa-*N* del hígado, está genéticamente determinada (véase capítulo 4). La concentración plasmática promedio de isoniazida en acetiladores rápidos es aproximadamente de un tercio a la mitad de la de los acetiladores lentos, y el promedio de las semividas son de menos de 1 y 3 horas, respectivamente. El aclaramiento más rápido de la isoniazida por acetiladores rápidos por lo general no tiene consecuencias terapéuticas cuando se administran dosis apropiadas diariamente, pero pueden ocurrir concentraciones subterapéuticas si el medicamento se administra como una dosis semanal o si hay malabsorción.

Los metabolitos de isoniazida y una pequeña cantidad de fármaco inalterado se excretan en la orina. No es necesario ajustar la

CUADRO 47-2 Tratamiento recomendado para la tuberculosis susceptible a los medicamentos

Régimen (en orden de preferencia)	Fase intensiva (duración mínima = 8 semanas)		Fase de continuación (duración mínima = 18 semanas)[1]		Comentarios
	Fármacos	Intervalos de dosificación	Fármacos	Intervalos de dosificación	
1	INH RIF PZA EMB	7 días por semana[2]	INH RIF	7 días por semana[2]	Régimen preferido
2	INH RIF PZA EMB	7 días por semana[2]	INH RIF	3 días por semana	Alternativa preferida si se necesita DOT menos frecuente
3	INH RIF PZA EMB	3 días a la semana	INH RIF	3 días por semana	Precaución en pacientes con HIV y/o enfermedad cavitaria debido a preocupaciones por fracaso del tratamiento, recaída, resistencia a los medicamentos
4	INH RIF PZA EMB	7 días por semana × 2 semanas luego 2 días por semana × 6 semanas	INH RIF	2 días por semana	Evitar en pacientes con HIV o aquellos con frotis positiva y/o enfermedad cavitaria

[1] Los expertos recomiendan una fase de continuación prolongada (31 semanas) para pacientes con cavitación en la radiografía de tórax inicial y cultivos positivos al final de la fase de tratamiento intensivo.

[2] Puede considerar 5 días por semana si es necesario para DOT. Ningún estudio compara 5 *versus* 7 dosis por semana, pero una amplia experiencia sugiere la eficacia de este régimen.

DOT (*directly observed therapy*): terapia observada directamente; EMB (*ethambutol*): etambutol; HIV (*human immunodeficiency virus*): virus de la inmunodeficiencia humana; INH (*isoniazid*): isoniazida; PZA (*pyrazinamide*) pirazinamida; RIF (*rifampin*): rifampicina.

dosis en insuficiencia renal. El ajuste de la dosis no está bien definido en pacientes con insuficiencia hepática preexistente y debe guiarse por las concentraciones séricas si se contempla una reducción de la dosis. La isoniazida inhibe varias enzimas del citocromo P450, lo que provoca un aumento de las concentraciones de medicamentos como la fenitoína, la carbamazepina y las benzodiacepinas. Sin embargo, cuando se usa en combinación con rifampicina, un potente inductor de la enzima CYP, las concentraciones de estos medicamentos se reducen por lo general.

Usos clínicos

La dosis típica de isoniazida es de 5 mg/kg/d; una dosis típica para adultos es de 300 mg administrados una vez al día. Se pueden usar hasta 10 mg/kg/d para infecciones graves o si la malabsorción es un problema. Se puede usar una dosis de 15 mg/kg, o 900 mg, en un régimen de dosificación dos a tres veces por semana en combinación con un segundo agente antituberculoso (p. ej., rifampicina, 600 mg). La piridoxina, 25-50 mg/d, se recomienda para aquellos con condiciones que predispongan a la neuropatía, un efecto adverso de la isoniazida. La isoniazida generalmente se administra por vía oral, pero se puede administrar por vía parenteral en la misma dosis.

La isoniazida como agente único también está indicada para el tratamiento de la tuberculosis latente. La dosis es de 300 mg/d (5 mg/kg/d) o 900 mg dos veces por semana, y la duración suele ser de 9 meses.

Reacciones adversas

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas a la isoniazida están relacionadas con la dosis y la duración de la administración.

A. Reacciones inmunológicas

A veces se observan erupciones cutáneas y erupciones en la piel. El lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos ha sido reportado.

B. Toxicidad directa

La hepatitis inducida por isoniazida es el efecto tóxico principal más común. Esto es distinto de los incrementos menores en las aminotransferasas hepáticas (hasta tres o cuatro veces normales), que no requieren el cese del medicamento y que se observan en 10-20% de los pacientes, que por lo general son asintomáticos. La hepatitis clínica con pérdida de apetito, náuseas, vómitos, ictericia y dolor en el cuadrante superior derecho ocurre en 1% de los que reciben isoniazida y puede ser letal, especialmente si el medicamento no se suspende de inmediato. Existe evidencia histológica de daño y necrosis hepatocelular. El riesgo de hepatitis depende de la edad. Ocurre en raras ocasiones antes de los 20 años, en 0.3% de los que tienen entre 21 y 35 años, en 1.2% de los que tienen entre 36 y 50 años y en 2.3% para los que tienen 50 años o más. El riesgo de hepatitis es mayor en individuos con dependencia del alcohol y posiblemente durante el embarazo y el periodo posparto. El desarrollo de la hepatitis por isoniazida contraindica el uso posterior de la droga.

La neuropatía periférica se observa en 10 a 20% de los pacientes que reciben dosis mayores a 5 mg/kg/d, pero con poca frecuencia se observa con la dosis estándar de adultos de 300 mg. La neuropatía periférica es más probable que ocurra en acetiladores lentos y en pacientes con condiciones predisponentes como desnutrición, alcoholismo, diabetes, sida y uremia. La neuropatía se debe a una deficiencia relativa de piridoxina.

La isoniazida promueve la excreción de piridoxina, y esta toxicidad se revierte de manera muy fácil mediante la administración de piridoxina en una dosis tan baja como 10 mg/d. La toxicidad del sistema nervioso central, que es menos común, incluye pérdida de memoria, psicosis, ataxia y convulsiones. Estos efectos también pueden responder a la piridoxina.

Otras reacciones misceláneas incluyen anormalidades hematológicas, anemia por deficiencia de piridoxina, tinnitus y malestar gastrointestinal.

RIFAMPICINA

La rifampicina es un derivado semisintético de la rifamicina, un antibiótico producido por *Amycolatopsis rifamycinica*, anteriormente llamado *Streptomyces mediterranei*. Es activo *in vitro* contra organismos grampositivos, algunos organismos gramnegativos, como las especies *Neisseria* y *Haemophilus*, micobacterias y clamidias. Los organismos susceptibles se inhiben en menos de 1 mcg/mL. Los mutantes resistentes están presentes en todas las poblaciones microbianas a aproximadamente uno en 10^6 organismos y se seleccionan rápidamente si la rifampicina se usa como un solo fármaco, especialmente en un paciente con infección activa. No hay resistencia cruzada a otras clases de fármacos antimicrobianos, pero existe resistencia cruzada a otros derivados de rifamicina, por ejemplo, rifabutina y rifapentina.

Mecanismo de acción, resistencia y farmacocinética

La rifampicina se une a la subunidad β de la polimerasa del ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) dependiente del ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) bacteriano y, por tanto, inhibe la síntesis de RNA. La resistencia es el resultado de cualquiera de varias posibles mutaciones puntuales en *rpoB*, el gen de la subunidad β de la polimerasa RNA. Estas mutaciones dan como resultado una unión reducida de la rifampicina a la polimerasa RNA. La polimerasa RNA humana no se une a la rifampicina y no es inhibida por ella. La rifampicina es bactericida para micobacterias. Penetra fácilmente en la mayoría de los tejidos e ingresa en las células fagocíticas. Puede matar organismos que son poco accesibles para muchos otros fármacos, como organismos intracelulares y aquellos aislados en abscesos y cavidades pulmonares.

La rifampicina se absorbe bien después de la administración oral y se excreta principalmente a través del hígado hacia la bilis. Luego se somete a recirculación enterohepática, y el volumen se excreta como un metabolito desacetilado en las heces y una pequeña cantidad se excreta en la orina. No es necesario ajustar la dosis para la insuficiencia renal o hepática. Las dosis habituales dan como resultado niveles séricos de 5-7 mcg/mL. La rifampicina se distribuye ampliamente en fluidos corporales y tejidos. El fármaco está relativamente unido a proteínas y sólo se alcanzan concentraciones adecuadas de líquido cefalorraquídeo en presencia de inflamación meníngea.

La rifampicina induce fuertemente la mayoría de las isoformas del citocromo P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4), lo que aumenta la eliminación de muchos otros medicamentos como metadona, anticoagulantes, ciclosporina, algunos anticonvulsivos, inhibidores de la proteasa, algunos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o inhibidores que transfieren integrasa, anticonceptivos y una variedad de otros (véanse los capítulos 4 y 66). La administración de rifampicina produce niveles séricos significativamente más bajos de estos fármacos.

Usos clínicos

A. Infecciones por micobacterias

La rifampicina, generalmente 600 mg/d (10 mg/kg/d) por vía oral, debe administrarse con isoniazida u otros medicamentos antituberculosos a pacientes con tuberculosis activa para prevenir la aparición de micobacterias resistentes a los medicamentos. En algunas terapias de corta duración se administran 600 mg de rifampicina dos veces por semana. La rifampicina, 600 mg diarios o dos veces por semana durante 6 meses, también es efectiva en combinación con otros agentes en algunas infecciones por micobacterias atípicas y en la lepra. La rifampicina, 600 mg al día durante 4 meses como medicamento único, es una alternativa a la isoniazida para pacientes con tuberculosis latente que no pueden tomar isoniazida o que han tenido exposición a un caso de tuberculosis activa causada por una cepa resistente a la isoniazida, pero sensible a la rifampicina.

C. Otras indicaciones

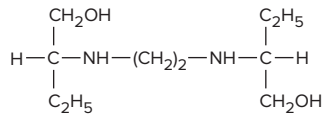
La rifampicina tiene otros usos en infecciones bacterianas. Una dosis oral de 600 mg dos veces al día durante 2 días puede eliminar el estado de portador de meningococos. La rifampicina, 20 mg/kg (máximo 600 mg) una vez al día durante 4 días, se usa como profilaxis en contactos de niños con la enfermedad *Haemophilus influenzae* tipo b. La rifampicina combinada con un segundo agente a veces se usa para erradicar el transporte de estafilococos. La terapia de combinación con rifampicina también se usa para el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves como la osteomielitis, las infecciones protésicas de las articulaciones y la endocarditis con válvula protésica.

Reacciones adversas

La rifampicina confiere una coloración naranja inocua a la orina, el sudor y las lágrimas (los lentes de contacto blandos pueden mancharse permanentemente). Los efectos adversos ocasionales incluyen erupciones cutáneas, trombocitopenia y nefritis. La rifampicina puede causar ictericia colestásica y en ocasiones hepatitis, y comúnmente causa proteinuria de cadena ligera. Si se administra con menos frecuencia que dos veces por semana, la rifampicina puede causar un síndrome similar a la gripe que se caracteriza por fiebre, escalofríos, mialgias, anemia y trombocitopenia. Su uso se ha asociado con la necrosis tubular aguda.

ETAMBUTOL

El etambutol es un compuesto sintético, hidrosoluble y termoestable, el dextroisómero de la estructura que se muestra a continuación, dispensado como la sal dihidrocloruro.



Etambutol

Mecanismo de acción y usos clínicos

El etambutol inhibe las arabinosil transferasas micobacterianas, que están codificadas por el operón *embCAB.* Las transferasas arabinosil están implicadas en la reacción de polimerización del arabinoglucano, un componente esencial de la pared celular micobacteriana. La resistencia al etambutol se debe a mutaciones que producen so-

breexpresión de productos del gen *emb* o dentro del gen estructural *embB*. Las cepas susceptibles de *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias son inhibidas *in vitro* por etambutol, 1-5 mcg/mL.

El etambutol se absorbe bien en el intestino. Después de la ingestión de 25 mg/kg se alcanza un pico en el nivel sanguíneo de 2-5 mcg /mL en 2-4 horas. Alrededor de 20% del fármaco se excreta en las heces y 50% en la orina en forma inalterada. El etambutol se acumula en la insuficiencia renal y la dosis debe reducirse a tres veces por semana si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min. El etambutol cruza la barrera hematoencefálica sólo cuando las meninges están inflamadas. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son muy variables, que van de 4 a 64% de los niveles séricos en el contexto de la inflamación meníngea.

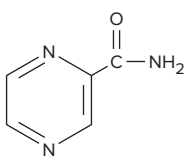
Como con todos los medicamentos antituberculosos, la resistencia al etambutol emerge rápidamente cuando el medicamento se usa solo. Por tanto, el etambutol siempre se administra en combinación con otros medicamentos antituberculosos. El clorhidrato de etambutol, 15-25 mg/ kg, por lo general se administra como una sola dosis diaria en combinación con isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante la fase inicial intensiva del tratamiento activo de la tuberculosis. La dosis más alta se puede usar para el tratamiento de la meningitis tuberculosa. Se han usado dosis más altas con regímenes de dosificación intermitentes para la terapia de observación directa; por ejemplo, 25-30 mg/kg tres veces a la semana o 50 mg/kg administrados dos veces a la semana. El etambutol también se usa en combinación con otros agentes para el tratamiento de infecciones micobacterianas no tuberculosas, como el *complejo Mycobacterium avium* (MAC, *Mycobacterium avium complex*) o *M. kansasii*; la dosis típica para estas infecciones es de 15 mg/kg una vez al día.

Reacciones adversas

La hipersensibilidad al etambutol es rara. El evento adverso grave más común es la neuritis retrobulbar, que resulta en la pérdida de la agudeza visual y la ceguera a los colores rojo y verde. Es más probable que se produzca este efecto adverso relacionado con la dosificación a dosis de 25 mg/ kg/d durante varios meses. Con 15 mg/kg/d o menos se producen alteraciones visuales en aproximadamente 2% de los pacientes, por lo general después de al menos un mes de tratamiento. Los expertos recomiendan una evaluación de la agudeza visual y de la discriminación del color basal y mensual, prestando especial atención a los pacientes en dosis más altas o con insuficiencia renal. El etambutol está relativamente contraindicado en niños demasiado pequeños para permitir la evaluación de la agudeza visual y la discriminación de los colores rojo y verde.

PIRAZINAMIDA

La pirazinamida (PZA, *pyrazinamid*) es un pariente de la nicotinamida, y se usa sólo para el tratamiento de la tuberculosis. Es estable y ligeramente soluble en agua. Es inactivo a pH neutral, pero a pH 5.5 inhibe los bacilos tuberculosos a concentraciones de aproximadamente 20 mcg/mL. El medicamento es absorbido por los macrófagos y ejerce su actividad contra las micobacterias que residen en el ambiente ácido de los lisosomas.



Pirazinamida (PZA)

Mecanismo de acción y usos clínicos

La pirazinamida se convierte en ácido pirazinoico —la forma activa del fármaco— mediante la pirazinamidasa micobacteriana, codificada por *pncA*. El ácido pirazinoico altera el metabolismo de la membrana celular micobacteriana y las funciones de transporte. La resistencia puede deberse a la absorción alterada de pirazinamida o mutaciones en *pncA* que alteran la conversión de PZA a su forma activa.

Se alcanzan concentraciones séricas de 30-50 mcg/mL en 1-2 horas después de la administración oral con dosis de 25 mg /kg/d. La pirazinamida se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, incluidos las meninges inflamadas. La semivida es de 8-11 horas. El compuesto original se metaboliza en el hígado, pero los metabolitos se eliminan por vía renal; por tanto, la PZA debe administrarse a 25-35 mg/kg tres veces a la semana (no diariamente) en pacientes en hemodiálisis y aquellos en los que el aclaramiento de creatinina es menor a 30 mL/min. En pacientes con función renal normal, se usa una dosis de 30-50 mg/kg para regímenes de tratamiento tres veces a la semana o dos veces a la semana.

La pirazinamida es un fármaco importante de primera línea utilizado junto con isoniazida y rifampicina en regímenes de corta duración (es decir, 6 meses) como un agente "esterilizante" activo contra los organismos intracelulares residuales que pueden causar recaídas. Los bacilos tuberculosos desarrollan resistencia a pirazinamida con bastante facilidad, pero no hay resistencia cruzada con isoniazida u otros fármacos antimicobacterianos.

Reacciones adversas

Los principales efectos adversos de la PZA incluyen hepatotoxicidad (en 1-5% de los pacientes), náuseas, vómitos, fiebre medicamentosa, fotosensibilidad e hiperuricemia. Este último ocurre de manera uniforme y no es una razón para detener la terapia si los pacientes están asintomáticos.

MEDICAMENTOS DE SEGUNDA LÍNEA PARA LA TUBERCULOSIS

Los medicamentos alternativos enumerados a continuación por lo general se consideran sólo 1) en caso de resistencia a los agentes de primera línea; 2) en caso de falla de la respuesta clínica a la terapia convencional, y 3) en caso de reacciones adversas graves al tratamiento que limiten la medicación. La orientación experta es deseable al tratar con los efectos tóxicos de estos medicamentos de segunda línea. Para muchos fármacos enumerados en el siguiente texto, la dosificación, la aparición de resistencia y la toxicidad a largo plazo no se han establecido completamente.

Estreptomicina

El mecanismo de acción y otras características farmacológicas de la estreptomicina, un aminoglucósido, se analizan en el capítulo 45. La dosis típica en adultos es de 1 g/d (15 mg/kg/d). Si el aclaramiento a la creatinina es inferior a 30 mL/min o el paciente está en hemodiálisis, la dosis es de 15 mg/kg dos o tres veces por semana. La mayoría de los bacilos tuberculosos son inhibidos por la estreptomicina, 1-10 mcg/mL, *in vitro*. Las especies no tuberculosas de micobacterias distintas del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y *Mycobacterium kansasii* son resistentes. Todas las grandes poblaciones de bacilos tuberculosos contienen algunos mutantes resistentes a la estreptomicina. En promedio, se puede esperar que uno de

cada 10^8 bacilos tuberculosos sean resistentes a la estreptomicina a niveles de 10-100 mcg/mL. La resistencia puede deberse a una mutación puntual en el gen *rpsL* que codifica la proteína ribosómica S12 o el gen *rrs* que codifica el RNA ribosómico 16S, que altera el sitio de unión ribosómico.

La estreptomicina penetra poco en las células y se activa principalmente contra los bacilos tuberculosos extracelulares. El medicamento atraviesa la barrera del cerebro y logra concentraciones terapéuticas con meninges inflamadas.

Uso clínico en la tuberculosis

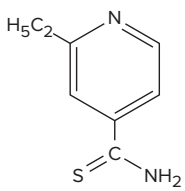
El sulfato de estreptomicina se usa cuando se necesita o es deseable un medicamento inyectable y en el tratamiento de infecciones resistentes a otras drogas. La dosis habitual es de 15 mg/kg/d por vía intramuscular o intravenosa al día para adultos (20-40 mg/kg/d para niños, sin exceder 1 g) durante varias semanas, seguido de 15 mg/kg dos o tres veces por semana para varios meses. Se alcanzan concentraciones séricas de aproximadamente 40 mcg/mL 30-60 minutos después de la inyección intramuscular de una dosis de 15 mg/kg. Otros medicamentos siempre se administran en combinación para prevenir la aparición de resistencia.

Reacciones adversas

La estreptomicina es ototóxica y nefrotóxica. El vértigo y la pérdida de la audición son los efectos adversos más comunes y pueden ser permanentes. La toxicidad está relacionada con la dosis y el riesgo aumenta en los ancianos. Como con todos los aminoglucósidos, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la función renal (véase capítulo 45). La toxicidad se puede reducir al limitar la terapia a no más de 6 meses siempre que sea posible.

Etionamida

La etionamida químicamente se relaciona con isoniazida y de manera similar bloquea la síntesis de ácidos micólicos. Es poco soluble en agua y está disponible sólo para uso oral. Es metabolizado por el hígado.



Etionamida

La mayoría de los bacilos tuberculosos se inhiben *in vitro* con etionamida, 2.5 mcg/mL o menos. Algunas otras especies de micobacterias también son inhibidas por etionamida, 10 mcg/mL. Las concentraciones séricas en plasma y tejidos de aproximadamente 1-5 mcg/mL se logran con una dosis de 1 g/d. Las concentraciones de líquido cefalorraquídeo son iguales a las del suero.

La etionamida se administra en una dosis inicial de 250 mg una vez al día, que se incrementa en aumentos de 250 mg a la dosis recomendada de 1 g/d (o 15 mg/kg/d), si es posible. La dosis de 1g/d, aunque teóricamente deseable, es poco tolerada debido a la irritación gástrica y los síntomas neurológicos, a menudo limitando la dosis diaria tolerable a 500-750 mg. La etionamida también es hepatotóxica. Los síntomas neurológicos pueden ser aliviados por la piridoxina.

La resistencia a la etionamida como agente único se desarrolla rápidamente *in vitro* e *in vivo*. Puede haber resistencia cruzada de bajo nivel entre isoniazida y etionamida.

Capreomicina

La capreomicina es un antibiótico peptídico inhibidor de la síntesis de proteínas obtenido de *Streptomyces capreolus*. La inyección diaria de 15 mg/kg por vía intramuscular da como resultado niveles máximos en suero de 35-45 mcg/mL 2 horas después de la dosis. Tales concentraciones *in vitro* son inhibidoras de muchas micobacterias, incluidas cepas resistentes a múltiples fármacos de *M. tuberculosis*.

La capreomicina (15 mg/kg/d) es un agente inyectable importante para el tratamiento de la tuberculosis de fármacos resistentes. Las cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la estreptomicina por lo general son susceptibles a la capreomicina, aunque algunos datos sugieren resistencia cruzada con cepas resistentes a la amikacina y la kanamicina. La resistencia a la capreomicina, cuando ocurre, se ha asociado con las mutaciones del gen *rrs*, *eis* o *tlyA*.

La capreomicina es nefrotóxica y ototóxica. Ocurren tinnitus, sordera y alteraciones vestibulares. La inyección causa dolor local significativo y se pueden desarrollar abscesos estériles.

La dosificación típica de capreomicina es 15 mg/kg/día inicialmente, que luego se reduce a dos o tres veces a la semana después de que se haya logrado una respuesta inicial con un programa de dosificación diaria. El régimen de dosificación intermitente puede minimizar el riesgo de toxicidad.

Cicloserina

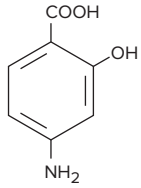
La cicloserina, un análogo estructural de la alanina-D inhibe la síntesis de la pared celular, como se discutió en el capítulo 43. Las concentraciones de 15-20 mcg/mL inhiben muchas cepas de *M. tuberculosis*. La dosis habitual de cicloserina en la tuberculosis es de 0.5-1 g/d en dos dosis orales divididas. El medicamento se distribuye ampliamente a los tejidos, incluido el sistema nervioso central. Este medicamento se elimina por vía renal, y la dosis debe reducirse a la mitad si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 mL/min. Alternativamente, puede reducirse a 500 mg tres veces por semana.

Los efectos tóxicos más graves son la neuropatía periférica y la disfunción del sistema nervioso central, que incluyen depresión y psicosis. La piridoxina, 100 mg o más por día, se debe administrar con cicloserina, ya que mejora la toxicidad neurológica. Los efectos adversos, que son más comunes durante las primeras 2 semanas de tratamiento, ocurren en 25% o más de los pacientes, especialmente a dosis más altas que conducen a concentraciones máximas superiores a 35 mcg/mL. Los efectos adversos se pueden minimizar controlando las concentraciones séricas máximas. La concentración máxima se alcanza 2-4 horas después de la dosificación. El rango recomendado de concentraciones pico es 20-35 mcg/mL.

Ácido aminosalicílico (PAS, *aminosalicylic acid*)

El ácido aminosalicílico es un antagonista de la síntesis de folato que se activa casi exclusivamente contra *M. tuberculosis*. Es estructuralmente similar al ácido aminobenzoico-*p* (PABA, *p-amino-benzoic acid*) y se cree que tiene un mecanismo de acción similar a las sulfonamidas (véase capítulo 46). En Estados Unidos, PAS está disponible comercialmente como un paquete de 4 g de gránulos de liberación retardada. Con el fin de proteger la integridad del recubrimiento de liberación retardada, los gránulos se deben ad-

ministrar rociados sobre compota de manzana o yogur, o revueltos en jugo de fruta y tragados enteros.



Ácido aminosalicílico (PAS)

Los bacilos tuberculosos son por lo general inhibidos *in vitro* por el ácido aminosalicílico, 1-5 mcg/mL. La formulación en gránulos del ácido aminosalicílico da como resultado una absorción mejorada del tracto gastrointestinal. Se espera que los niveles séricos máximos sean de 20-60 mcg/mL 6 horas después de una dosis oral de 4 g. La dosis es de 8 a 12 g/d por vía oral para adultos y de 300 mg/kg/d para niños, administrada en dos o tres dosis divididas. El medicamento se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales, excepto el líquido cefalorraquídeo. El ácido aminosalicílico se excreta rápidamente en la orina, en parte como activo PAS y en parte como compuesto acetilado y otros productos metabólicos. Para evitar la acumulación en la insuficiencia renal, la dosis máxima es de 4 g dos veces al día cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min. Se alcanzan concentraciones muy altas de ácido aminosalicílico en la orina, lo que puede provocar cristaluria.

El ácido aminosalicílico se usa con poca frecuencia en Estados Unidos porque otros medicamentos orales son mejor tolerados. Los síntomas gastrointestinales son comunes, pero ocurren con menos frecuencia con los gránulos de liberación retardada; pueden disminuir al administrar la droga con las comidas y con antiácidos. Pueden ocurrir ulceraciones y hemorragias pépticas. Las reacciones de hipersensibilidad manifestadas por fiebre, dolores en las articulaciones, erupciones cutáneas, hepatoesplenomegalia, hepatitis, adenopatía y granulocitopenia a menudo ocurren después de 3-8 semanas de tratamiento con PAS, por lo que es necesario suspender la administración temporal o permanentemente.

Kanamicina y amikacina

Los antibióticos aminoglucósidos se analizan en el capítulo 45. La kanamicina se usó para el tratamiento de la tuberculosis causada por cepas resistentes a la estreptomicina, pero ya no está disponible en Estados Unidos y se han tomado en su lugar alternativas menos tóxicas (p. ej., capreomicina y amikacina).

La amikacina desempeña un papel más importante en el tratamiento de la tuberculosis debido a la prevalencia de cepas resistentes a múltiples fármacos. La prevalencia de cepas resistentes a amikacina es baja (<5%) y la mayoría de las cepas multirresistentes son susceptibles a la amikacina. El *M. tuberculosis* se inhibe a concentraciones de 1 mcg/mL o menos. La amikacina también es activa contra las micobacterias atípicas. No hay resistencia cruzada entre la estreptomicina y la amikacina, pero la resistencia a la kanamicina a menudo también indica resistencia a la amikacina. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de 30-45 mcg/mL 30-60 minutos después de una infusión intravenosa de 15 mg/kg o inyección intramuscular. La amikacina está indicada para el tratamiento de la tuberculosis sospechosa o que se sabe que es causada por cepas resistentes a la estreptomicina o multirresistentes. Este medicamento se debe usar en combinación con al menos uno y preferiblemente dos o tres medicamentos más a los que el aislado es susceptible para el tratamiento de casos resistentes a los medicamentos. La dosis recomendada es de 15 mg/kg una vez al día inicialmente, seguida de una dosificación intermitente dos o tres veces por semana.

Fluoroquinolonas

Además de su actividad contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas (discutidas en el capítulo 46), la ciprofloxacina, la levofloxacina, la gatifloxacina y la moxifloxacina inhiben las cepas de *M. tuberculosis* en concentraciones inferiores a 2 mcg/mL. También son activos contra las micobacterias atípicas. La moxifloxacina es la más activa contra *M. tuberculosis in vitro*. La levofloxacina tiende a ser un poco más activa que la ciprofloxacina contra *M. tuberculosis*, mientras que la ciprofloxacina es un poco más activa contra las micobacterias atípicas.

Las fluoroquinolonas son una adición importante a los medicamentos disponibles para la tuberculosis, en especial para las cepas que son resistentes a los agentes de primera línea. La Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de una fluoroquinolona de última generación, como moxifloxacina o levofloxacina. La resistencia, que puede ser el resultado de una de varias mutaciones puntuales únicas en la subunidad A de la girasa, se desarrolla rápidamente si se usa una fluoroquinolona como agente único; por tanto, el medicamento debe usarse en combinación con dos o más agentes activos adicionales. Típicamente, la resistencia a una fluoroquinolona indica resistencia de clase. Sin embargo, la moxifloxacina puede retener cierta actividad en cepas resistentes a la ofloxacina. La dosis de levofloxacino es de 500-750 mg una vez al día, y algunos médicos aumentan a 1 000 mg diarios si se tolera. La dosis de moxifloxacino es de 400 mg una vez al día. Algunos expertos recomiendan controlar las concentraciones séricas máximas. Los niveles esperados a aproximadamente 2 horas después de la dosis son de 8-12 mcg/mL para levofloxacino y de 3-5 mcg/mL para moxifloxacino.

Linezolida

La linezolida (discutido en el capítulo 44) inhibe las cepas de *M. tuberculosis in vitro* a concentraciones de 4-8 mcg/mL. Consigue buenas concentraciones intracelulares y está activo en modelos murinos de tuberculosis. La linezolida se ha usado en combinación con otros medicamentos de segunda y terceras línea para tratar a pacientes con tuberculosis causada por cepas resistentes a múltiples fármacos. La conversión de cultivos de esputo a negativo se asoció con el uso de linezolida en estos casos. Los efectos significativos adversos, incluida la supresión de la médula ósea y la neuropatía periférica y óptica irreversible, se han informado con los tratamientos prolongados que son necesarios para el tratamiento de la tuberculosis. Una dosis de 600 mg (adultos) administrada una vez al día (la mitad de la utilizada para el tratamiento de otras infecciones bacterianas) parece ser suficiente y puede limitar la aparición de estos efectos adversos. Los expertos recomiendan piridoxina suplementaria para pacientes tratados con linezolida. Aunque la linezolida puede demostrar ser un nuevo agente importante para el tratamiento de la tuberculosis, en este punto debe usarse sólo para cepas resistentes a múltiples fármacos que también son resistentes a muchos otros agentes de primera y segunda líneas. Por lo general, se evita en pacientes con agentes serotoninérgicos concomitantes debido a la preocupación por el síndrome de serotonina.

Rifabutina

La rifabutina se deriva de la rifamicina y está relacionada con la rifampicina. Tiene una actividad significativa contra *M. tuberculosis*, MAC y *Mycobacterium fortuitum* (véase a continuación). Su actividad es similar a la de la rifampicina, y la resistencia cruzada con rifampicina es prácticamente completa. Algunas cepas resistentes a la rifampicina pueden parecer susceptibles a la rifabutina *in vitro*, pero la respuesta clínica es poco probable debido a que la base molecular de la resistencia, la mutación *rpoB*, es la misma. La rifabutina es sustrato e inductor de las enzimas del citocromo P450. Debido a que es un inductor menos potente, la rifabutina se usa a menudo en lugar de rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH que están recibiendo terapia antirretroviral con un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (p. ej., efavirenz) o un inhibidor de transferencia de cadena integrasa (p. ej., dolutegravir), fármacos que también son sustratos del citocromo P450 o sustratos (UGT) de glucuronosiltransferasa UDP.

La dosis típica de rifabutina es de 300 mg/d a menos que el paciente esté recibiendo un inhibidor de la proteasa, en cuyo caso la dosis debe reducirse, generalmente a la mitad. Si se usa efavirenz (también un inductor del citocromo P450), la dosis recomendada de rifabutina es de 600 mg/d. La rifabutina puede acumularse en la insuficiencia renal grave, y la dosis debe reducirse a la mitad si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min. La rifabutina se asocia con tasas similares de hepatotoxicidad o erupción en comparación con la rifampicina; también puede causar leucopenia, trombocitopenia y neuritis óptica.

Rifapentina

La rifapentina es otro análogo de la rifampicina. Es activo contra *M. tuberculosis* y MAC. Como con todas las rifamicinas, es un inhibidor de la polimerasa RNA bacteriana, y la resistencia cruzada entre la rifampicina y la rifapentina es completa. Al igual que la rifampicina, la rifapentina es un potente inductor de las enzimas del citocromo P450 y tiene el mismo perfil de interacción farmacológica; sin embargo, cuando se administra rifapentina intermitentemente, la inducción del metabolismo de otros medicamentos es menos pronunciada en comparación con la rifampicina. La toxicidad es similar a la de la rifampicina. La rifapentina y su metabolito microbiológicamente activo, 25-desacetilrifapentina, tienen una semivida de eliminación de 13 horas. La rifapentina, 600 mg (10 mg/kg) una o dos veces a la semana, ha sido utilizada para tratar la tuberculosis causada por cepas sensibles a la rifampicina durante la fase de continuación (es decir, después de los primeros 2 meses de tratamiento e idealmente después de la conversión de cultivos de esputo a negativo); sin embargo, este régimen ha disminuido la eficacia en comparación con el régimen estándar basado en rifampicina. Las directrices revisadas para el tratamiento de la tuberculosis susceptible a los medicamentos publicadas en 2016 recomendaron lo contrario. En particular, se debe evitar su uso en pacientes con mayor riesgo de fracaso, incluidos aquellos con cultivos positivos al final de la fase de tratamiento intensivo y aquellos con evidencia de cavitación en las radiografías de tórax. La rifapentina no debe usarse para tratar la tuberculosis activa en pacientes con infección por VIH debido a una tasa de recaída inaceptablemente alta con organismos resistentes a la rifampicina. La rifapentina en combinación con isoniazida, generalmente ambas dosificadas a 900 mg una vez a la semana durante 3 meses (12 dosis cada una en total), es un tratamiento de curso corto efectivo para la infección de tuberculosis latente.

Bedaquilina

La bedaquilina, una diarilquinolina, es el primer medicamento con un novedoso mecanismo de acción contra *M. tuberculosis* aprobado desde 1971. La bedaquilina inhibe la adenosina trifosfato-5′ (ATP, *adenosine 5′-triphosphate*) sintasa en micobacterias, tiene actividad *in vitro* contra bacilos replicantes y no replicantes, y tiene actividad bactericida y esterilizante en el modelo murino de tuberculosis. Se ha informado resistencia cruzada entre bedaquilina y clofazimina, probablemente a través de la regulación positiva de la bomba de efusión multisustrato, MmpL5. La concentración plasmática máxima y la exposición plasmática a bedaquilina aumentan aproximadamente el doble cuando se administran con alimentos ricos en grasas. La bedaquilina está unida a proteínas (>99%), se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 y se excreta principalmente a través de las heces. La semivida terminal media de la bedaquilina y su principal metabolito (M2), que es de cuatro a seis veces menos activa en términos de potencia antimicobacteriana, es de aproximadamente 5.5 meses. Esta larga fase de eliminación probablemente refleja la liberación lenta de bedaquilina y M2 de los tejidos periféricos. CYP3A4 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo de la bedaquilina, y potentes inhibidores o inductores de esta enzima causan interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Las recomendaciones actuales establecen que la bedaquilina, en combinación con al menos otros tres medicamentos activos, puede usarse durante 24 semanas de tratamiento en adultos con tuberculosis pulmonar confirmada por laboratorio si el aislado es resistente tanto a la isoniazida como a la rifampicina. La dosis recomendada de bedaquilina es de 400 mg una vez al día por vía oral durante 2 semanas, seguida de 200 mg tres veces por semana durante 22 semanas por vía oral con alimentos para maximizar la absorción. Los efectos adversos más comunes, que ocurren a tasas de 25% o más, son náuseas, artralgia y dolor de cabeza. La bedaquilina se ha asociado con hepatotoxicidad y toxicidad cardiaca. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) ha emitido una advertencia de caja negra relacionada con el riesgo de prolongación del QT_c y mortalidad asociada. Debe reservarse para pacientes que no tienen otras opciones de tratamiento y que se usen con precaución en pacientes con otros factores de riesgo de anomalías de la conducción cardiaca.

FÁRMACOS ACTIVOS CONTRA LA MICOBACTERIA NO TUBERCULOSA

Muchas infecciones por micobacterias que se observan en la práctica clínica en Estados Unidos son causadas por micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), anteriormente conocidas como "micobacterias atípicas". Estos organismos tienen características distintivas de laboratorio, están presentes en el medio ambiente y por lo general no son transmisibles de persona a persona. Como regla general, estas especies de micobacterias son menos susceptibles que *M. tuberculosis* a las drogas antituberculosas. Por otro lado, los agentes como macrólidos, sulfonamidas y tetraciclinas, que no son activos contra *M. tuberculosis*, pueden ser efectivos para infecciones causadas por NTM. El surgimiento de resistencia durante la terapia también es un problema con estas especies micobacterianas, y la infección activa se debe tratar con combinaciones de fármacos. *M. kansasii* es susceptible a

CUADRO 47-3 Características clínicas y opciones de tratamiento para infecciones con micobacterias atípicas

Especies	Cuadro clínico	Opciones de tratamiento
M. kansasii	Se asemeja a la tuberculosis	Amikacina, claritromicina, etambutol, isoniazida, moxifloxacina, rifampicina, estreptomicina, trimetoprim-sulfametoxazol
M. marinum	Enfermedad granulomatosa cutánea	Amikacina, claritromicina, etambutol, doxiciclina, levofloxacina, minociclina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol
M. scrofulaceum	Adenitis cervical en niños	Amikacina, eritromicina (u otros macrólidos), rifampicina, estreptomicina (la extirpación quirúrgica suele ser curativa y el tratamiento de elección).
Complejo de *M. avium* (MAC)	Enfermedad pulmonar en pacientes con padecimiento pulmonar crónico; infección diseminada en el sida	Amikacina, azitromicina, claritromicina, etambutol, moxifloxacina, rifabutina
M. chelonae	Absceso, tracto sinusal, úlcera; infección de huesos, articulaciones, tendones	Amikacina, doxiciclina, imipenem, linezolida, macrólidos, tobramicina
M. fortuitum	Absceso, tracto sinusal, úlcera; infección por huesos, articulaciones, tendones	Amikacina, cefoxitina, ciprofloxacina, doxiciclina, imipenem, minociclina, moxifloxacina, ofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol
M. ulcerans	Úlceras cutáneas	Claritromicina, isoniazida, estreptomicina, rifampicina, minociclina, moxifloxacina (la extirpación quirúrgica puede ser efectiva)

la rifampicina y al etambutol, parcialmente susceptible a la isoniazida y completamente resistente a la pirazinamida. Una combinación de tres medicamentos de isoniazida, rifampicina y etambutol es el tratamiento convencional para la infección por *M. kansasii*. En el cuadro 47-3 se dan algunos patógenos representativos, con la presentación clínica y los fármacos a los que a menudo son susceptibles.

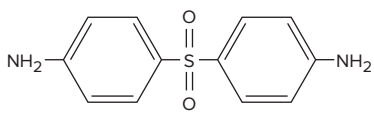
El complejo *M. avium* (MAC), que incluye tanto *M. avium* como *M. intracellulare*, es una causa importante y común de enfermedad diseminada en etapas terminales del sida (recuentos de CD4 <50/μL). El MAC es mucho menos susceptible que *M. tuberculosis* a la mayoría de los medicamentos antituberculosos. Se requieren combinaciones de agentes para suprimir la infección. La azitromicina, 500-600 mg una vez al día, o claritromicina, 500 mg dos veces al día, más etambutol, 15 mg/kg/d, es un régimen eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la enfermedad diseminada. Algunas autoridades recomiendan el uso de un tercer agente, en especial la rifabutina, 300 mg una vez al día. Otros agentes que pueden ser útiles se enumeran en el cuadro 47-3. La azitromicina y la claritromicina son los fármacos profilácticos de elección para prevenir el MAC diseminado en pacientes con sida con recuentos de células CD4 menores a 50/μL. Se ha demostrado que la rifabutina en una sola dosis diaria de 300 mg reduce la incidencia de bacteriemia por MAC, pero es menos efectiva que los macrólidos.

■ FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA LEPRA

La *Mycobacterium leprae* nunca se ha cultivado *in vitro*, pero los modelos animales, como el crecimiento en almohadillas de ratón inyectadas, han permitido la evaluación de laboratorio de los fármacos. Sólo aquellos medicamentos con el uso clínico más amplio se presentan aquí. Debido a los informes crecientes de resistencia a la dapsona, se recomienda el tratamiento de la lepra con combinaciones de los medicamentos que se enumeran a continuación.

DAPSONA Y OTRAS SULFONAS

Varios medicamentos estrechamente relacionados con las sulfonamidas se han utilizado con eficacia en el tratamiento a largo plazo de la lepra. El más utilizado es la dapsona (diaminodifenilsulfona). Al igual que las sulfonamidas, inhibe la síntesis de folato. La resistencia puede surgir en grandes poblaciones de *M. leprae*, por ejemplo, en la lepra lepromatosa, en especial si se administran dosis bajas. Por tanto, la combinación de dapsona, rifampicina y clofazimina se recomienda para el tratamiento inicial de la lepra lepromatosa. Una combinación de dapsona más rifampicina se usa comúnmente para la lepra con una carga más baja en el organismo. La dapsona también se puede usar para prevenir y tratar la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con sida.



Dapsona

Las sulfonas se absorben bien en el intestino y se distribuyen ampliamente a través de los fluidos y tejidos corporales. La semivida de la dapsona es de 1-2 días, y la droga tiende a retenerse en la piel, los músculos, el hígado y los riñones. La piel fuertemente infectada con *M. leprae* puede contener varias veces más droga que la piel normal. Las sulfonas se excretan en la bilis y se reabsorben en el intestino. La excreción en la orina es variable, y la mayoría del fármaco excretado está acetilado. En la insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse. La dosis usual en adultos para la lepra es de 100 mg diarios. Para los niños, la dosis es proporcionalmente menor, según el peso.

La dapsona es por lo general bien tolerada. Muchos pacientes desarrollan algo de hemólisis, en particular si tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La metahemoglobinemia es común, pero por lo general no es clínicamente significativa. Puede

ocurrir intolerancia gastrointestinal, fiebre, prurito y erupción cutánea. Durante el tratamiento con dapsona de la lepra lepromatosa, a menudo se desarrolla eritema nodoso leproso. A veces es difícil distinguir las reacciones a la dapsona de las manifestaciones de la enfermedad subyacente. El eritema nodoso leproso puede ser suprimido por la **talidomida** (véase capítulo 55).

RIFAMPICINA

La rifampicina (véase discusión anterior) en una dosis de 600 mg diarios es altamente efectiva en la lepra y se administra con al menos otro medicamento para prevenir la aparición de resistencia. Incluso una dosis de 600 mg por mes puede ser beneficiosa en la terapia de combinación.

CLOFAZIMINA

La clofazimina es un colorante de fenazina utilizado en el tratamiento de la lepra multibacilar, que se define como un frotis positivo de cualquier sitio de infección. Su mecanismo de acción no ha sido claramente establecido. La absorción de clofazimina del intestino es variable, y una porción importante del medicamento se excreta en las heces. La clofazimina se almacena ampliamente en los tejidos reticuloendoteliales y la piel, y sus cristales se pueden ver dentro de las células reticuloendoteliales fagocíticas. Se libera lentamente de estos depósitos, por lo que la semivida en suero puede ser de 2 meses. Una dosis común de clofazimina es de 100-200 mg/d por vía oral. El efecto adverso más importante es la decoloración de la piel y la conjuntiva. Los efectos secundarios gastrointestinales son comunes. Este medicamento ya no está disponible comercialmente, pero se puede obtener a través de programas establecidos. Por ejemplo, se establece un programa de investigación de nuevos medicamentos (IND, *investigational new drug*) en Estados Unidos a través del Programa Nacional de Enfermedad de Hansen. A nivel internacional, los ministerios de salud pueden realizar solicitudes directamente a la Organización Mundial de la Salud.

RESUMEN Medicamentos antimicobacterianos de primera línea

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
ISONIAZIDA				
	Inhibe la síntesis de ácidos micólicos, un componente esencial de las paredes celulares micobacterianas	Actividad bactericida contra cepas susceptibles de *M. tuberculosis*	Agente de primera línea para la tuberculosis • tratamiento de la infección latente • menos activo contra las micobacterias no tuberculosas	Oral, IV • aclaramiento hepático (semivida de 1 h) • reduce los niveles de fenitoína • *Toxicidad:* hepatotóxico, neuropatía periférica (administrar piridoxina para prevenir)
RIFAMICINAS				
• Rifampicina	Inhibe la RNA polimerasa dependiente del DNA, bloqueando así la producción de RNA	Actividad bactericida contra bacterias y micobacterias susceptibles • la resistencia emerge rápidamente cuando se usa como un solo fármaco en el tratamiento de la infección activa	Agente de primera línea para la tuberculosis • infecciones micobacterianas no tuberculosas • erradicación de la colonización meningocócica, infecciones estafilocócicas	Oral, IV • depuración hepática (semivida 3.5 h) • potente inductor del citocromo P450 • convierte los fluidos corporales en color naranja • *Toxicidad:* erupción, nefritis, trombocitopenia, colestasis, síndrome parecido a la gripe con administración intermitente
• *Rifabutina: oral; similar a la inducción de rifampicina pero menos citocromo P450 y menos interacciones medicamentosas* • *Rifapentina: oral; análogo de rifampicina de acción prolongada que puede administrarse una vez por semana en casos seleccionados durante la fase de continuación del tratamiento de la tuberculosis o para el tratamiento de la tuberculosis latente*				
PIRAZINAMIDA	No se entiende completamente • la pirazinamida se convierte en el ácido pirazinoico activo en condiciones ácidas en los lisosomas de los macrófagos	La actividad bacteriostática contra cepas susceptibles de *M. tuberculosis* • puede ser bactericida contra organismos que se dividen activamente	El agente "esterilizante" utilizado durante los primeros 2 meses de tratamiento • permite acortar la duración total de la terapia a 6 meses	Oral • aclaramiento hepático (semivida de 9 h), pero los metabolitos se eliminan por vía renal; por tanto, use 3 dosis por semana si el aclaramiento de creatinina <30 mL/min • *Toxicidad:* hepatotóxico, hiperuricemia

(*continúa*)

RESUMEN Medicamentos antimicobacterianos de primera línea (*continuación*)

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
ETAMBUTOL	Inhibe arabinosil transferasas micobacterianas, que están involucradas en la reacción de polimerización de arabinoglicano, un componente esencial de la pared celular micobacteriana	Actividad bacteriostática contra micobacterias susceptibles	Se administra en una terapia de combinación inicial de cuatro fármacos para la tuberculosis hasta que se conozcan las sensibilidades a los medicamentos. También se usa para las infecciones por micobacterias no tuberculosas	Oral • aclaramiento mixto (semivida 4 h) • la dosis debe reducirse en la insuficiencia renal • *Toxicidad:* neuritis retrobulbar

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA TUBERCULOSIS	
Ácido aminosalicílico	Paser
Capreomicina	Capastat
Estreptomicina	Genérico
Etambutol	Genérico, Miambutol
Etionamida	Trecator, Trecator-SC
Fumarato bedaquilina	Sirturo
Isoniazida	Genérico
Pirazinamida	Genérico
Rifabutina	Genérico, Micobutina
Rifampicina	Genérico, Rifadina, Rimactane
Rifapentina	Priftin
FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA LEPRA	
Clofazimina	Lamprene
Dapsona	Genérico

* Los medicamentos utilizados contra las micobacterias no tuberculosas se enumeran en los capítulos 43-46.

REFERENCIAS

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:1.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1650.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection—United States; 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735.

Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2016. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition [1-305].

Gillespie SH *et al*. Early bactericidal activity of a moxifloxacin and isoniazid combination in smear-positive pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:1169.

Griffith DE *et al*. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367.

Hugonnet J-E, *et al*. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drugresistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2009;323:1215.

Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860.

Kinzig-Schippers M, *et al*. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1733.

Lee M, *et al*. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508.

Mitnick CD *et al*. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359:563.

Nahid P *et al*. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e147.

Sulochana S, Rahman F, Paramasivan CN. *In vitro* activity of fluoroquinolones against Mycobacterium tuberculosis. *J Chemother* 2005;17:169.

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Part 2):S221.

Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:1320.

Zumla A, *et al*. Current concepts—Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El paciente debe comenzar una terapia con cuatro medicamentos con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. Él también debería comenzar la terapia antirretroviral para el VIH. Si se utiliza un régimen antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa para tratar su VIH, la rifabutina debe reemplazar a la rifampicina debido a las serias interacciones medicamentosas entre la rifampicina y los inhibidores de la proteasa.

Si se elige dolutegravir, debe administrarse dos veces al día debido a la interacción con rifampicina; alternativamente, se puede usar rifabutina en lugar de rifampicina, y dolutegravir se puede dosificar una vez al día. El paciente tiene un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad por isoniazida y pirazinamida dado su historial de consumo de alcohol.

CAPÍTULO

48

Agentes antifúngicos

Harry W. Lampiris, MD y Daniel S. Maddix, Pharm D

CASO DE ESTUDIO

El paciente es un afroamericano de 37 años que vive en San José, California. Recientemente fue encarcelado cerca de Bakersfield, California, y regresó a Oakland hace unos 3 meses. Actualmente está experimentando fuertes dolores de cabeza y visión doble, desde hace un mes. Tiene una temperatura de 38.6 ˚C (101.5 ˚F) y el examen físico revela rigidez en la nuca y parálisis del sexto par craneal derecho. La resonancia magnética de su cerebro es normal y la punción lumbar revela 330 de leucocitos con 20% de eosinófilos, proteína 75 y glucosa 20. La prueba del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (HIV, *human inmunodeficiency virus*) es negativa, la prueba de la tuberculina cutánea es negativa, el antígeno de criptococos es negativo, y el gram del líquido cefalorraquídeo es negativo. El paciente recibe terapia empírica para la meningitis bacteriana con vancomicina y ceftriaxona, y no mejora después de 72 horas de tratamiento. A los 3 días se identifica un moho blanco que crece a partir del cultivo de su líquido cerebroespinal. ¿Qué terapia médica sería ahora la más adecuada?

En los últimos años las infecciones fúngicas humanas se han incrementado dramáticamente en incidencia y severidad, debido principalmente a los avances en la cirugía, el tratamiento del cáncer, el tratamiento de pacientes con trasplante de órganos sólidos y médula ósea, la epidemia de VIH y el uso creciente de terapias antimicrobianas de amplio espectro en pacientes con enfermedades críticas. Estos cambios han resultado en un aumento del número de pacientes que sufren infecciones micóticas.

Durante muchos años, la **anfotericina B** fue el único fármaco fungicida eficaz disponible para uso sistémico. Si bien es muy eficaz en muchas infecciones graves, también es bastante tóxico. En las últimas décadas, la farmacoterapia de la enfermedad fúngica se ha revolucionado con la introducción de medicamentos **azoles**, relativamente no tóxicos (formulaciones orales y parenterales) y las **equinocandinas** (sólo disponibles para administración parenteral). Los nuevos agentes en estas clases ofrecen una terapia más dirigida, y menos tóxica, que los agentes más antiguos —como la anfotericina B— para pacientes con infecciones fúngicas sistémicas graves. Se están reconsiderando terapias combinadas y están disponibles nuevas formulaciones de agentes antiguos. Desafortunadamente, la aparición de organismos resistentes a las equinocandinas y los azoles, así como también la cantidad de pacientes con riesgo de infecciones micóticas, han creado nuevos desafíos.

Los medicamentos antifúngicos actualmente disponibles se clasifican en las siguientes categorías: medicamentos sistémicos (orales o parenterales) para infecciones sistémicas, medicamentos sistémicos orales y medicamentos tópicos para infecciones mucocutáneas.

DROGAS ANTIFÚNGICAS SISTÉMICAS PARA INFECCIONES SISTÉMICAS

ANFOTERICINA B

Las anfotericinas A y B son antibióticos antifúngicos producidos por el *Streptomyces nodosus*. La anfotericina A no está en uso clínico.

Química y farmacocinética

La anfotericina B es un macrólido de polieno anfótero (polieno = que contiene muchos enlaces dobles; macrólido = que contiene un anillo de lactona grande de 12 o más átomos). Es casi insoluble en agua y, por tanto, se prepara como una suspensión coloidal de anfotericina B y desoxicolato de sodio para inyección intravenosa. Se han desarrollado varias formulaciones en las que la anfotericina B para ser suministrada se combina con una fracción lipídica (cuadro 48-1 y recuadro: Formulación de lípidos de anfotericina B).

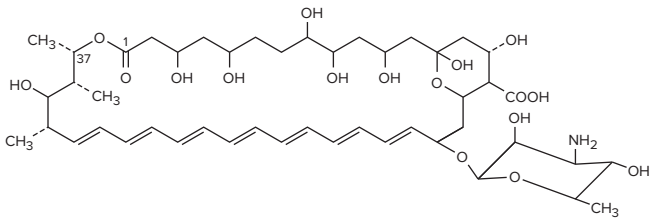
La anfotericina B se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal. Por tanto, la anfotericina B oral es eficaz sólo en hongos

CUADRO 48-1 Propiedades de la anfotericina B convencional y algunas formulaciones de lípidos[1]

Medicamento	Forma física	Dosis (mg/kg/d)	$C_{máx}$	Eliminación	Nefrotoxicidad	Toxicidad infusional	Costo diario ($)
Formulación convencional							
Fungizona	Micelas	1	—	—	—	—	24
Formulaciones lípidas							
AmBisoma	Esferas	3-5	↑	↓	↓	↓	1 300
Amfotec	Discos	5	↓	↑	↓	↑ (?)	660
Abelcet	Cintas	5	↓	↑	↓	↓ (?)	570

[1] Los cambios en $C_{máx}$ (concentración plasmática máxima), aclaramiento, nefrotoxicidad y toxicidad infusional son relativos a la anfotericina B convencional.

dentro de la luz del tracto y no se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades sistémicas. La inyección intravenosa de 0.6 mg/kg/d de anfotericina B da como resultado niveles promedio en sangre de 0.3-1 mcg/mL; el fármaco está unido a proteínas séricas en más de 90%. Aunque por lo general se metaboliza, parte de la anfotericina B se excreta lentamente en la orina durante un periodo de varios días. La semivida en suero es de 15 días aproximadamente. La insuficiencia hepática, la insuficiencia renal y la diálisis tienen poco impacto en las concentraciones del fármaco y, por tanto, no se requiere un ajuste de la dosis. El fármaco se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos, pero sólo 2-3% de los niveles sanguíneos se alcanza en el líquido cefalorraquídeo, por lo que ocasionalmente se requiere de terapia intratecal para el tratamiento de ciertos tipos de meningitis fúngica.



Anfotericina B

Mecanismos de acción y resistencia

La anfotericina B es selectiva en su efecto fungicida, porque aprovecha la diferencia en la composición de lípidos en las membranas celulares de hongos y mamíferos. El **ergosterol**, un esterol de membrana celular, se encuentra en la membrana celular de los hongos, mientras que el esterol predominante de las bacterias y las células humanas es el **colesterol**. La anfotericina B se une al ergosterol y altera la permeabilidad de la célula, al formar poros asociados a la anfotericina B en la membrana celular (figura 48-1). Como sugiere su química, la anfotericina B se combina ávidamente con los lípidos (ergosterol) a lo largo del lado de su estructura rica en enlaces dobles, y se asocia con moléculas de agua en el lado rico en hidroxilo. Esta característica anfipática facilita la formación de poros por múltiples moléculas de anfotericina, con las porciones lipófilas alrededor del exterior del poro y las regiones hidrófilas recubriendo el interior. El poro permite la fuga de iones y macromoléculas intracelulares, lo que finalmente conduce a la muerte celular. Se produce alguna unión a los esteroles de membrana humanos, lo que probablemente explica la destacada toxicidad del fármaco.

Se produce resistencia a la anfotericina B si se reduce la unión del ergosterol, ya sea disminuyendo la concentración del ergosterol en la membrana, o modificando la molécula objetivo del esterol para reducir su afinidad por el fármaco.

Formulación de lípidos de anfotericina B

La terapia con anfotericina B a menudo está limitada por la toxicidad, especialmente por la insuficiencia renal inducida por fármacos. Esto ha conducido al desarrollo de formulaciones de fármacos lipídicos, en la suposición de que el fármaco combinado con lípidos se une a la membrana de los mamíferos en menor cantidad, lo que permite el uso de dosis terapéuticas con menor toxicidad. Las preparaciones de anfotericina liposomal empaquetan el fármaco activo en los vehículos de administración de lípidos, en contraste con las suspensiones coloidales, que anteriormente eran las únicas formas disponibles. La anfotericina se enlaza a los lípidos en estos vehículos, con una afinidad entre la del ergosterol fúngico y la del colesterol humano. El vehículo lipídico sirve entonces como un depósito de anfotericina, reduciendo la unión no específica a las membranas celulares humanas. Esta unión preferencial permite una reducción de la toxicidad sin sacrificar la eficacia, y permite el uso de dosis mayores. Además, algunos hongos contienen lipasas, que pueden liberar la anfotericina B directamente en el sitio de la infección.

Tres de estas formulaciones están ahora disponibles y tienen propiedades farmacológicas diferentes, como se resume en el cuadro 48-1. Aunque los ensayos clínicos han demostrado diferentes toxicidades renales y relacionadas a la infusión para estas preparaciones al compararlas con la anfotericina B regular, no hay ensayos que comparen las diferentes formulaciones entre sí. Estudios limitados han sugerido una mejoría moderada en la eficacia clínica de las formulaciones de lípidos, en comparación con la anfotericina B convencional. Debido a que las preparaciones de lípidos son mucho más costosas, su uso por lo general se restringe a pacientes intolerantes, o que no responden al tratamiento convencional con anfotericina.

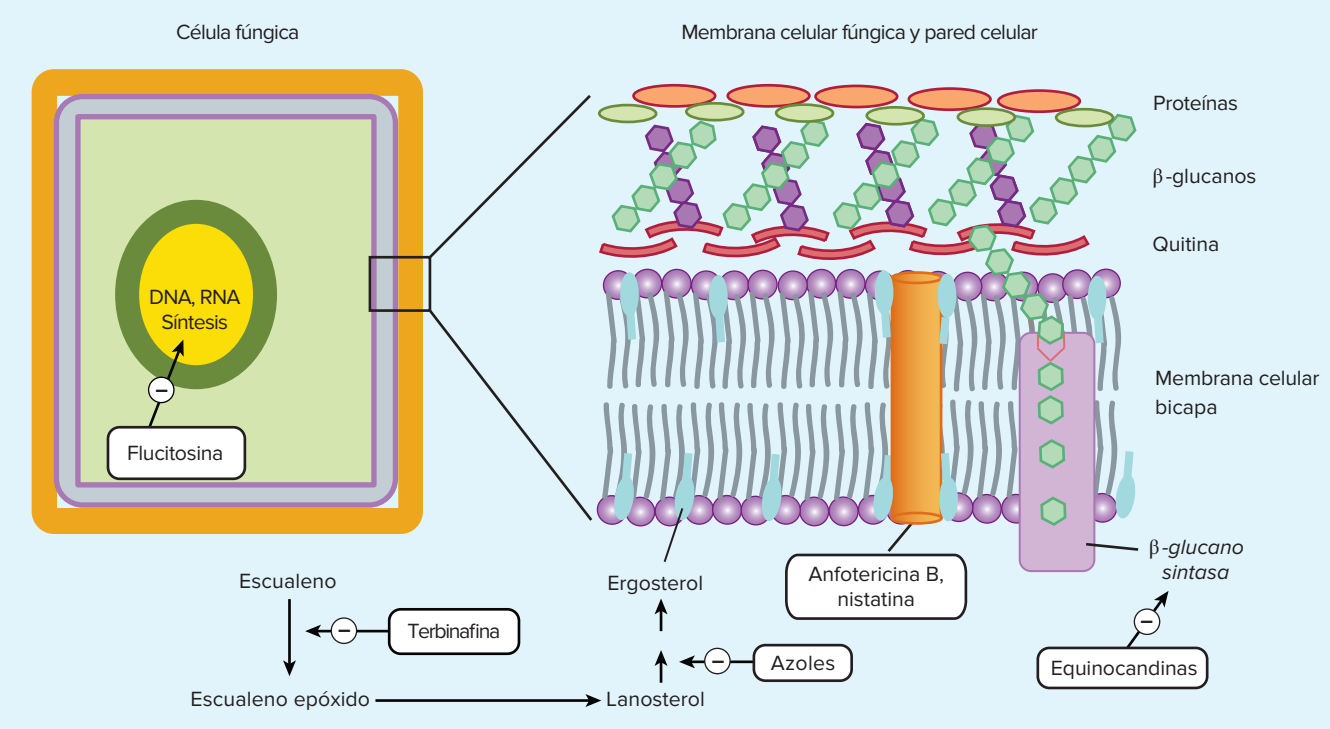


FIGURA 48-1 Objetivos de los medicamentos antifúngicos. A excepción de la flucitosina (y posiblemente la griseofulvina, no mostrada), todos los antifúngicos disponibles en la actualidad se dirigen a la membrana de la célula fúngica o pared celular.

Actividad antifúngica y usos clínicos

La anfotericina B sigue siendo el agente antifúngico con el mayor espectro de acción. Tiene actividad contra las levaduras clínicamente significativas, incluyendo *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*; los organismos causantes de micosis endémicas, incluyendo *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*, y los mohos patógenos, como el *Aspergillus fumigatus* y los agentes de la mucormicosis. Algunos organismos fúngicos, como la *Candida lusitaniae* y *Pseudallescheria boydii*, muestran resistencia intrínseca a la anfotericina B.

Debido a su amplio espectro de actividad y acción fungicida, la anfotericina B sigue siendo un agente útil para casi todas las infecciones micóticas potencialmente mortales, aunque en la mayoría de las afecciones los agentes más nuevos y menos tóxicos la han reemplazado en gran parte. La anfotericina B se usa a menudo como un régimen de inducción inicial, para reducir rápidamente la carga fúngica, y luego se reemplaza por uno de los nuevos fármacos azólicos (descritos a continuación) para la terapia crónica, o la prevención de la recaída. Tal terapia de inducción es de especial importancia en pacientes inmunosuprimidos, y aquellos con neumonía fúngica grave, meningitis criptocócica severa, e infecciones diseminadas con una de las micosis endémicas como histoplasmosis o coccidioidomicosis. Una vez que se ha obtenido una respuesta clínica, estos pacientes a menudo continúan la terapia de mantenimiento con un azol; en pacientes con alto riesgo de recaída de la enfermedad la terapia puede durar toda la vida. Para el tratamiento de la enfermedad fúngica sistémica, la anfotericina B se administra por infusión intravenosa lenta a una dosis de 0.5-1 mg/kg/d. La terapia intratecal para la meningitis fúngica es escasamente tolerada, y está plagada de dificultades relacionadas con el mantenimiento del acceso al líquido cefalorraquídeo. Por tanto, la terapia intratecal con anfotericina B está siendo cada vez más suplantada por otras terapias, pero sigue siendo una opción en casos de infecciones micóticas del sistema nervioso central que no han respondido a otros agentes.

La administración local o tópica de la anfotericina B se ha utilizado con éxito. Las úlceras corneales micóticas y la queratitis se pueden curar con gotas tópicas y mediante inyección subconjuntival directa. La artritis fúngica se ha tratado con inyección local adyuvante directamente en la articulación. La candiduria responde a la irrigación de la vejiga con anfotericina B y se ha demostrado que esta vía de administración no produce toxicidad sistémica significativa.

Efectos adversos

La toxicidad de la anfotericina B se puede dividir en dos grandes categorías: reacciones inmediatas, relacionadas con la infusión del fármaco y las que ocurren más lentamente.

A. Toxicidad relacionada con la infusión

Las reacciones asociadas con la infusión son casi universales y consisten en fiebre, escalofríos, espasmos musculares, vómitos, dolor de cabeza e hipotensión. Estas reacciones pueden mejorar reduciendo la velocidad de infusión o disminuyendo la dosis diaria. Puede ser provechosa la premedicación con antipiréticos, antihistamínicos, meperidina, o corticosteroides. Muchos clínicos, para valorar la severidad de la reacción, administran una dosis de prueba de 1 mg por vía intravenosa al comenzar la terapia. Esto puede servir de guía para el régimen inicial de dosificación y la estrategia de premedicación.

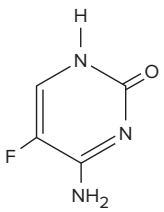
B. Toxicidad acumulativa

El daño renal es la reacción tóxica más importante. El deterioro renal ocurre en casi todos los pacientes tratados con dosis clínicamente significativas de anfotericina. El grado de azotemia es variable, y a menudo se estabiliza durante la terapia, pero puede llegar a ser lo suficientemente grave como para necesitar diálisis. Un componente reversible está asociado con la disminución de la perfusión renal y representa una forma de insuficiencia renal prerrenal. Un componente irreversible es el resultado de una lesión tubular renal y una disfunción posterior. La forma irreversible de nefrotoxicidad de la anfotericina ocurre por lo general en el contexto de una administración prolongada (>4 g de dosis acumulada). La toxicidad renal se manifiesta con frecuencia como acidosis tubular renal y pérdida grave de potasio y magnesio. Existen evidencias de que el componente prerrenal se puede atenuar con la carga de sodio y es una práctica común administrar la dosis diaria de anfotericina B en infusión con solución salina. A veces se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, así como un grado variable de anemia, a causa de la producción reducida de eritropoyetina por las células tubulares renales dañadas. Después de la terapia intratecal con anfotericina, se pueden desarrollar convulsiones y una aracnoiditis química, a menudo con serias secuelas neurológicas.

FLUCITOSINA

Química y farmacocinética

La flucitosina (5-FC) se descubrió en 1957 durante una búsqueda de nuevos agentes antineoplásicos. Aunque carente de propiedades anticancerígenas, se hizo evidente que es un potente agente antifúngico. La flucitosina es un análogo de la pirimidina soluble en agua, relacionada con el agente terapéutico 5-fluorouracilo (5-FU). Su espectro de acción es mucho más estrecho que el de la anfotericina B.



Flucitosina

En Norteamérica la flucitosina está actualmente disponible sólo en formulación oral. La dosis es de 100 mg/kg/d, en dosis divididas en pacientes con función renal normal. Se absorbe bien (>90%), con concentraciones séricas que alcanzan un máximo 1-2 horas después de una dosis oral. Está pobremente unida a proteínas, y penetra bien en todos los fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo. Se elimina por filtración glomerular con una semivida de 3-4 horas, y es removida por la hemodiálisis. Los niveles aumentan rápidamente con la insuficiencia renal y pueden conducir a la toxicidad. La toxicidad es más probable que ocurra en pacientes con sida, y aquellos con insuficiencia renal. Las concentraciones séricas picos se deben medir periódicamente en pacientes con insuficiencia renal y mantenerse entre 50 y 100 mcg/mL.

Mecanismos de acción y resistencia

La flucitosina es absorbida por las células fúngicas a través de la enzima citosinapermeasa. Primero se convierte intracelularmente en 5-FU, y luego en fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP) y fluorouridina trifosfato (FUTP), que inhiben la síntesis de DNA y RNA, respectivamente (figura 48-1). Las células humanas son incapaces de convertir el medicamento original a sus metabolitos activos, lo que resulta en una toxicidad selectiva.

La sinergia con la anfotericina B se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. Puede estar relacionada con una mayor penetración de la flucitosina a través de las membranas de las células fúngicas, dañadas por la anfotericina. También se ha observado la sinergia *in vitro* con los fármacos azólicos, aunque el mecanismo no está claro.

Se piensa que la resistencia está mediada por el cambio en el metabolismo de la flucitosina y, aunque no es común en aislamientos primarios, se desarrolla con rapidez en el curso de la monoterapia de flucitosina.

Usos clínicos y efectos adversos

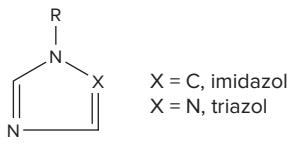
El espectro de actividad de la flucitosina está restringido a la *C. neoformans*, algunas *Candida* sp., y a los moldes dematiáceos que causan la cromoblastomicosis. La flucitosina rara vez se usa como agente único debido a su sinergia demostrada con otros agentes y para evitar el desarrollo de resistencias secundarias. En la actualidad el uso clínico se limita a la terapia combinada con anfotericina B para la meningitis por criptococos, o con itraconazol para la cromoblastomicosis. La flucitosina también tiene utilidad limitada como monoterapia, para las infecciones por cándidas del tracto urinario resistentes al fluconazol.

Los efectos adversos de la flucitosina son el resultado del metabolismo (posiblemente por la flora intestinal) y del compuesto tóxico antineoplásico del fluorouracilo. La toxicidad de la médula ósea con anemia, leucopenia y trombocitopenia son los efectos adversos más comunes, la alteración de las enzimas hepáticas ocurre con menos frecuencia. Puede ocurrir una forma de enterocolitis tóxica. Parece haber una estrecha ventana terapéutica y resistencia con un mayor riesgo de toxicidad a niveles más altos del fármaco que se desarrolla rápidamente en concentraciones subterapéuticas. El uso de las mediciones de la concentración del fármaco puede ser útil para reducir la incidencia de reacciones tóxicas, especialmente cuando la flucitosina se combina con agentes nefrotóxicos como la anfotericina B.

AZOLES

Química y farmacocinética

Los azoles son compuestos sintéticos que se pueden clasificar como imidazoles o triazoles, de acuerdo con el número de átomos de nitrógeno en el anillo azólico de cinco miembros, como se indica a continuación. Los imidazoles consisten en el ketoconazol, miconazol y clotrimazol (figura 48-2). Los últimos dos medicamentos ahora se usan sólo en terapia tópica. Los triazoles incluyen el itraconazol, fluconazol, voriconazol, isavuconazol y posaconazol. Otros triazoles están actualmente bajo investigación.



Núcleo azólico

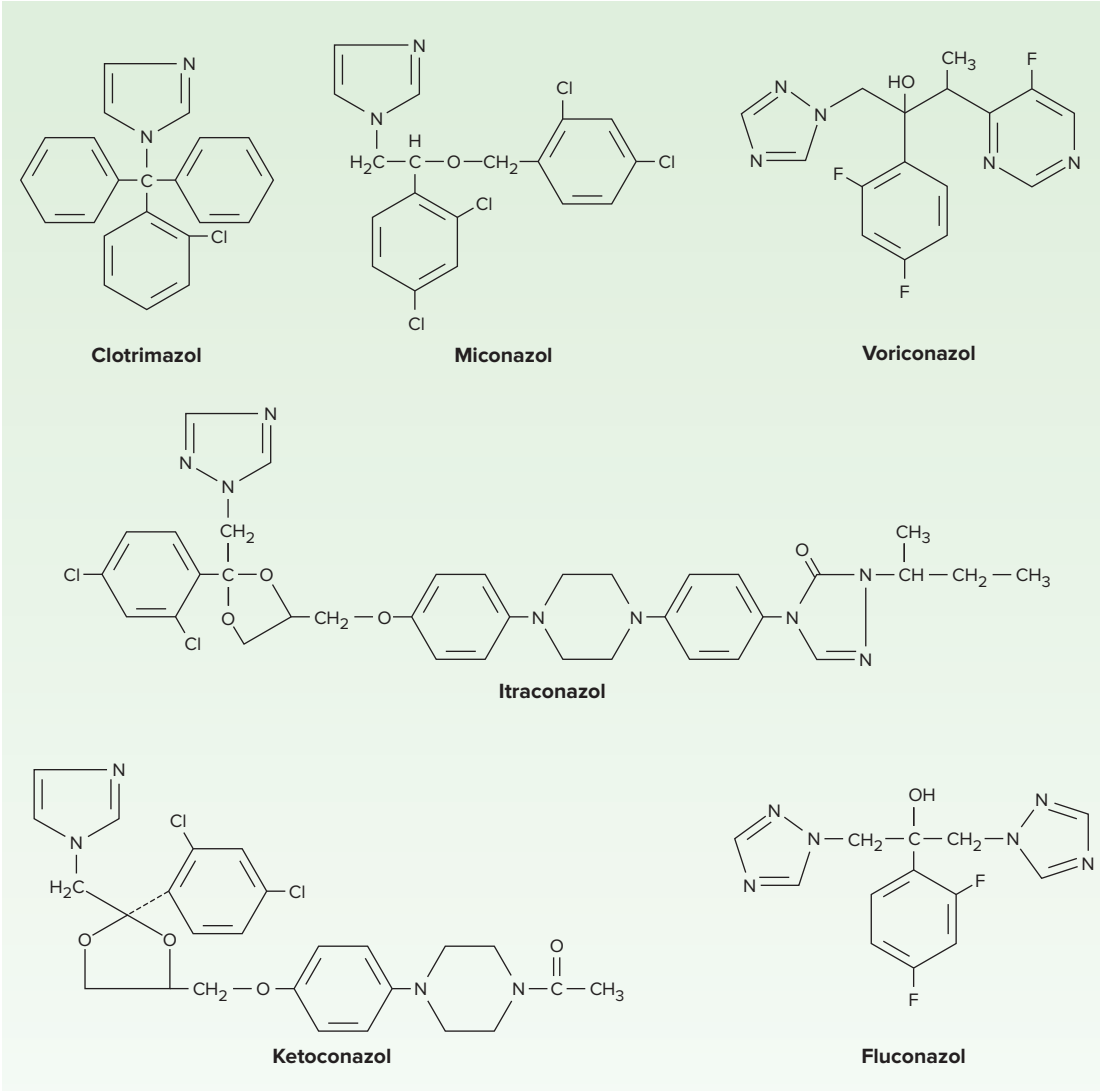


FIGURA 48-2 Fórmulas estructurales de algunos azoles antifúngicos.

La farmacología de cada uno de los azoles es única y explica algunas de las variaciones en el uso clínico. El cuadro 48-2 resume las diferencias entre seis de los azoles.

Mecanismos de acción y resistencia

La actividad antifúngica de los fármacos azólicos es el resultado de la reducción en la síntesis de ergosterol, mediante la inhibición de las enzimas fúngicas del citocromo P450 (figura 48-1). La toxicidad selectiva de los fármacos azólicos proviene de su mayor afinidad por las enzimas fúngicas del citocromo P450 que por las humanas. Los imidazoles exhiben un menor grado de selectividad que los triazoles, lo que explica su mayor incidencia de interacciones farmacológicas y efectos adversos.

La resistencia a los azoles ocurre a través de múltiples mecanismos. Se ha reportado un número creciente de cepas resistentes, algo que una vez fuera poco común, lo que sugiere que el uso creciente de estos agentes para la profilaxis y la terapia, en ciertas condiciones, puede favorecer la resistencia clínica a los medicamentos.

Usos clínicos, efectos adversos e interacciones farmacológicas

El espectro de acción de los fármacos azoles es amplio, incluyendo muchas especies de *Candida, C. neoformans*, las micosis endémicas (blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis), los dermatofitos y, en el caso del itraconazol, posaconazol, isavuconazol y voriconazol, incluso las infecciones por *Aspergillus*. También son útiles en el tratamiento de organismos intrínsecamente resistentes a la anfotericina, como el *P. boydii*.

Como grupo, los azoles son relativamente no tóxicos. La reacción adversa más común es el malestar gastrointestinal relativamente leve. Se ha informado que todos los azoles causan anomalías en las enzimas hepáticas y, muy raramente, hepatitis clínicas. Los efectos adversos específicos de los agentes individuales se analizan a continuación.

Todos los fármacos azólicos son propensos a interacciones farmacológicas porque afectan en cierta medida el sistema enzimático del citocromo P450 de los mamíferos. Las reacciones más significativas se indican a continuación.

CUADRO 48-2 Propiedades farmacológicas de seis fármacos azólicos sistémicos

	Solubilidad en agua	Absorción	CSF/suero Relación de concentración	$t_{½}$ (horas)	Eliminación	Formulaciones
Ketoconazol	Baja	Variable	<0.1	7-10	Hepática	Oral
Itraconazol	Baja	Variable	<0.01	24-42	Hepática	Oral, IV
Fluconazol	Alta	Alta	>0.7	22-31	Renal	Oral, IV
Voriconazol	Alta	Alta	>0.21	6	Hepática	Oral, IV
Posaconazol	Baja	Alta	–	25	Hepática	Oral, IV
Isavuconazol	Alta	Alta	–	130	Hepática	Oral, IV

KETOCONAZOL

El ketoconazol fue el primer azol oral introducido en el uso clínico. Se distingue de los triazoles por su mayor propensión a inhibir las enzimas del citocromo P450 de los mamíferos, es decir, es menos selectivo para el P450 fúngico que los azoles más nuevos. Como resultado, el ketoconazol sistémico ha caído fuera del uso clínico en Estados Unidos y no se analiza en detalle aquí. Ya no se recomienda para el tratamiento de infecciones por hongos en la piel o las uñas.

ITRACONAZOL

El itraconazol está disponible en formulaciones orales e intravenosas y se utiliza en dosis de 100-400 mg/d. La absorción del medicamento en cápsulas aumenta con los alimentos y con un pH gástrico bajo. Al igual que otros azoles solubles en lípidos, interactúa con las enzimas microsómicas hepáticas, aunque en menor grado que el ketoconazol. Una actividad farmacológica importante es la biodisponibilidad reducida del itraconazol cuando se toma con rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina). No afecta la síntesis de esteroides mamíferos, y sus efectos sobre el metabolismo de otros medicamentos depurados por vía hepática son mucho menores que los del ketoconazol. Si bien el itraconazol muestra una potente actividad antifúngica, la efectividad se puede ver limitada por una biodisponibilidad reducida. Las nuevas formulaciones, que incluyen un líquido oral y una preparación intravenosa, han utilizado la ciclodextrina como molécula transportadora para aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad. Al igual que el ketoconazol, el itraconazol penetra poco en el líquido cefalorraquídeo. El itraconazol es el azol de elección para el tratamiento de la enfermedad causada por los hongos dimórficos *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Sporothrix*. El itraconazol tiene actividad contra el *Aspergillus* sp., pero ha sido reemplazado por el voriconazol como el azol de elección para la aspergilosis. El itraconazol se usa ampliamente en el tratamiento de las dermatofitosis y onicomicosis.

FLUCONAZOL

El fluconazol muestra un alto grado de solubilidad en agua y una buena penetración en el líquido cefalorraquídeo. A diferencia del ketoconazol y el itraconazol, su biodisponibilidad oral es alta. Las interacciones medicamentosas también son menos frecuentes, porque el fluconazol tiene el menor efecto de todos los azoles en las enzimas microsomales hepáticas. Debido a la menor interacción de la enzima hepática y la mejor tolerancia gastrointestinal, el fluconazol tiene el índice terapéutico más amplio de los azoles, lo que permite una dosificación más agresiva en una variedad de infecciones fúngicas. El medicamento está disponible en formulaciones orales e intravenosas y se usa a una dosis de 100-800 mg/d.

El fluconazol es el azol de elección en el tratamiento y la profilaxis secundaria de la meningitis criptocócica. Se ha demostrado que el fluconazol intravenoso es equivalente a la anfotericina B en el tratamiento de la candidemia en pacientes de cuidados intensivos con conteo normal de leucocitos, aunque las equinocandinas pueden presentar una actividad superior para esta indicación. El fluconazol es el agente más común utilizado en el tratamiento de la candidiasis mucocutánea. La actividad contra los hongos dimórficos se limita principalmente a la enfermedad coccidioidal y en particular a la meningitis, donde las dosis altas de fluconazol a menudo obvian la necesidad de anfotericina B intratecal. El fluconazol no muestra actividad contra el *Aspergillus* u otros hongos filamentosos.

Se ha demostrado que el uso profiláctico del fluconazol reduce la enfermedad fúngica en los receptores de trasplante de médula ósea y en los pacientes con sida, pero la aparición de hongos resistentes al fluconazol plantea inquietudes acerca de esta indicación.

VORICONAZOL

El voriconazol está disponible en formulación intravenosa y oral. La dosis recomendada es de 400 mg/d. El fármaco se absorbe bien, con una biodisponibilidad superior a 90% y presenta menos unión a proteínas que el itraconazol. El metabolismo es de predominio hepático. El voriconazol es un inhibidor clínicamente relevante del CYP3A4 en los mamíferos y se requiere la reducción de la dosis de una cantidad de diversos medicamentos cuando se inicia su administración. Éstos incluyen los inhibidores de la ciclosporina, el tacrolimús y la HMG-CoA reductasa.

Las toxicidades observadas incluyen erupción cutánea y enzimas hepáticas elevadas. Las alteraciones visuales son comunes, ocurren en hasta 30% de los pacientes que reciben voriconazol por vía intravenosa, e incluyen imágenes borrosas y cambios en la visión o el brillo del color. Estos cambios visuales ocurren por lo general inmediatamente después de una dosis de voriconazol y se resuelven dentro de 30 minutos. La dermatitis por fotosensibilidad se observa comúnmente en pacientes que reciben terapia oral crónica.

El voriconazol es similar al itraconazol en su espectro de acción y tiene una actividad excelente contra la *Candida* sp. (incluyendo algunas especies resistentes al fluconazol como la *Candida krusei*) y los hongos dimórficos. El voriconazol es menos tóxico que la anfotericina B, y es el tratamiento de elección para la aspergilosis inva-

Meningitis fúngica iatrogénica

En septiembre de 2012 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, en Atlanta, recibieron informes de varios casos de meningitis fúngica en pacientes que habían recibido inyecciones con el corticosteroide metilprednisolona. Una investigación reveló un brote en múltiples estados de artritis séptica, infecciones paravertebrales y meningitis, debido a mohos ambientales, siendo el moho negro *Exserohilum rostratum* la especie aislada más común. El brote se localizó en una inyección de metilprednisolona que fue contaminada durante su preparación en un complejo de instalaciones farmacéuticas en Nueva Inglaterra. Las inyecciones de metilprednisolona se administran comúnmente a pacientes con artritis articular o artrósica posterior y en los casos afectados los pacientes no sólo fueron inyectados inadvertidamente con esporas de mohos ambientales, sino que la respuesta inmune normal a esta infección se inhibió por el potente efecto inmunosupresor del corticosteroide. A partir de noviembre de 2013, se habían identificado más de 750 casos de infección por hongos en 20 estados, con más de 60 muertes. El tratamiento de estas infecciones fue un reto y el CDC recomendó el uso de voriconazol intravenoso como terapia de primera línea, con la adición de anfotericina B liposomal en los casos de infección grave.

siva y algunos mohos ambientales (véase recuadro: Meningitis fúngica iatrogénica). La medición de los niveles de voriconazol puede predecir la toxicidad y la eficacia clínica, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Los niveles mínimos terapéuticos deben estar entre 1 y 5 mcg/mL.

POSACONAZOL

Originalmente el posaconazol estaba disponible sólo en una formulación oral líquida, a 800 mg/d, dividida en dos o cuatro dosis. La absorción mejora cuando se toma con comidas altas en grasa. Ya se encuentran disponibles una forma intravenosa de posaconazol y una tableta de acción sostenida con mayor biodisponibilidad. El posaconazol se distribuye rápidamente en los tejidos, dando como resultado niveles elevados en los tejidos, pero bajos niveles relativos en sangre. La medición de los niveles de posaconazol se recomienda en pacientes con infecciones fúngicas invasivas serias (sobre todo infecciones de mohos), los niveles estables de posaconazol deberían estar entre 0.5 y 1.5 mcg/mL. Se han documentado interacciones medicamentosas con niveles crecientes de sustratos CYP3A4, como el tacrolimús y la ciclosporina.

El posaconazol es el miembro de espectro más amplio de la familia de los azoles, con actividad contra la mayoría de las especies de *Candida* y *Aspergillus*. Es el primer azol con actividad significativa contra los agentes de la mucormicosis. En la actualidad, tiene licencia para la terapia de rescate en la aspergilosis invasiva, así como en la profilaxis de infecciones fúngicas durante la quimioterapia de inducción para la leucemia y para pacientes con trasplante de médula ósea alogénica con la enfermedad injerto contra huésped.

ISAVUCONAZOL (ISAVUCONAZONIO SULFATO)

El sulfato de isavuconazonio es el profármaco del triazol más nuevo, isavuconazol; 186 mg del profármaco soluble en agua es equivalente a 100 mg de isavuconazol. Se presenta como cápsulas orales altamente biodisponibles y en una formulación intravenosa. Después de una dosis de carga de 372 mg administrada cada 8 horas durante 2 días, el sulfato de isavuconazonio se administra en una sola dosis diaria de 372 mg. Los alimentos no tienen un impacto significativo en la absorción oral del sulfato de isavuconazonio. No se ha demostrado que sea beneficiosa la medición de los niveles de isavuconazol. No se recomienda la administración con inhibidores fuertes de la 3A4 (p. ej., ritonavir) o inductores (p. ej., rifampicina).

El isavuconazol tiene un espectro antifúngico similar al del posaconazol. Actualmente tiene licencia para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis invasiva. Los datos de ensayos clínicos publicados son limitados. La evidencia preliminar indica que es mejor tolerado que el voriconazol.

EQUINOCANDINAS

Química y farmacocinética

Las equinocandinas son la clase más nueva de agentes antifúngicos en ser desarrollados. Son grandes péptidos cíclicos unidos a un ácido graso de cadena larga. La **caspofungina**, la **micafungina** y la **anidulafungina** son los únicos agentes autorizados en esta categoría de antifúngicos, aunque los fármacos están bajo investigación activa. Estos agentes son activos frente a *Candida* y *Aspergillus*, pero no frente a *C. neoformans*, ni a los agentes de zigomicosis y mucormicosis.

Las equinocandinas están disponibles sólo en formulaciones intravenosas. El caspofungin se administra como una dosis de carga única de 70 mg, seguida de una dosis diaria de 50 mg. El caspofungin es soluble en agua y muy ligado a proteínas. La semivida es de 9-11 horas y los metabolitos se excretan por los riñones y el tracto gastrointestinal. Se requieren ajustes de dosis sólo en presencia de insuficiencia hepática grave. La micafungina muestra propiedades similares, con una semivida de 11-15 horas, y se usa a una dosis de 150 mg/d en el tratamiento de la candidiasis esofágica, 100 mg/d para el tratamiento de la recaída y 50 mg/d para la profilaxis de infecciones fúngicas. El anidulafungin tiene una semivida de 24-48 horas. Para la estenosis esofágica se administra por vía intravenosa a 100 mg el primer día y 50 mg/d a partir de entonces, durante 14 días. Para la candidemia se recomienda una dosis de carga de 200 mg, con 100 mg/d de ahí en adelante, al menos hasta 14 días después del último hemocultivo positivo.

Mecanismo de acción

Las equinocandinas actúan a nivel de la pared celular fúngica al inhibir la síntesis del β(1-3)-glucano (figura 48-1). Esto provoca la disrupción de la pared celular de los hongos y la muerte celular.

Usos clínicos y efectos adversos

Actualmente, la caspofungina está autorizada para las infecciones por candidiasis diseminadas y mucocutáneas, así como para la terapia antifúngica empírica durante la neutropenia febril, y ha reemplazado en gran medida a la anfotericina B para esta última indicación. Es de destacar que la caspofungina está autorizada para su uso en la aspergilosis invasiva sólo como terapia de rescate, en pacientes hospitalizados que no han respondido a la anfotericina B, y no como terapia primaria. La micafungina está autorizada para la candidiasis mucocutánea, candidemia y profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con trasplante de médula ósea. La anidulafungina está aprobada para el uso en la candidiasis esofágica y la candidiasis invasiva, incluida la candidemia.

Las equinocandinas son extremadamente bien toleradas, con efectos secundarios gastrointestinales menores y enrojecimientos de la piel reportados con poca frecuencia. Se han observado elevadas enzimas hepáticas en varios pacientes que reciben caspofungina en combinación con ciclosporina y esta combinación se debe evitar. Se ha demostrado que la micafungina aumenta los niveles de nifedipino, ciclosporina y sirolimús. La anidulafungina no parece tener interacciones farmacológicas significativas, pero se puede producir una liberación de histamina durante la infusión intravenosa. La resistencia clínicamente significativa a las equinocandinas es un problema emergente, especialmente con infecciones invasivas por *Candida glabrata* en pacientes inmunocomprometidos.

MEDICAMENTOS SISTÉMICOS ORALES ANTIFÚNGICOS PARA INFECCIONES MUCOCUTÁNEAS

GRISEOFULVINA

La griseofulvina es un fármaco fungistático muy insoluble derivado de una especie de *Penicillium*. Su único uso es en el tratamiento sistémico de la dermatofitosis (véase capítulo 61). Se administra en una forma microcristalina oral a una dosis de hasta 1 g/d. La absorción se mejora cuando se administra con alimentos grasos. El mecanismo de acción de la griseofulvina a nivel celular no está claro, pero se deposita en una nueva formación de la piel donde se une a la queratina, protegiendo la piel de una nueva infección. Debido a que su acción es prevenir la infección de estas nuevas estructuras de la piel, la griseofulvina debe administrarse durante 2 a 6 semanas para las infecciones de la piel y el cabello, para permitir la sustitución de la queratina infectada por las estructuras resistentes. Las infecciones de las uñas pueden requerir terapia durante meses para permitir el rebrote de la nueva uña protegida, y a menudo son seguidas de una recaída. Los efectos adversos incluyen un síndrome analérgico muy parecido a la enfermedad del suero, reacciones cutáneas graves, un síndrome similar al lupus, hepatotoxicidad, e interacciones medicamentosas con la warfarina y el fenobarbital. La griseofulvina ha sido reemplazada en gran medida por medicamentos antifúngicos más nuevos, como el itraconazol y la terbinafina.

TERBINAFINA

La terbinafina es una alilamina sintética que está disponible en una formulación oral y se utiliza en una dosis de 250 mg/d. Se utiliza en el tratamiento de dermatofitosis, especialmente onicomicosis (véase capítulo 61). Al igual que la griseofulvina, la terbinafina es una medicación queratofílica, pero a diferencia de la griseofulvina, es fungicida. Al igual que los fármacos tiazoles, interfiere con la biosíntesis de ergosterol, pero en lugar de interactuar con el sistema P450, la terbinafina inhibe la enzima fúngica escualeno epoxidasa (figura 48-1). Esto lleva a la acumulación del escualeno esterol, que es tóxico para el organismo. Una tableta de 250 mg administrada diariamente durante 12 semanas logra una tasa de curación de hasta 90% para la onicomicosis y es más efectiva que la griseofulvina o el itraconazol. Los efectos adversos son raros, y consisten principalmente en malestar gastrointestinal y cefalea, pero se ha reportado hepatoxicidad grave. La terbinafina no parece afectar el sistema P450 y no ha demostrado interacciones medicamentosas significativas hasta la fecha.

TERAPIA ANTIFÚNGICA TÓPICA

NISTATINA

La nistatina es un polieno macrólido muy parecido a la anfotericina B. Es demasiado tóxico para la administración parenteral y sólo se usa por vía tópica. Actualmente, la nistatina está disponible en cremas, ungüentos, supositorios y otras formas de aplicación en la piel y las membranas mucosas. No se absorbe por la piel en un grado significativo, las membranas mucosas o el tracto gastrointestinal. Como resultado, la nistatina tiene poca toxicidad, aunque el uso oral a menudo está limitado por el sabor desagradable.

La nistatina es activa contra la mayoría de las *Candida* sp. y se usa con mayor frecuencia para la supresión de las infecciones locales por *Candida*. Algunas indicaciones comunes incluyen aftas orofaríngeas, candidiasis vaginal e infecciones por candidiasis intertriginosas.

AZOLES TÓPICOS

Los dos azoles más comúnmente usados tópicamente son clotrimazol y miconazol; varios otros están disponibles (véanse preparaciones disponibles). Ambos están disponibles en venta libre y se utilizan a menudo para la candidiasis vulvovaginal. Pastillas para chupar de clotrimazol oral están disponibles para el tratamiento de hongos orales y son una alternativa de sabor agradable a la nistatina. En forma de crema, ambos agentes son útiles para las infecciones dermatofíticas, que incluyen tinea corporis, tinea pedis y tinea cruris. La absorción es insignificante, y los efectos adversos son raros.

Formas tópicas y de champú de ketoconazol también están disponibles y son útiles en el tratamiento de la dermatitis seborreica y la pitiriasis versicolor. Varios otros azoles están disponibles para uso tópico (véanse preparativos disponibles).

ALILAMINAS TÓPICAS

La terbinafina y la naftifina son alilaminas disponibles como cremas tópicas (véase capítulo 61). Ambas son efectivas para el tratamiento de la tinea cruris y la tinea corporis. Éstos son medicamentos de prescripción en Estados Unidos.

RESUMEN Medicamentos antifúngicos

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
POLIENO MACRÓLIDO				
• Anfotericina B	Forma poros en membranas de hongos (que contienen ergosterol) pero no en membranas de mamíferos (que contienen colesterol)	La pérdida de contenido intracelular a través de los poros es fungicida • amplio espectro de acción	Candidiasis sistémica y localizada • *Cryptococcus* • *Histoplasma* • *Blastomyces* • *Coccidioides* • *Aspergillus*	La forma oral no se absorbe • IV para uso sistémico • intratecal para meningitis fúngica • tópico para infecciones oculares y de la vejiga • duración, días • *Toxicidad:* reacciones a la infusión • deterioro renal • *Interacciones:* aditivo con otros fármacos renales tóxicos
• *Formulaciones de lípidos: menor toxicidad, se pueden usar dosis más altas*				
ANÁLOGO DE LA PIRIMIDINA				
• Flucitosina	Interfiere selectivamente con la síntesis del DNA y el RNA en hongos	Sinérgico con anfotericina • toxicidad sistémica en el huésped debido a efectos de RNA y DNA	Infecciones de *Cryptococcus* y cromoblastomicosis	Oral • duración, horas • excreción renal • *Toxicidad:* mielosupresión
AZOLES				
• Ketoconazol	Bloquea enzimas P450 fúngicas e interfiere con síntesis de ergosterol	Pobremente selectivo • también interfiere con la función P450 en mamíferos	Amplio espectro pero la toxicidad restringe el uso a terapia tópica	Oral, tópico • *Toxicidad e interacciones:* interfiere con síntesis de hormona esteroidea y metabolismo de fármacos de fase I
• Itraconazol	Igual que el ketoconazol	Mucho más selectivo que el ketoconazol	Amplio espectro: *Candida, Cryptococcus*, blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis	Oral e IV • duración, 1-2 días • entrada deficiente en el sistema nervioso central (SNC) • *Toxicidad e interacciones:* baja toxicidad
• *Fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol: el fluconazol tiene una excelente penetración en el SNC, usado en la meningitis fúngica*				
EQUINOCANDINAS				
• Caspofungina	Bloquea la β-glucano sintasa	Impide la síntesis de la membrana celular de hongos	Fungicida *Candida* sp. también se usa en la aspergilosis	Sólo IV • duración, 11-15 horas • *Toxicidad:* efectos gastrointestinales menores, enrojecimiento • *Interacciones:* aumenta los niveles de ciclosporina (evitar la combinación)
• *Micafungina, anidulafungina: la micafungina aumenta los niveles de nifedipino, ciclosporina, sirolimús; la anidulafungina está relativamente libre de esta interacción*				
ALILAMINA				
• Terbinafina	Inhibe la epoxidación de escualenos en hongos • los niveles aumentados son tóxicos para los hongos	Reduce el ergosterol • impide la síntesis de membrana celular fúngica	Infecciones fúngicas mucocutáneas	Oral • duración, días • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, hepatoxicidad • *Interacciones:* ninguna reportada

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Anfotericina B	
Parenteral:	
Formulación convencional	Genérico
Formulaciones de lípidos	Abelcet, AmBisome
Anidulafungina	Eraxis
Butenafina	Mentax
Butoconazol	Gynazole-1
Caspofungina	Cancidas
Clotrimazol	Genérico, Lotrimin, Mycelex, otros
Econazol	Genérico, Ecoza
Fluconazol	Genérico, Diflucan
Flucitosina	Genérico, Ancobon
Griseofulvina	Grifulvin, Gris-Peg
Itraconazol	Genérico, Sporanox, Onmel
Ketoconazol	Genérico, Nizoral, otros
Micafungina	Mycamine
Miconazol	Genérico, Oravig, Micatin
Naftifina	Naftin
Natamicina	Natacyn
Nistatina	Genérico
Oxiconazol	Genérico, Oxistat, otros
Posaconazol	Noxafil
Sulconazol	Exelderm
Terbinafina	Genérico, Lamisil
Terconazol	Genérico, Terazol 3, Terazol 7
Tioconazol	Vagistat-1, Monistat 1
Tolnaftato	Genérico, Aftate, Tinactin, otros
Voriconazol	Genérico, Vfend

REFERENCIAS

Ashbee HR, *et al*. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1162.

Cornely OA, *et al*. Posazonacole *vs*. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348.

Diekema DJ, *et al*. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003;41:3623.

Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 2014:27:68.

Herbrecht R, *et al*. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408.

Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc* 2011;86:805.

Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: Spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:51.

Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(Suppl 1):i19.

Perlin DS. Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: Implications for patient management. *Drugs* 2014;74:1573.

Rogers TR. Treatment of zygomycosis: Current and new options. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(Suppl 1):i35.

Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27:603.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El hongo aislado con posterioridad del líquido cefalorraquídeo del paciente se identificó como *Coccidioides immitis*. Los pacientes de ascendencia afroamericana y del sudeste asiático, así como los pacientes inmunocomprometidos, tienen un mayor riesgo de desarrollar formas crónicas de coccidioidomicosis como la meningitis. El *C. immitis* es un hongo dimorfo que crece en el suelo del valle de San Joaquín, California, mientras que el estrechamente relacionado *C. posadasii* se encuentra en otras partes de las regiones desérticas del suroeste de Estados Unidos, partes de México y de Centro y Suramérica. La terapia oral con fluconazol se inició con una dosis de 800 mg/d y el dolor de cabeza, la fiebre y la doble visión del paciente se resolvieron en 7 días. Los pacientes que experimentan fracaso del tratamiento con fluconazol pueden requerir tratamiento con anfotericina B intratecal. En general, la meningitis coccidioidal requiere terapia de por vida, debido a la alta incidencia de recaída de la enfermedad con la interrupción del tratamiento y es 100% fatal sin el tratamiento antifúngico.

CAPÍTULO

49

Agentes antivirales

Sharon Safrin, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer blanca de 35 años de edad, que recientemente dio positivo en la prueba para el VIH y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, se remite para su evaluación. En general se siente bien, pero informa un historial de tabaquismo de 25 paquetes al año. Bebe tres a cuatro cervezas por semana, y no tiene alergias conocidas a medicamentos. Presenta un historial de consumo de heroína y actualmente recibe metadona. El examen físico revela signos vitales normales, y ninguna anormalidad. El recuento de leucocitos es de 5 800 células/mm^3 con un diferencial normal, la hemoglobina es de 11.8 g/dL, todas las pruebas hepáticas se encuentran dentro de los límites normales, el recuento de células CD4 es de 278 células/mm^3 y la carga viral (VIH RNA) es de 110 000 copias/mL. ¿Qué otras pruebas de laboratorio deben ser ordenadas? ¿Qué medicamentos antirretrovirales comenzaría usted?

Los virus son parásitos intracelulares por obligación; su replicación depende principalmente de procesos de síntesis en la célula huésped. Por tanto, para ser efectivos, los agentes antivirales deben bloquear la entrada o salida viral de la célula, o estar activos dentro de la célula huésped. Como consecuencia, los inhibidores no selectivos de la replicación del virus pueden interferir con la función de la célula huésped, y dar toxicidad como resultado.

El progreso en la quimioterapia antiviral comenzó a principios de la década de 1950, cuando la búsqueda de fármacos contra el cáncer generó varios compuestos nuevos capaces de inhibir la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) viral. Los dos agentes antivirales de primera generación, 5-yododesoxiuridina y trifluorotimidina, tenían una especificidad pobre (es decir, inhibían el DNA de la célula huésped así como el DNA viral) que los volvía demasiado tóxicos para el uso sistémico. Sin embargo, ambos agentes son efectivos cuando se usan de forma tópica para el tratamiento de la queratitis por herpes.

El conocimiento de los mecanismos de replicación viral ha proporcionado una percepción más clara de los pasos críticos en el ciclo de vida viral, que pueden servir como objetivos potenciales para la terapia antiviral. Las investigaciones recientes se han centrado en identificar agentes con mayor selectividad, mayor potencia, estabilidad *in vivo* y toxicidad reducida. La terapia antiviral ahora está disponible para el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*), citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*), virus varicela zóster (VZV, *varicella zoster virus*), virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*), virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*), influenza, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, *human immunodeficiency virus*) y el virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*). Los medicamentos antivirales comparten la propiedad común de ser virustáticos; sólo son activos contra los virus replicantes y no afectan los virus latentes. Mientras que algunas infecciones requieren monoterapia durante breves periodos (p. ej., HSV, gripe), otras requieren terapia farmacológica múltiple durante periodos indefinidos (VIH). En enfermedades crónicas, como la hepatitis viral y la infección por VIH, la inhibición potente de la replicación viral es crucial para limitar el alcance del daño sistémico.

La replicación viral requiere varios pasos (consultar la figura 49-1). Los agentes antivirales pueden potencialmente dirigirse a cualquiera de estos pasos.

ACRÓNIMOS Y OTROS NOMBRES

3TC	Lamivudina
AZT	Zidovudina (previamente azidotimidina)
CMV	Citomegalovirus
CYP	Citocromo P450
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
EBV	Virus Epstein-Barr
FTC	Emtricitabina
HBeAg	Antígeno E de la hepatitis B
HBV, HCV	Virus de la hepatitis B, virus C
HHV-6,-8	Herpesvirus humano-6, herpesvirus humano-8
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
HSV	Virus herpes simple
INSTI	Inhibidor integrasa de transferencia de cadena
NNRTI	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
NRTI	Nucleósido/nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa
PI	Inhibidor proteasa
RSV	Virus sincitial respiratorio
SVR	Respuesta viral sostenida
UGT1A1	UDP-glucuronosiltransferasa 1A1
VZV	Virus varicela-zóster

AGENTES PARA TRATAR VIRUS HERPES SIMPLE (HSV) Y VIRUS VARICELA-ZÓSTER (VZV)

Tres análogos de nucleósidos orales tienen licencia para el tratamiento de las infecciones por HSV y VZV: aciclovir, valaciclovir y famciclovir. Tienen mecanismos de acción similares e indicaciones comparables para el uso clínico (véase cuadro 49-1); todos son bien tolerados.

Ensayos comparativos han demostrado eficacias similares de estos tres agentes para el tratamiento del HSV, con un acortamiento de la duración de los síntomas de 2 días aproximadamente, tiempo de curación de la lesión a los 4 días, y la duración de la eliminación viral a los 7 días en primeros episodios de herpes genital, y reducción del tiempo global en 1-2 días en el herpes genital recurrente. El tratamiento del primer episodio de herpes genital no altera la frecuencia o la gravedad de los brotes recurrentes. La supresión a largo plazo con agentes antiherpes, en pacientes con recurrencias frecuentes de herpes genital, disminuye la frecuencia de recurrencias sintomáticas y la dispersión viral asintomática, disminuyendo así la frecuencia de transmisión sexual. Sin embargo, los brotes pueden reaparecer al suspenderse la supresión. La eficacia de los agentes antiherpes en el herpes orolabial es por lo general menor que en el herpes anogenital.

Los agentes antiherpes disminuyen significativamente el número total de lesiones, la duración de los síntomas, y la diseminación del virus en pacientes con varicela (si se comienza dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la erupción) o zóster cutáneo (si se co-

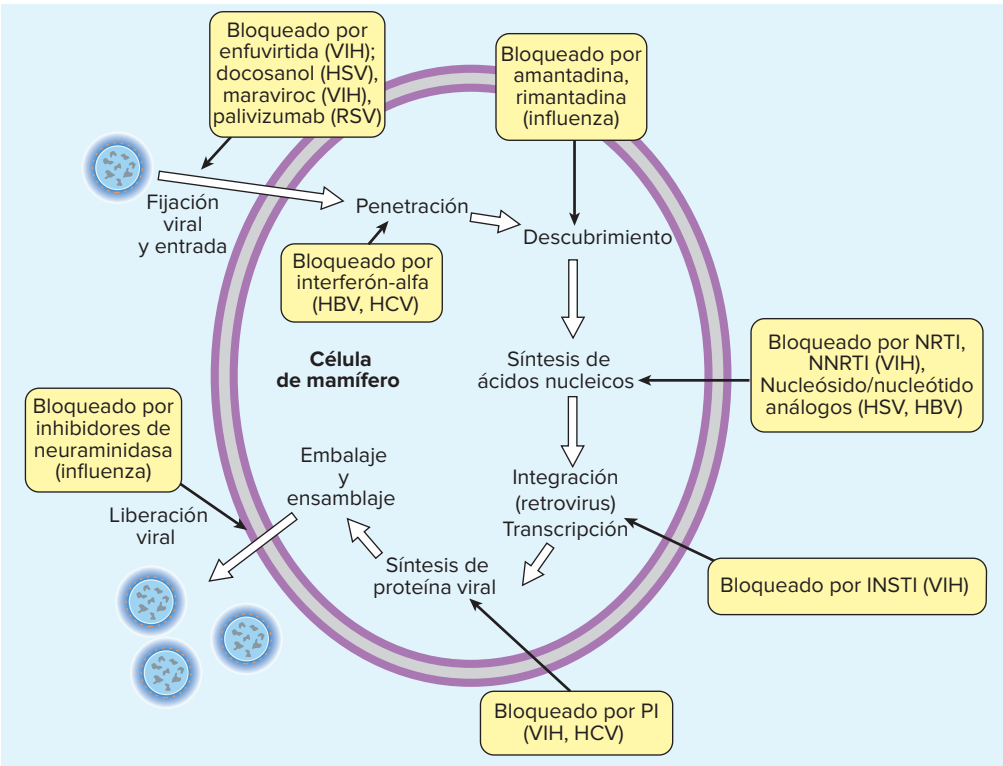

Bloqueado por enfuvirtida (VIH); docosanol (HSV), maraviroc (VIH), palivizumab (RSV)
Bloqueado por amantadina, rimantadina (influenza)
Fijación viral y entrada
Penetración
Descubrimiento
Bloqueado por interferón-alfa (HBV, HCV)
Célula de mamífero
Síntesis de ácidos nucleicos
Bloqueado por NRTI, NNRTI (VIH), Nucleósido/nucleótido análogos (HSV, HBV)
Bloqueado por inhibidores de neuraminidasa (influenza)
Embalaje y ensamblaje
Integración (retrovirus)
Transcripción
Liberación viral
Síntesis de proteína viral
Bloqueado por INSTI (VIH)
Bloqueado por PI (VIH, HCV)

FIGURA 49-1 Principales sitios de acción de medicamentos antivirales. *Nota:* Se especula que los alfas interferón tienen múltiples sitios de acción. (Modificada y reproducida, con permiso, de Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. *Pharmacology: Examination & Board Review.* 9a. ed. McGraw-Hill; 2010. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

CUADRO 49-1 Agentes para tratar o prevenir el virus del herpes simple (HSV) y las infecciones por el virus varicela-zóster (VZV)

Agente	Tratamiento del primer episodio	Tratamiento de episodios recurrentes	Supresión
Herpes genital			
Aciclovir, oral[1]	400 mg tres veces al día × 7-10 días o 200 mg 5 veces al día	800 mg tres veces al día × 2 días u 800 mg dos veces al día × 5 días o 400 mg tres veces al día × 5 días	400-800 mg dos o tres veces al día[2]
Famciclovir, oral[1]	250 mg tres veces al día × 7-10 días	1 000 mg dos veces al día × 1 día o 125 mg dos veces al día × 5 días o 500 mg una vez y luego 250 mg dos veces al día por 2 días[2]	250-500 mg dos veces al día[2]
Valaciclovir, oral[1]	1 000 mg dos veces al día × 10 días	500 mg dos veces al día × 3 días o 1 g una vez al día × 5 días	500- 1 000 mg una vez o dos veces al día[2]
Herpes orolabial			
Aciclovir, oral[1]	400 mg tres veces al día × 7-10 días o 200 mg 5 veces al día	200-400 mg 5 veces al día × 5 días	400-800 mg dos o tres veces al dia[2]
Famciclovir, oral[1]	500 mg tres veces al día × 7-10 días	1 500 mg una vez o 750 mg dos veces al día	500 mg dos veces al día
Valaciclovir, oral[1]	1 g dos veces al día × 7-10 días	2 g dos veces al día × 1 día	500-1 000 mg una vez al día
Aciclovir, tópico (crema al 5%)		5 veces al día × 4 días	
Docosanol, tópico (crema al 10%)		5 veces al día	
Penciclovir, tópico (crema al 1%)		Cada 2 horas mientras se está despierto	
Proctitis herpética, tratamiento			
Aciclovir, oral[1]	400 mg 5 veces al día hasta que sane		
Infección por HSV grave, o infección por HSV en el huésped inmunocomprometido, tratamiento			
Aciclovir, IV[1]	5-10 mg/kg cada 8 h × 7-14 días		
Encefalitis herpética, tratamiento			
Aciclovir, IV[1]	10-15 mg/kg cada 8 h × 21 días		
Infección neonatal por HSV, tratamiento			
Aciclovir, IV[1]	10-20 mg/kg cada 8 h × 14-21 días		
Queratoconjuntivitis herpética, tratamiento			
Ganciclovir, tópico (gel 0.15%)	5 veces al día		
Trifluridina tópica (solución al 1%)	Cada 2 horas mientras esté despierto		
Infección por varicela, tratamiento			
Aciclovir, oral[1]	20 mg/kg (800 mg máximo) cuatro veces al día × 5 días		
Valaciclovir, oral[1]	20 mg/kg (máximo, 1 g) tres veces al día × 5 días		
Infección zóster, tratamiento			
Aciclovir, oral[1]	800 mg 5 veces al día × 7-10 días		
Famciclovir, oral[1]	500 mg tres veces al día × 7 días		
Valaciclovir, oral[1]	1 g tres veces al día × 7 días		
Infección por VZV grave o infección por VZV en el huésped inmunocomprometido, tratamiento			
Aciclovir, IV[1]	10-15 mg/kg cada 8 h × ≥7 días		
Infección por HSV o VZV resistente al aciclovir, tratamiento			
Foscarnet, IV[1]	40-60 mg/kg cada 8 h hasta que sane[2]		

[1] El ajuste de la dosis es necesario en la insuficiencia renal.

[2] Dosis más altas pueden ser necesarias en pacientes infectados por VIH.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HSV, virus del herpes simple; IV (*intravenous*): intravenosa; VZV, virus varicela-zóster.

mienza dentro de las 72 horas); el riesgo de neuralgia posherpética también se reduce si el tratamiento se inicia temprano. En ensayos comparativos con aciclovir para el tratamiento de pacientes con zóster, las fracciones de curación cutánea con valaciclovir o famciclovir fueron similares, pero los últimos agentes se asociaron con una menor duración del dolor asociado con el zóster. Debido a que el VZV es menos susceptible a los agentes antiherpes que el HSV, se requieren dosis más altas (cuadro 49-1).

Los agentes antiherpes también se pueden administrar, de forma profiláctica para la prevención de la infección por HSV o VZV en pacientes sometidos a trasplante de órganos, así como para el tratamiento de estas infecciones en caso de que ocurran.

ACICLOVIR

El aciclovir es un derivado acíclico de la guanosina, con actividad clínica contra el HSV-1, HSV-2 y VZV, pero es aproximadamente 10 veces más potente contra el HSV-1 y HSV-2 que contra el VZV. La actividad *in vitro* está presente pero es más débil contra el virus de Epstein-Barr (EBV), el citomegalovirus (CMV) y el herpesvirus humano 6 (HHV-6).

El aciclovir requiere tres pasos de fosforilación para su activación. Primero se convierte en el derivado de monofosfato por el virus especificado timidina cinasa, y luego en los compuestos di- y trifosfato por las enzimas de la célula huésped (figura 49-2). Debido a que requiere la cinasa viral para la fosforilación inicial, el aciclovir se activa selectivamente, y el metabolito activo se acumula sólo en las células infectadas. El trifosfato de aciclovir inhibe la síntesis de DNA viral por dos mecanismos: la competencia con el deoxiGTP por la polimerasa DNA viral, lo que resulta en la unión a la plantilla de DNA como un complejo irreversible, y terminación de la cadena tras la incorporación en el DNA viral.

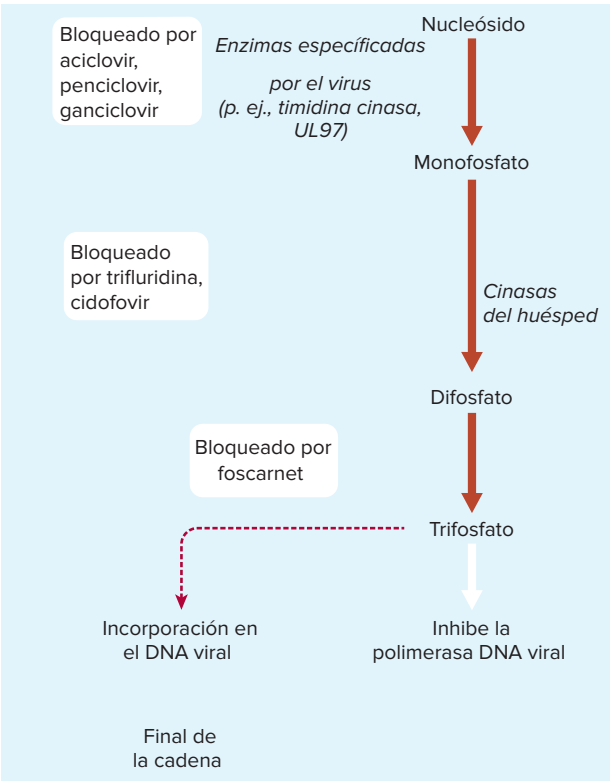


FIGURA 49-2 Mecanismo de acción de agentes antiherpes.

La biodisponibilidad del aciclovir oral es baja (15-20%) y no se ve afectada por los alimentos. Las formulaciones tópicas producen altas concentraciones en lesiones herpéticas, pero las concentraciones sistémicas son indetectables por esta ruta.

El aciclovir se aclara principalmente por filtración glomerular y secreción tubular. La semivida es de 2.5-3 horas en pacientes con función renal normal, y de 20 horas en pacientes con anuria. El aciclovir se difunde fácilmente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son 20-50% de los valores séricos.

El aciclovir es el único de los tres agentes antiherpes que está disponible para uso intravenoso en Estados Unidos. El aciclovir por vía intravenosa es el tratamiento de elección para la encefalitis simple por herpes, para la infección por HSV neonatal, y para las infecciones graves por HSV o VZV (cuadro 49-1). En neonatos con HSV en el sistema nervioso central, la supresión oral de aciclovir durante 6 meses después del tratamiento agudo mejora los resultados del desarrollo neurológico. En pacientes inmunocomprometidos con infección por VZV, el aciclovir intravenoso reduce la incidencia de diseminación cutánea y visceral.

La crema tópica de aciclovir es sustancialmente menos efectiva que la terapia oral para la infección primaria por HSV. No presenta beneficios para tratar el herpes genital recurrente.

Se puede desarrollar resistencia al aciclovir en el HSV o el VZV por alteraciones en la timidina cinasa viral o en la polimerasa DNA, y se han notificado infecciones clínicamente resistentes en huéspedes inmunocomprometidos. La mayoría de los aislados clínicos son resistentes sobre la base de una deficiente actividad de la timidina cinasa, y por tanto presentan resistencia cruzada al valaciclovir, famciclovir y ganciclovir. Agentes como el foscarnet, cidofovir y trifluridina no requieren activación por la timidina cinasa viral, y por tanto conservan su actividad contra las cepas más prevalentes resistentes al aciclovir (figura 49-2).

El aciclovir por lo general es bien tolerado, aunque puede causar náuseas, diarrea y dolor de cabeza. La infusión intravenosa puede estar asociada con toxicidad renal reversible (es decir, nefropatía cristalina o nefritis intersticial), o con efectos neurológicos (p. ej., temblores, delirio, convulsiones). Sin embargo, éstos son poco comunes con una hidratación adecuada, y evitando las velocidades de infusión rápidas. Altas dosis de aciclovir causan daño cromosómico y atrofia testicular en ratas, pero no ha habido evidencia de teratogenicidad, reducción de la producción de esperma, o alteraciones citogenéticas en linfocitos de sangre periférica en pacientes que han recibido supresión diaria de herpes genital durante más de 10 años. Un estudio reciente no encontró evidencia de aumento en los defectos de nacimiento en bebés expuestos al aciclovir durante el primer trimestre. De hecho, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda la terapia supresora con aciclovir a partir de la semana 36, en mujeres embarazadas con herpes genital recurrente activo para reducir el riesgo de recurrencia en el parto y posiblemente la necesidad de una cesárea.

El uso combinado de agentes nefrotóxicos puede aumentar el potencial de nefrotoxicidad. El probenecid y la cimetidina disminuyen el aclaramiento del aciclovir y aumentan la exposición. Somnolencia y letargia pueden ocurrir en pacientes que reciben zidovudina y aciclovir concomitantes.

VALACICLOVIR

El valaciclovir es el éster l-valil del aciclovir. Se convierte rápidamente en aciclovir después de la administración oral a través de la

hidrólisis enzimática de primer paso en el hígado e intestinos, dando como resultado niveles séricos de tres a cinco veces mayores que los alcanzados con el aciclovir oral, y aproximadamente los alcanzados con el aciclovir intravenoso. La biodisponibilidad oral es 54-70%, y los niveles de líquido cefalorraquídeo son 50% aproximadamente de los niveles séricos. La semivida de eliminación es de 2.5 a 3.3 horas.

Por lo general el valaciclovir es bien tolerado, aunque puede causar náuseas, dolor de cabeza, vómitos o erupción cutánea. En dosis altas se ha informado de confusión, alucinaciones y convulsiones. Los pacientes con sida que recibieron valaciclovir en dosis alta crónica (es decir, 8 g/d) tuvieron aumento de intolerancia gastrointestinal, así como síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica; esta dosis también se ha asociado con confusión y alucinaciones en pacientes trasplantados. No hay evidencia de un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en bebés expuestos a valaciclovir durante el embarazo.

FAMCICLOVIR

El famciclovir es el profármaco del éster de diacetilo del 6-deoxypenciclovir, análogo de la guanosina acíclica. Después de la administración oral, el famciclovir se desacetila rápidamente y se oxida con el metabolismo de primer paso a penciclovir. Es activo *in vitro* contra el HSV-1, HSV-2, VZV, EBV y HBV. Al igual que con el aciclovir, la activación por fosforilación se cataliza mediante el virus especificado timidina cinasa en las células infectadas, seguida de una inhibición competitiva de la polimerasa DNA viral para bloquear la síntesis del DNA. Sin embargo, a diferencia del aciclovir, el penciclovir no provoca la terminación de la cadena. El trifosfato de penciclovir tiene una menor afinidad por la DNA polimerasa viral que el trifosfato de aciclovir, pero logra concentraciones intracelulares más altas.Los mutantes clínicos más frecuentes del HSV son deficientes en timidina cinasa; éstos presentan resistencia cruzada al aciclovir y famciclovir.

La biodisponibilidad del penciclovir a partir del famciclovir administrado por vía oral es de 70%. La semivida intracelular del trifosfato de penciclovir se prolonga a 7-20 horas. El penciclovir se excreta principalmente en la orina.

El famciclovir oral por lo general es bien tolerado, aunque puede causar dolor de cabeza, náuseas o diarrea. Al igual que con el aciclovir, se ha demostrado toxicidad testicular en animales que reciben dosis repetidas. Sin embargo, los hombres que recibieron diariamente famciclovir durante 18 semanas (250 mg cada 12 horas) no tuvieron cambios en la morfología o motilidad de los espermatozoides. En el estudio no hubo evidencia de aumento de los defectos de nacimiento en los bebés expuestos al famciclovir durante el primer trimestre. La incidencia de adenocarcinoma mamario aumentó en ratas hembras que recibieron famciclovir durante 2 años.

PENCICLOVIR

El análogo de la guanosina penciclovir, el metabolito activo del famciclovir, está disponible para uso tópico. La crema de penciclovir (1%) acortó la duración media del herpes labial recurrente en aproximadamente 17 horas en comparación con el placebo, cuando se aplicó dentro de la hora de inicio de los síntomas prodrómicos y se continuó cada 2 horas durante las horas de vigilia, durante 4 días. Los efectos adversos son poco comunes, aparte de las reacciones en el sitio de aplicación ~1%.

DOCOSANOL

El docosanol es un alcohol alifático saturado de 22 carbonos que inhibe la fusión entre la membrana plasmática de la célula huésped y la envoltura HSV, evitando así la entrada viral en las células y la posterior replicación viral. La crema tópica de docosanol al 10% está disponible sin receta. Cuando se aplicó dentro de las 12 horas del establecimiento de los síntomas prodrómicos, cinco veces al día, el tiempo medio de cicatrización se acortó en 18 horas en comparación con el placebo. Reacciones en el sitio de aplicación ocurren en ~2%.

TRIFLURIDINA

La trifluridina (trifluorotimidina) es un nucleósido fluorado de pirimidina que inhibe la síntesis del DNA viral en HSV-1, HSV-2, CMV, vaccinia y algunos adenovirus. Se fosforila intracelularmente por las enzimas de la célula huésped, y luego compite con la timidina trifosfato para la incorporación de la polimerasa DNA viral (figura 49-2). La incorporación de trifluridina trifosfato en ambos, el DNA viral y el del huésped, previene su uso sistémico. La aplicación de una solución al 1% es eficaz para tratar la queratoconjuntivitis y la queratitis epitelial recurrente debida a HSV-1 o HSV-2. La aplicación cutánea de la disolución de trifluridina, sola o en combinación con interferón alfa, se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones por HSV resistentes al aciclovir.

AGENTES EN INVESTIGACIÓN

Dos compuestos (**pritelivir** y **amenamevir**) pertenecen a la nueva clase de inhibidores de helicasa-primasa y están en desarrollo para la infección por HSV. El **valomaciclovir**, un inhibidor de la polimerasa DNA viral, se encuentra actualmente en evaluación clínica para el tratamiento de pacientes con zóster agudo e infección aguda por EBV (mononucleosis infecciosa).

AGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Las infecciones por CMV ocurren principalmente en el contexto de la inmunosupresión avanzada y, por lo general, se deben a la reactivación de la infección latente. La diseminación de la infección produce una enfermedad de órgano terminal, que incluye retinitis, colitis, esofagitis, enfermedad del sistema nervioso central y neumonitis. Aunque la incidencia en pacientes infectados por VIH ha disminuido notablemente con el advenimiento de la terapia antirretroviral potente, la reactivación clínica de la infección por CMV después del trasplante de órganos sigue siendo frecuente.

La disponibilidad del valganciclovir oral ha disminuido el uso del ganciclovir, foscarnet y cidofovir intravenosos para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad CMV de órganos terminales (cuadro 49-2). El valganciclovir oral ha reemplazado al ganciclovir oral debido a su menor carga de píldoras.

GANCICLOVIR

El ganciclovir es un análogo acíclico de la guanosina, que requiere activación por trifosforilación antes de inhibir la polimerasa DNA viral. La fosforilación inicial es catalizada por el virus especificado de la proteína cinasa fosfotransferasa UL97 en las células infecta-

CUADRO 49-2 Agentes para tratar la infección por citomegalovirus (CMV)

Agente	Ruta de administración	Uso	Dosis recomendada para adultos
Valganciclovir[1]	Oral	Tratamiento de retinitis CMV	Indicación: 900 mg dos veces al día × 21 días. Mantenimiento: 900 mg al día
	Oral	Profilaxis de CMV (pacientes de trasplante)	900 mg al día
Ganciclovir[1]	Intravenosa	Tratamiento de retinitis CMV	Indicación: 5 mg/kg cada 12 h × 14-21 días. Mantenimiento: 5 mg/kg/d o 6 mg/kg cinco veces por semana
Foscarnet[1]	Intravenosa	Tratamiento de retinitis CMV	Indicación: 60 mg/kg cada 8 h o 90 mg/kg cada 12 h × 14-21 días. Mantenimiento: 90-120 mg/kg/d
Cidofovir[1]	Intravenosa	Tratamiento de retinitis por CMV	Indicación: 5 mg/kg/sem × 2 semanas. Mantenimiento: 5 mg/kg cada semana

[1] La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal.

das por CMV. El compuesto activado inhibe competitivamente la polimerasa DNA viral, y causa la terminación del alargamiento del DNA viral (figura 49-2). El ganciclovir tiene actividad *in vitro* contra el CMV, HSV, VZV, EBV, HHV-6 y HHV-8. Su actividad contra el CMV es hasta 100 veces mayor que la del aciclovir.

El ganciclovir se administra por vía intravenosa; la biodisponibilidad del ganciclovir oral es deficiente, y ya no está disponible en Estados Unidos. El gel de ganciclovir está disponible para el tratamiento de la queratitis herpética aguda. Las concentraciones de líquido cefalorraquídeo son aproximadamente de 50% de las concentraciones séricas. La semivida de eliminación es de 4 horas, y la semivida intracelular se prolonga a 16-24 horas. La eliminación del fármaco está relacionada linealmente con el aclaramiento de la creatinina. El ganciclovir se elimina fácilmente por hemodiálisis.

Se ha demostrado que el ganciclovir intravenoso retrasa la progresión de la retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos. En pacientes con sida, la terapia dual con foscarnet y ganciclovir es más efectiva para retrasar la progresión de la retinitis que cualquier fármaco por si solo (véase foscarnet), aunque también se combinan los efectos adversos. El ganciclovir intravenoso también se usa para tratar la colitis por CMV, la esofagitis y la neumonitis (esta última a menudo en combinación con inmunoglobulina citomegalovirus vía intravenosa) en pacientes inmunocomprometidos. El ganciclovir intravenoso, seguido de ganciclovir oral o de aciclovir oral en dosis altas, reduce el riesgo de infección por CMV en los receptores de trasplantes. Los datos limitados en niños con enfermedad neurológica congénita por CMV sintomática sugieren que el tratamiento con ganciclovir puede reducir la pérdida de audición. El riesgo de sarcoma de Kaposi se reduce en los pacientes con sida que reciben ganciclovir a largo plazo, presumiblemente debido a la actividad contra el HHV-8.

Las inyecciones intravítreas de ganciclovir, o el implante de ganciclovir intraocular, se pueden usar para tratar la retinitis por CMV. La terapia combinada con un agente sistémico anti-CMV es necesaria para prevenir otros sitios de enfermedad de CMV de órgano terminal.

La resistencia al ganciclovir aumenta con la duración del uso. La mutación más común, en UL97, da como resultado niveles disminuidos de la forma trifosforilada (es decir, activa) del ganciclovir. La mutación menos común UL54 en la polimerasa DNA produce niveles más altos de resistencia, y una potencial resistencia cruzada con el cidofovir y el foscarnet. Se recomienda la prueba de sensibilidad antiviral en pacientes en los que se sospecha resistencia clínicamente.

El efecto adverso más común del tratamiento con ganciclovir intravenoso es la mielosupresión, que aunque reversible puede ser limitante de la dosis. Otros posibles efectos adversos son náuseas, diarrea, fiebre, erupción cutánea, dolor de cabeza, insomnio y neuropatía periférica. La toxicidad del sistema nervioso central (confusión, convulsiones, trastornos psiquiátricos) y la hepatotoxicidad rara vez se han reportado. El ganciclovir intravítreo se ha asociado con hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. El ganciclovir es mutagénico en mamíferos, y carcinógeno y embriotóxico a altas dosis en animales, y causa aspermatogénesis; la importancia clínica de estos datos preclínicos no está clara.

Los niveles de ganciclovir pueden aumentar en pacientes que reciben simultáneamente probenecid o trimetoprim. El uso combinado del ganciclovir con la didanosina puede dar como resultado un aumento en los niveles de didanosina.

VALGANCICLOVIR

El valganciclovir es un l-valil éster profármaco del ganciclovir, que existe como una mezcla de dos diastereómeros. Después de la administración oral, ambos diastereómeros se hidrolizan rápidamente a ganciclovir por esterasas en la pared intestinal y el hígado.

El valganciclovir tiene una biodisponibilidad de 60% y se debe tomar con alimentos. El $AUC_{0\text{-}24h}$ que resulta del valganciclovir oral (900 mg una vez al día) es similar al de 5 mg/kg una vez al día de ganciclovir intravenoso, y aproximadamente 1.65 veces al de ganciclovir oral. La principal vía de eliminación es renal, a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. Las concentraciones plasmáticas de valganciclovir se reducen ~50% por hemodiálisis.

El valganciclovir es tan eficaz como el ganciclovir intravenoso para el tratamiento de la retinitis por CMV, y también está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV en receptores de órganos sólidos, y trasplantes de médula ósea de alto riesgo. Los efectos adversos, las interacciones medicamentosas y los patrones de resistencia son los mismos que los asociados con el ganciclovir.

FOSCARNET

El foscarnet (ácido fosfonofórmico) es un análogo inorgánico del pirofosfato, que inhibe el herpesvirus polimerasa DNA, la polime-

rasa del ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) y la transcriptasa inversa VIH directamente, sin requerir la activación por fosforilación. El foscarnet bloquea el sitio de unión del pirofosfato en estas enzimas, e inhibe la escisión del pirofosfato de los desoxinucleótidos trifosfatos. Tiene actividad *in vitro* contra el HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8, VIH-1 y VIH-2.

El foscarnet está disponible sólo en formulación intravenosa; la pobre biodisponibilidad oral y la intolerancia gastrointestinal impiden el uso oral. Las concentraciones de líquido cefalorraquídeo son de 43-67% de las concentraciones séricas estables. Aunque la semivida plasmática media es de 3-7 horas, hasta 30% del foscarnet se puede depositar en el hueso, con una semivida de varios meses. Las repercusiones clínicas de esto son desconocidas. El aclaramiento del foscarnet es principalmente renal, y es directamente proporcional al aclaramiento de la creatinina. Las concentraciones séricas del fármaco se reducen ~50% por hemodiálisis.

El foscarnet es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de órganos terminales por CMV (es decir, retinitis, colitis y esofagitis), incluida la enfermedad resistente al ganciclovir; también es efectivo contra las infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir. Antes de cada infusión la dosis de foscarnet se debe titrar, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina calculado para el paciente. El uso de una bomba de infusión para controlar la velocidad de infusión es importante para evitar la toxicidad, y se requieren grandes volúmenes de líquido debido a la escasa solubilidad del medicamento. La combinación de ganciclovir y foscarnet es sinérgica *in vitro* contra el CMV, y se ha demostrado que es superior a cualquiera de los agentes por sí solos en retrasar la progresión de la retinitis; sin embargo, la toxicidad también aumenta cuando estos agentes se administran al mismo tiempo. Al igual que con el ganciclovir, se ha observado una disminución en la incidencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que han recibido foscarnet a largo plazo.

El foscarnet se ha administrado por vía intravítrea para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con sida, pero los datos relativos a la eficacia y seguridad son incompletos.

La resistencia al foscarnet en aislados de HSV y CMV se debe a mutaciones puntuales en el gen de la polimerasa DNA, y es típico que esté asociada con la exposición prolongada o repetida al fármaco. También se han descrito mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa del VIH-1. Aunque los aislados de CMV resistentes al foscarnet son usualmente de resistencia cruzada al ganciclovir, la actividad del foscarnet por lo general se mantiene contra los aislados de CMV resistentes al ganciclovir y cidofovir.

Los posibles efectos adversos del foscarnet incluyen insuficiencia renal, hipo o hipercalcemia, hipo o hiperfosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. La precarga de solución salina ayuda a prevenir la nefrotoxicidad, al igual que evitar la administración combinada de fármacos con potencial nefrotóxico (p. ej., anfotericina B, pentamidina, aminoglucósidos). El riesgo de hipocalcemia grave, causada por la quelación de cationes divalentes, aumenta con el uso combinado de pentamidina. Las ulceraciones genitales asociadas con la terapia de foscarnet se pueden deber a los altos niveles de fármaco ionizado en la orina. Se han informado náuseas, vómitos, anemia, aumento de las enzimas hepáticas y fatiga; el riesgo de anemia puede ser aditivo en pacientes que reciben zidovudina simultáneamente. La toxicidad en el sistema nervioso central incluye dolor de cabeza, alucinaciones y convulsiones; el riesgo de convulsiones puede aumentar con el uso simultáneo de imipenem. El foscarnet causó daños cromosómicos en estudios preclínicos.

CIDOFOVIR

El cidofovir es un análogo del nucleótido de citosina con actividad *in vitro* contra el CMV, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, HHV-6, HHV-8, adenovirus, poxvirus, poliomavirus y virus del papiloma humano. A diferencia del ganciclovir, la fosforilación del cidofovir al difosfato activo es independiente de las enzimas virales (figura 49-2), por lo que se mantiene la actividad contra la timidina deficiente en cinasa, o las cepas alteradas de CMV o HSV. El difosfato de cidofovir actúa como un inhibidor potente y como un sustrato alternativo para la DNA polimerasa viral, inhibiendo competitivamente la síntesis de DNA e incorporándose a la cadena del DNA viral. Los aislados resistentes al cidofovir tienden a ser resistentes cruzados con el ganciclovir, pero pueden mantener la susceptibilidad al foscarnet.

Aunque la semivida terminal de cidofovir es de aproximadamente 2.6 horas, el metabolito activo difosfato de cidofovir tiene una semivida intracelular prolongada de 17-65 horas, permitiendo una dosificación esporádica. Un metabolito separado, el cidofovir fosfocolina, tiene una semivida de al menos 87 horas, y puede servir como depósito intracelular del fármaco activo. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es deficiente. La eliminación es por secreción tubular renal activa. La hemodiálisis de alto flujo reduce los niveles séricos de cidofovir en 75% aproximadamente.

El cidofovir por vía intravenosa es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, y se usa experimentalmente para tratar infecciones por adenovirus, virus del papiloma humano, poliomavirus BK, vaccinia e infecciones por poxvirus. El cidofovir intravenoso se debe administrar con dosis altas de probenecid, que bloquea la secreción tubular activa y disminuye la nefrotoxicidad (2 g, 3 horas antes de la infusión, y 1 g a las 2 y 8 horas después). Antes de cada infusión, la dosis de cidofovir se debe ajustar para evitar la depuración calculada de creatinina o la presencia de proteína en la orina, y se requiere una hidratación coadyuvante agresiva. El inicio de la terapia con cidofovir está contraindicado en pacientes en que existe insuficiencia renal. No se recomienda la administración intravítrea directa de cidofovir debido a la toxicidad ocular.

El efecto adverso primario del cidofovir intravenoso es una nefrotoxicidad tubular proximal dosis-dependiente, que se puede reducir con la prehidratación de solución salina normal. Pueden aparecer proteinuria, azotemia, acidosis metabólica y síndrome de Fanconi. Se debe evitar la administración combinada de otros agentes potencialmente nefrotóxicos (p. ej., anfotericina B, aminoglucósidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pentamidina, foscarnet). La administración previa de foscarnet puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Otros efectos adversos potenciales incluyen uveítis, hipotonía ocular y neutropenia (15-24%). El uso combinado del probenecid puede resultar en otras toxicidades o interacciones medicamentosas (véase capítulo 36). El cidofovir es mutagénico, gonadotóxico y embriotóxico, y causa hipospermia y adenocarcinomas mamarios en animales.

AGENTES EXPERIMENTALES

El **brincidofovir** es un agente nucleósido con actividad contra el HSV, CMV, adenovirus, virus BK y poxvirus. En la actualidad se encuentra bajo investigación subclínica para infecciones por CMV y adenovirus.

AGENTES ANTIRRETROVIRALES

Se han logrado avances sustanciales en las terapias antirretrovirales desde la introducción del primer agente, zidovudina, en 1987.

En la actualidad, hay seis clases de agentes antirretrovirales disponibles: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de la fusión, antagonistas del correceptor CCR5, e inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) (cuadro 49-3). Estos agentes inhiben la replicación del VIH en diferentes partes del ciclo (figura 49-3).

El conocimiento de la dinámica viral mediante el uso de carga viral y pruebas de resistencia ha dejado en claro que la terapia combinada con agentes de máxima potencia reducirá la replicación viral al nivel más bajo posible, reduciendo el número de mutaciones acumulativas y disminuyendo la probabilidad de aparición de resistencias. Por tanto, la administración de terapia antirretroviral combinada, que por lo general incluye al menos tres agentes antirretrovirales con diferentes patrones de susceptibilidad, se ha convertido en el estándar para la asistencia médica. La susceptibilidad viral a agentes específicos varía entre los pacientes, y puede cambiar con el tiempo. Por tanto, tales combinaciones deben ser elegidas con cuidado y adaptadas a la persona, al igual que los cambios a un régimen dado. Además de la potencia y la susceptibilidad, los factores importantes en la selección de agentes para cualquier paciente son la tolerabilidad, la conveniencia y la optimización de la adherencia. Nuevos fármacos con alta potencia, baja toxicidad y buena tolerabilidad aumentan la posibilidad de un tratamiento temprano y permanente. A medida que se dispone de nuevos agentes, muchos de los anteriores han disminuido su uso debido a inferior seguridad o menor eficacia. La zalcitabina (ddC; dideoxicitidina) ya no se comercializa, y los regímenes que contienen zidovudina (AZT; azidotimidina), ddI (didanosina) o estavudina (d4T) se recomiendan con poca frecuencia como regímenes de primera línea.

La disminución de la carga viral circulante por la terapia antirretroviral se correlacionó con una mayor supervivencia y una disminución de la morbilidad. Además, el uso de la terapia antirretroviral reduce en gran medida el riesgo de transmisión del VIH entre personas del mismo sexo y heterosexuales.

La discusión de los agentes antirretrovirales en este capítulo es específica para el VIH-1. Los patrones de susceptibilidad del VIH-2 a estos agentes pueden variar; sin embargo, existe una resistencia innata a los NNRTI y la enfuvirtida, así como una menor barrera de resistencia a los NRTI y PI.

NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NRTI)

Los NRTI actúan por inhibición competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1; la incorporación a la cadena de DNA viral en crecimiento provoca la terminación prematura de la cadena, debido a la inhibición de la unión con el nucleótido entrante (figura 49-3). Cada agente requiere activación intracitoplásmica a la forma trifosfato, a través de la fosforilación por enzimas celulares.

Las mutaciones típicas de resistencia incluyen la M184V, L74V, D67N y M41L. Es tendencia seleccionar la terapia con lamivudina o emtricitabina para la mutación M184V, en regímenes que no son completamente supresores. Si bien la mutación M184V confiere una susceptibilidad reducida al abacavir, didanosina y zalcitabina, su presencia puede restablecer la susceptibilidad fenotípica a la zidovudina. La mutación K65R/N se asocia con una susceptibilidad reducida al tenofovir, abacavir, lamivudina y emtricitabina.

Todos los NRTI pueden estar asociados con toxicidad mitocondrial, que se puede manifestar como neuropatía periférica, pancreatitis, lipoatrofia y esteatosis hepática. Con menos frecuencia puede ocurrir acidosis láctica, lo que puede ser fatal. El tratamiento con NRTI se debe suspender si se establecen niveles de aminotransferasas en rápido aumento, hepatomegalia progresiva, o acidosis metabólica de causa desconocida. La lipoatrofia y la resistencia a la insulina pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de los análogos de timidina, estavudina y zidovudina, y con menos frecuencia con el uso de tenofovir, lamivudina, emtricitabina y abacavir.

ABACAVIR

El abacavir es un análogo de la guanosina, que se absorbe bien después de la administración oral (83%) y no se ve afectado por los alimentos. La semivida en suero es de 1.5 horas. El medicamento se somete a glucuronidación hepática y carboxilación. Se recomienda la reducción de la dosis en el daño hepático leve; no hay datos disponibles para pacientes con enfermedad hepática moderada o grave. Dado que el fármaco es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa, los niveles séricos de abacavir pueden aumentar con la ingestión combinada de alcohol (es decir, etanol). Los niveles en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a un tercio de los del plasma. El abacavir es uno de los agentes NRTI recomendados para su uso en el embarazo (cuadro 49-5).

Las reacciones de hipersensibilidad, ocasionalmente fatales, se han reportado hasta en 8% de los pacientes que reciben abacavir, y pueden ser más graves en asociación con la dosis de una vez al día. Los síntomas, que por lo general ocurren dentro de las primeras 6 semanas del tratamiento, incluyen fiebre, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. También pueden estar presentes la disnea, faringitis y tos, y elevaciones en los niveles séricos de aminotransferasa o creatina cinasa, con erupción cutánea en ~50% de los pacientes. Reintentar su uso está contraindicado. El pesquisaje de HLA-B*5701 antes del inicio de la terapia con abacavir es importante para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad asociada al abacavir (véase el cuadro 5-4). Aunque el valor predictivo positivo de esta prueba es sólo de 50% aproximadamente, tiene un valor predictivo negativo cercano al 100%.

La erupción cutánea ocurre en alrededor de 5% de los pacientes, por lo general en las primeras 6 semanas de tratamiento. Los eventos adversos menos frecuentes son fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, disnea, fatiga y pancreatitis. En algunos estudios, pero no en otros, el abacavir se ha asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Los efectos de clase de la toxicidad mitocondrial, y los trastornos del metabolismo lipídico, parecen ser menos frecuentes con el abacavir que con otros análogos de nucleósidos.

DIDANOSINA

La didanosina (ddI) es un análogo sintético de la desoxiadenosina. La biodisponibilidad oral es de 40% aproximadamente. Las formulaciones tamponadas o con revestimiento entérico son necesarias para evitar la inactivación por ácido gástrico. Las concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo son de alrededor de 20% de las concentraciones séricas. La semivida en suero es de 1.5 horas, pero la semivida intracelular del compuesto activado es de 20-24 horas. El fármaco se elimina tanto por el metabolismo celular como por la excreción renal.

CUADRO 49-3 Agentes antirretrovirales disponibles en la actualidad

Agente	Clase de agente	Dosis recomendada para adultos	Recomendación de administración	Efectos adversos característicos	Comentarios
Abacavir	NRTI[1]	300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día	Prueba para descartar la presencia del alelo HLA-B5701 antes del inicio de la terapia	Erupción, reacción de hipersensibilidad, náuseas, posible aumento del infarto de miocardio	Evitar el alcohol
Atazanavir	PI[2]	400 mg una vez al día o 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día o cobicistat 150 mg una vez al día; ajustar la dosis en la insuficiencia hepática	Tomar con la comida. Evite los antiácidos concomitantes. Separe las dosis de agentes acidulantes por ≥10 h	Náuseas, erupción cutánea, mialgia, hiperbilirrubinemia indirecta, diarrea, ↑ enzimas hepáticas, intervalo PR prolongado	Véase nota 4. Evitar elvitegravir/cobicistat, etravirina, fosamprenavir, nevirapina, tipranavir. Evitar en la insuficiencia hepática grave. El polvo oral contiene fenilalanina
Darunavir	PI[2]	Sin tratamiento previo: 800 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día o cobicistat 150 mg una vez al día. Con experiencia en el tratamiento: 600 mg dos veces al día con 100 mg de ricotavir dos veces al día	Tomar con la comida	Diarrea, dolor de cabeza, náuseas, erupción cutánea, hiperlipidemia, ↑ enzimas hepáticas, ↑ amilasa sérica	Véase nota 4. Evitar el vitegravir/cobicistat y simeprevir. Evitar en pacientes alérgicos a las sulfas
Delavirdina	NNRTI	400 mg tres veces al día	Dosificación separada de ddI o antiácidos por ≥1 h	Erupción cutánea, ↑ enzimas hepáticas, dolor de cabeza, náuseas, diarrea	Véase la nota 4. Evitar el fosamprenavir combinado. Teratogénico en ratas
Didanosina (ddI)	NRTI[1]	Tabletas, 400 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día[3] ajustado por peso. Polvo búfer, 250 mg dos veces al día[3]	Tomar con el estómago vacío	Neuropatía periférica, pancreatitis, diarrea	Evitar los medicamentos neuropáticos concurrentes (p. ej., estavudina, zalcitabina, isoniazida), ribavirina, o alopurinol. Las tabletas masticables contienen fenilalanina
Dolutegravir	INSTI	INSTI sin tratamiento previo: 50 mg una vez al día. Si se coadministra con efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, o ciertas mutaciones de INSTI: 50 mg dos veces al día	Dosificación separada de antiácidos y cationes polivalentes por ≥2 h	Insomnio, dolor de cabeza, reacción de hipersensibilidad, ↑ enzimas hepáticas	Evitar la carbamazepina, la dofetilida, la nevirapina, el fenobarbital y la fenitoína
Efavirenz	NNRTI	600 mg una vez al día	Tomar con el estómago vacío, a la hora de acostarse	Síntomas neuropsiquiátricos, erupción cutánea, ↑ enzimas hepáticas, dolor de cabeza, náuseas	Véase nota 4. Evitar elvitegravir/cobicistat, etravirina, indinavir, simeprevir. Teratogénico en primates
Elvitegravir	INSTI	Sin tratamiento previo: 150 mg una vez al día con cobicistat 150, emtricitabina 200 y tenofovir. Experiencia en el tratamiento: 85-150 mg una vez al día con un inhibidor de la proteasa	Tomar con la comida. Dosificación separada de antiácidos por ≥2 h	Diarrea, erupción cutánea, ↑ enzimas hepáticas	Véase nota 4. Evitar efavirenz y nevirapina
Emtricitabina	NRTI[1]	200 mg una vez al día[3]		Dolor de cabeza, diarrea, náuseas, erupción cutánea, hiperpigmentación	Evitar administrar con lamivudina

(*continúa*)

CUADRO 49-3 Agentes antirretrovirales disponibles en la actualidad (*continuación*)

Agente	Clase de agente	Dosis recomendada para adultos	Recomendación de administración	Efectos adversos característicos	Comentarios
Enfuvirtide	Inhibidor de fusión	90 mg por vía subcutánea dos veces al día		Reacciones en el sitio de inyección, reacción de hipersensibilidad, insomnio, dolor de cabeza, mareos, náuseas, eosinofilia, posible neumonía bacteriana	
Etravirina	NNRTI	200 mg dos veces al día	Tomar con la comida	Erupción cutánea, náusea, diarrea	Véase nota 4. Evitar atazanavir, efavirenz, elvitegravir/cobicistat, fosamprenavir, indinavir, tipranavir
Fosamprenavir	PI[2]	1 400 mg dos veces al día o 700 mg dos veces al día con ritonavir, 100 mg dos veces al día, o 1 400 mg diarios con ritonavir 100-200 mg una vez al día; ajustar la dosis en la insuficiencia hepática		Erupción, diarrea, náuseas, dolor de cabeza, ↑ enzimas hepáticas	Véase nota 4. Evitar elvitegravir/cobicistat, etravirina, lopinavir/ritonavir, nevirapina. Evitar en pacientes con alergia a sulfas o insuficiencia hepática grave. Evitar cimetidina, disulfiram, metronidazol, vitamina E, solución oral de ritonavir, y alcohol con la solución oral
Indinavir	PI[2]	800 mg tres veces al día, u 800 mg dos veces al día con ritonavir 100-200 mg dos veces al día; ajustar la dosis en cirrosis	Mejor con el estómago vacío. Beba al menos 48 oz de líquido al día. Separar dosificación de ddI por ≥1 h	Nefrolitiasis, náuseas, hiperbilirrubinemia indirecta, dolor de cabeza, diarrea; posible aumento en el infarto de miocardio	Véase nota 4. Evitar efavirenz y etravirina
Lamivudina	NRTI[1]	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día[3]		Náuseas, dolor de cabeza, mareos, fatiga	No administrar con emtricitabina o zalcitabina
Lopinavir/ritonavir	PI/PI[2]	400/100 mg 2 veces al día o 800/200 mg una vez al día	Dosificación separada de ddI por 1 h	Diarrea, náuseas, hipertrigliceridemia, ↑ enzimas hepáticas; posible aumento en infarto de miocardio	Véase nota 4. Evitar darunavir, elvitegravir/cobicistat, fosamprenavir, tipranavir. Evitar disulfiram y metronidazol con solución oral
Maraviroc	Inhibidor de CCR5	300 mg dos veces al día; 150 dos veces al día con inhibidores de CYP3A; 600 mg dos veces al día con inductores de CYP3A		Tos, dolor muscular, diarrea, alteración del sueño, ↑ enzimas hepáticas; posible aumento en infarto de miocardio	Véase nota 4. No administrar a pacientes hospitalizados con disfunción renal severa
Nelfinavir	PI[2]	750 mg tres veces al día o 1 250 mg dos veces al día	Tomar con la comida	Diarrea, náusea, flatulencia	Véase nota 4. El polvo oral contiene fenilalanina
Nevirapina	NNRTI	200 mg dos veces al día	Escalar la dosis de 200 mg a lo largo de 14 días	Erupción cutánea, hepatitis (a veces fulminante), náuseas, dolor de cabeza	Véase nota 4. Evitar atazanavir, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, fosamprenavir. Contraindicado con insuficiencia hepática moderada o grave
Raltegravir	INSTI	400 mg dos veces al día		Náuseas, dolor de cabeza, fatiga, dolores musculares, ↑ niveles de amilasa, ↑ enzimas hepáticas	Las tabletas masticables contienen fenilalanina

Rilpivirina	NNRTI	25 mg una vez al día	Tomar con la comida. Separar de antiácidos o bloqueadores H_2 por ≥4 h	Dolor de cabeza, insomnio, depresión, erupción cutánea, ↑ enzimas hepáticas	Véase nota 4
Rilpivirina	PI[2]	1 000 mg 2 veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día	Tómelo dentro de las 2 h de una comida completa	Náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, erupción	Véase nota 4. Evitar el darunavir, cápsulas de ajo, tipranavir y medicamentos que aumentan el intervalo QT. Evitar en la insuficiencia hepática grave
Stavudina	NRTI[1]	30-40 mg dos veces al día, en dependencia del peso[3]		Neuropatía periférica, pancreatitis, debilidad neuromuscular ascendente rápidamente progresiva (rara)	Evitar la zidovudina y los medicamentos neuropáticos (p. ej., ddI, zalcitabina, isoniazida)
Tenofovir alafenamida	NRTI[1]	10 mg una vez al día con emtricitabina más elvitegravir/cobicistat; 25 mg una vez al día con emtricitabina ± rilpivirina		Síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza, ↑ creatinina, proteinuria	Evitar los inductores de p-glucoproteína (rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, tipranavir/ritonavir). Evitar también en la insuficiencia renal severa
Tenofovir disoproxil fumarato	NRTI[1]	300 mg una vez al dia[3]		Náuseas, diarrea, vómitos, flatulencia, dolor de cabeza, insuficiencia renal	Evitar atazanavir, didanosina, probenecid
Tipranavir	PI[2]	500 mg dos veces al día con ritonavir 200 mg dos veces al día	Tomar con la comida. Separado de ddI por ≥2 h. Evitar antiácidos.	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, ↑ enzimas hepáticas, hiperlipidemia	Véase nota 4. Evitar atazanavir, elvitegravir/cobicistat, etravirina, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir. Evitar en pacientes con insuficiencia hepática severa, que estén en riesgo de hemorragia, o con alergia a las sulfas. Evitar la vitamina E con la solución oral
Zidovudina	NRTI[1]	200 mg tres veces al día o 300 mg dos veces al dia[3]		Anemia macrocítica, neutropenia, náuseas, dolor de cabeza, insomnio, miopatía	Evitar estavudina y medicamentos mielosupresores concurrentes (p. ej., ganciclovir, ribavirina).

[1] Todos los agentes NRTI tienen el riesgo de acidosis láctica, con esteatosis hepática como un posible evento adverso.

[2] Todos los agentes de PI conllevan el riesgo de hiperlipidemia, mala distribución de grasas, hiperglucemia y resistencia a la insulina como posibles eventos adversos.

[3] Ajustar la dosis en insuficiencia renal.

[4] Debido a exposiciones sistémicas alteradas, los medicamentos concurrentes que interactúan con el sistema CYP3A4 se deben usar con precaución, incluyendo la alfuzosina, amiodarona, aprepitant, arteméter/lumefantrina, astemizol, atovacuona, benzodiacepinas (diazepam, midazolam, triazolam), bexaroteno, bepridil, bosentán, bupropión, bloqueadores del canal de calcio (diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina, verapamilo), carbamazepina, ceritinib, cimetidina, cisaprida, clopidogrel, colchicina, conivaptan, corticosteroides, ciclosporina, dabrafenib, dapsona, desipramina, inhibidores directos del factor Xa (apixaban, rivaroxaban), disopiramida, dofetilida, dronedarona, enzalutamida, derivados del alcaloide del cornezuelo, acetato de etinilestradiol/noretindrona, flecainida, fluticasona, gestodeno, idelalisib, irinotecán, ivacaftor, levodopa, lidocaína, lumacaftor, lurasidona, agentes macrólidos (claritromicina, telitromicina), metadona, mitotano, nafcilina, inhibidores de PDE5, fenobarbital, fenitoína, pimozida, primidona, propafenona, inhibidores de la bomba de protones, quinidina, ranolazina, rifabutina, salmeterol, espironolactona, agentes de estatina, hierba de San Juan, tacrolimús, agentes antifúngicos triazólicos (itraconazol ketoconazol, posaconazol, voriconazol), terfenadina y warfarina.

INSTI, inhibidor de la transferencia de cadena integrasa; NNRTI, inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido; NRTI, inhibidor nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa; PI, inhibidor de proteasa.

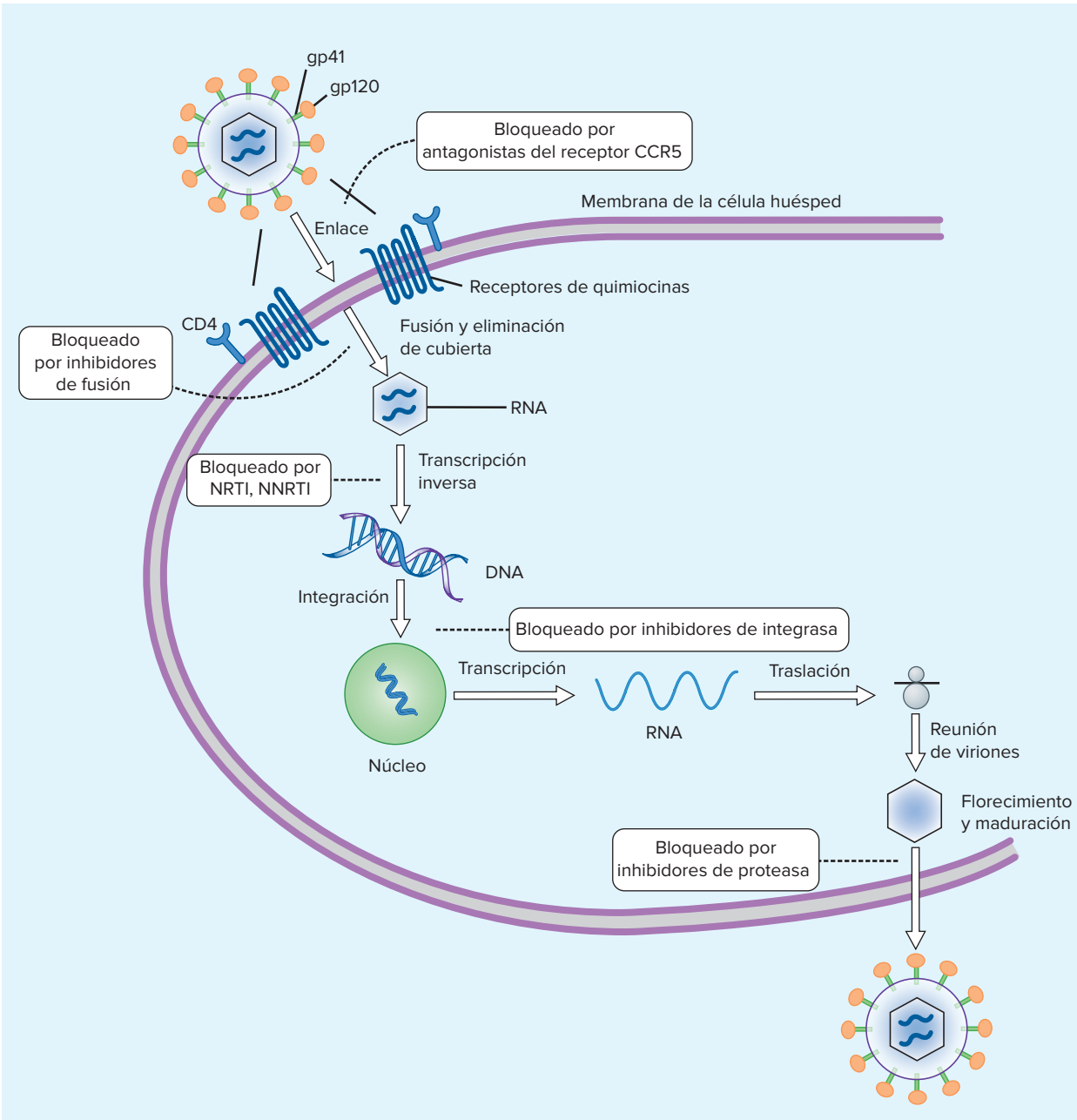


FIGURA 49-3 Ciclo de vida del VIH. La unión de las glucoproteínas virales a los receptores CD4 y quimiocina de la célula hospedadora conduce a la fusión de las membranas viral y de la célula huésped vía gp41, y a la entrada del virión en la célula. Después de la desprotección, la transcripción inversa copia el genoma de RNA del VIH monocatenario en DNA bicatenario, que está integrado en el genoma de la célula huésped. La transcripción génica por enzimas de la célula huésped produce RNA mensajero, que se traduce en proteínas que se ensamblan en viriones inmaduros no infecciosos, que brotan de la membrana de la célula huésped. La maduración en viriones completamente infecciosos se realiza a través de la escisión proteolítica. NNRTI, no nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa; NRTI, nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Las principales toxicidades clínicas asociadas con la terapia con didanosina son la neuropatía sensitiva distal periférica y la pancreatitis dependiente de la dosis. Por tanto, se debe evitar la administración combinada con medicamentos o afecciones que aumenten el riesgo de alguna de ellas (p. ej., abuso de alcohol, hipertrigliceridemia, embarazo, zalcitabina, estavudina, isoniacida, vincristina, ribavirina e hidroxiurea). Otros efectos adversos informados incluyen diarrea (particularmente con la formulación amortiguada), hepatitis, ulceración esofágica, cardiomiopatía, toxicidad del sistema nervioso central (dolor de cabeza, irritabilidad, insomnio) e hipertrigliceridemia. La estavudina combinada aumenta el riesgo de acidosis láctica. Los informes de cambios intestinales y neuritis óptica en pacientes que reciben didanosina, particularmente en adultos que reciben dosis altas, y en niños, requieren exámenes periódicos de retina.

El aumento de los niveles de didanosina cuando se administra con tenofovir necesita de una reducción de la dosis. El alopurinol

combinado o la ribavirina están contraindicados. El buffer en tabletas de didanosina interfiere con la absorción de la delavirdina y el nelfinavir, necesitando una separación en el tiempo. Las tabletas masticables contienen fenilalanina, que puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria.

EMTRICITABINA

La emtricitabina (FTC) es un análogo fluorado de la lamivudina con una semivida intracelular prolongada (>24 horas), que permite la administración una vez al día. La biodisponibilidad oral de las cápsulas es de 93% y no se ve afectada por los alimentos, pero la penetración en el líquido cefalorraquídeo es baja. La eliminación se realiza mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. La semivida en suero es de aproximadamente 10 horas.

La emtricitabina es uno de los agentes NRTI recomendados para el uso en el embarazo (cuadro 49-5). La combinación de tenofovir y emtricitabina se recomienda como profilaxis previa a la exposición, para reducir la adquisición de VIH en personas de alto riesgo.

Tanto la emtricitabina como la lamivudina pueden ser selectivas para la mutación M184V/I y, por tanto, no se deben usar juntas.

Los efectos adversos más comunes observados en pacientes que reciben emtricitabina son dolor de cabeza, diarrea, náuseas y erupción cutánea. Se puede observar hiperpigmentación de las palmas o plantas (~3%), particularmente en los afroamericanos (hasta 13%). No se han identificado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con la emtricitabina. Debido a su actividad contra el HBV, se puede producir una exacerbación de la HBV si se interrumpe o detiene el tratamiento en pacientes coinfectados con VIH.

LAMIVUDINA

La lamivudina (3TC) es un análogo de la citosina con actividad *in vitro* contra el VIH-1 y el HBV.

La biodisponibilidad oral supera 80% y no depende de los alimentos. La proporción media de líquido cerebroespinal/plasma de lamivudina es de 0.1-0.2. La semivida sérica es de 2.5 horas, mientras que la semivida intracelular del compuesto trifosforilado es de 11-14 horas. La lamivudina se elimina predominantemente en la orina, por la secreción de cationes orgánicos activos.

La lamivudina es uno de los agentes recomendados de NRTI para mujeres embarazadas (cuadro 49-5).

Los efectos adversos son poco comunes, pero incluyen dolor de cabeza, mareos, insomnio, fatiga, sequedad de boca y malestar gastrointestinal. Debido a su actividad contra el HBV, se puede producir una exacerbación del HBV si se interrumpe o detiene el tratamiento en pacientes coinfectados con VIH y HBV. Debido a que tanto la emtricitabina como la lamivudina pueden seleccionar la mutación M184V/I, estos agentes no se deben usar en conjunto. Los niveles de lamivudina pueden aumentar cuando se administra con trimetoprim-sulfametoxazol. La lamivudina y la zalcitabina pueden inhibir la fosforilación intracelular la una a la otra; por tanto, si es posible se debe evitar su uso simultáneo.

ESTAVUDINA

La estavudina análoga de la timidina (d4T) tiene una alta biodisponibilidad oral (86%) que no depende de los alimentos. La semivida en suero es de 1.1 horas, la semivida intracelular es de 3.0-3.5 horas y las concentraciones medias de líquido cerebroespinal son 55% de las del plasma. La excreción es por secreción tubular activa y filtración glomerular.

La principal toxicidad es una neuropatía sensorial periférica relacionada con la dosis; la incidencia puede aumentar con fármacos neurotóxicos concomitantes como la didanosina, vincristina, isoniazida o ribavirina, o en pacientes con inmunosupresión avanzada. Otros posibles efectos adversos son pancreatitis, artralgias y aumento de las aminotransferasas en suero. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción hepática. Un efecto adverso poco frecuente es una debilidad neuromuscular creciente, rápidamente progresiva. La acidosis láctica con esteatosis hepática, así como la lipodistrofia, parecen ocurrir con mayor frecuencia en los pacientes que reciben estavudina que en aquellos que reciben otros agentes NRTI. La estavudina no se debe administrar con didanosina debido al aumento del riesgo de acidosis láctica y pancreatitis. Esta combinación ha sido implicada en varias muertes en mujeres embarazadas infectadas por el VIH. Dado que la zidovudina puede reducir la fosforilación intracelular de la estavudina, estos dos medicamentos no se deben usar en conjunto.

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

El tenofovir es un nucleósido fosfonato acíclico (es decir, nucleótido) análogo de la adenosina, con actividad contra el VIH y el HBV. Al igual que los análogos de los nucleósidos, el tenofovir inhibe competitivamente la transcriptasa reversa del VIH, y causa la terminación de la cadena después de la incorporación en el DNA. Sin embargo, sólo se requieren dos fosforilaciones intracelulares, y no tres, para la inhibición activa de la síntesis de DNA.

El tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco soluble en agua del tenofovir. La biodisponibilidad oral aumenta de 25% en estado de ayuno a 39% después de una comida rica en grasas. El suero prolongado (12-17 horas) y las semividas intracelulares permiten la administración una vez al día. La eliminación ocurre tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa, y se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

El tenofovir disoproxil fumarato es uno de los agentes NRTI recomendados para el embarazo (cuadro 49-5). La combinación de tenofovir y emtricitabina se recomienda como profilaxis, previa a la exposición, para reducir la adquisición del VIH en personas de alto riesgo.

Las molestias gastrointestinales (p. ej., náuseas, diarrea, vómitos, flatulencia) son los efectos adversos más frecuentes, pero raramente requieren una descontinuación. Debido a que la formulación del tenofovir incluye lactosa, las molestias pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con intolerancia a la lactosa. Se ha observado una pérdida cumulativa de la función renal, posiblemente aumentada con el uso combinado de regímenes incrementados de PI. También se ha reportado insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi. Por esta razón, el tenofovir se debe usar con precaución en pacientes con riesgo de disfunción renal. Los niveles séricos de creatinina se deben monitorear durante el tratamiento y el tenofovir debe descontinuarse para una nueva proteinuria, glucosuria o una velocidad de filtración glomerular calculada <30 mL/min. La tubulopatía renal proximal asociada al tenofovir causa pérdidas excesivas de fosfato y calcio y defectos de 1-hidroxilación de la vitamina D; se han reportado la pérdida de densidad mineral ósea y osteomalacia. El tenofovir puede competir con otros medicamentos secretados de manera local por los riñones como el cidofovir, aciclovir y ganciclovir. El uso combinado del probenecid está

contraindicado. Cuando estos agentes se administran conjuntamente, los niveles de tenofovir pueden aumentar, y los niveles de telaprevir disminuyen. Debido a su actividad contra el HVB, puede producirse una exacerbación del HBV si se interrumpe o se detiene el tratamiento en pacientes coinfectados con VIH y HBV.

TENOFOVIR ALAFENAMIDA

El tenofovir alafenamida es un profármaco de fosfonoamidato que a menudo está disponible en coformulación con otros agentes antirretrovirales (con emtricitabina, con elvitegravir más cobicistat más emtricitabina, y con rilpivirina más emtricitabina). Los niveles plasmáticos del tenofovir activo en el área plasmática son aproximadamente un 90% más bajos con tenofovir alafenamida que con tenofovir disoproxil, ya que el metabolismo se produce en los linfocitos y macrófagos (así como en los hepatocitos y algunas otras células), en lugar de en la sangre.

El tenofovir alafenamida es un sustrato de la P-glucoproteína, y los niveles de tenofovir se pueden ver afectados por inhibidores o inductores de la P-glucoproteína. El ritonavir y el cobicistat pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir, mientras que el darunavir puede disminuir las concentraciones de tenofovir.

El tenofovir alafenamida parece tener menos toxicidad renal y ósea que tenofovir disoproxil fumarato; sin embargo, esto aún no está siendo investigado. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina >30 mL/min.

El tenofovir alafenamida es un sustrato de la P-glucoproteína, y los niveles de tenofovir se pueden ver afectados por inhibidores o inductores de la P-glucoproteína. El ritonavir y el cobicistat pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir, mientras que el darunavir puede disminuir las concentraciones de tenofovir.

Los efectos adversos parecen ser poco comunes, pero pueden incluir síntomas gastrointestinales o dolor de cabeza. El tenofovir alafenamida es activo contra la hepatitis B, y está aprobado para el tratamiento de la infección por HBV.

ZIDOVUDINA

La zidovudina (azidotimidina; AZT) es un análogo de la desoxitimidina que se absorbe bien (63%) y se distribuye en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo, donde los niveles de fármaco son de 60-65% de los niveles séricos. Aunque la semivida en suero promedia 1 hora, la semivida intracelular del compuesto fosforilado es de 3-4 horas, lo que permite la dosificación dos veces al día. La zidovudina se elimina principalmente por excreción renal, luego de la glucuronidación en el hígado.

La zidovudina fue el primer agente antirretroviral aprobado, y ha sido bien estudiada. Los estudios que evaluaron el uso de zidovudina durante el embarazo, el trabajo de parto y el posparto mostraron reducciones significativas en la fracción de transmisión vertical, y la zidovudina permanece como uno de los agentes NRTI recomendados para el uso en mujeres embarazadas (cuadro 49-5). La zidovudina también se recomienda como una opción para la profilaxis de posexposición en personas expuestas al VIH.

Los efectos adversos más comunes de la zidovudina son la anemia macrocítica (1-4%) y la neutropenia (2-8%). Puede haber intolerancia gastrointestinal, dolores de cabeza e insomnio, pero tienden a resolverse durante la terapia. Con el uso prolongado puede ocurrir una miopatía sintomática. La lipoatrofia parece ser más común en pacientes hospitalizados que reciben zidovudina u otros análogos de timidina. Las altas dosis pueden causar ansiedad, confusión y temblores.

La inducción o inhibición de la glucuronidación puede alterar los niveles séricos de zidovudina cuando se coadministra con atovacuona, lopinavir/ritonavir, probenecid, o ácido valproico. La estavudina combinada está contraindicada, debido a la inhibición competitiva de la fosforilación intracelular.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDA (NNRTI)

Los NNRTI se unen directamente a la transcriptasa inversa del VIH-1 (figura 49-3), dando como resultado la inhibición alostérica de la actividad de la DNA polimerasa dependiente de RNA y DNA. El sitio de unión de los NNRTI es cercano, pero distinto al de los NRTI. A diferencia de los agentes NRTI, los NNRTI no compiten con los nucleósidos trifosfatos ni requieren que la fosforilación sea activa.

Los NNRTI de segunda generación (etravirina, rilpivirina) tienen mayor potencia, semividas más largas y perfiles de efectos secundarios reducidos en comparación con los NNRTI más antiguos (delavirdina, efavirenz, nevirapina).

Se recomienda realizar pruebas genotípicas basales antes de iniciar el tratamiento con los NNRTI, ya que las fracciones de resistencia primaria varían entre aproximadamente 2 a 8%. La resistencia al NNRTI ocurre rápidamente con la monoterapia, y puede ser el resultado de una sola mutación. Las mutaciones K103N y Y181C confieren resistencia a los NNRTI de primera generación, pero no a la etravirina o la rilpivirina. Otras mutaciones (p. ej., L100I, Y188C, G190A) también pueden conferir resistencia cruzada entre la clase de los NNRTI. Sin embargo, no hay resistencia cruzada entre los NNRTI y NRTI; de hecho, algunos virus resistentes a los nucleósidos exhiben hipersusceptibilidad a los NNRTI.

Como clase, los agentes NNRTI tienden a asociarse con diferentes niveles de intolerancia gastrointestinal y erupción cutánea, la última de las cuales puede ser grave con poca frecuencia (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson). Una limitación adicional del uso de los agentes NNRTI como componente de la terapia antirretroviral es su metabolismo por el sistema CYP450, lo que da lugar a innumerables interacciones potenciales entre medicamentos (cuadros 49-3 y 49-4). Todos los agentes NNRTI son sustratos para la CYP3A4, y pueden actuar como inductores (nevirapina), inhibidores (delavirdina) o inductores mixtos e inhibidores (efavirenz, etravirina).

Dado el gran número de medicamentos no relacionados con el VIH que se metabolizan por esta vía (véase capítulo 4), se deben esperar y buscar interacciones entre medicamentos; con frecuencia se requieren ajustes de dosis y algunas combinaciones están contraindicadas.

DELAVIRDINA

La delavirdina tiene una biodisponibilidad oral de alrededor de 85%, pero se reduce con antiácidos o bloqueadores H_2. Está extensamente unida a las proteínas plasmáticas (~98%), y tiene niveles en correspondencia bajos en líquido cefalorraquídeo. La semivida en suero es de aproximadamente 6 horas.

La erupción cutánea ocurre en hasta 38% de los pacientes que reciben delavirdina; es típico que ocurra durante las primeras 1-3 semanas de terapia y no excluye la reexposición. Sin embargo, se han reportado erupciones severas como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Otros posibles efectos adversos son do-

CUADRO 49-4 **Interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas pertenecientes a combinaciones de dos fármacos antirretrovirales [1]**

Agente	Fármacos que aumentan sus niveles séricos	Fármacos que disminuyen sus niveles séricos
Atazanavir	Ritonavir	Didanosina, efavirenz, elvitegravir/cobicistat, etravirina, fosamprenavir, nevirapina, estavudina, tenofovir, tipranavir
Darunavir	Indinavir	Efavirenz, lopinavir/ritonavir, saquinavir
Delavirdina[2]		Didanosina, fosamprenavir
Didanosina	Tenofovir	Atazanavir, ritonavir
Dolutegravir		Efavirenz, etravirina, nevirapina
Efavirenz[2]	Darunavir	
Elvitegravir[3]	Ritonavir	Efavirenz, nevirapina
Etravirina	Atazanavir, delavirdina, indinavir, lopinavir/ritonavir	Efavirenz, nevirapina, ritonavir, saquinavir, tipranavir
Fosamprenavir	Atazanavir, delavirdina, etravirina, ritonavir	Didanosina, efavirenz, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, tipranavir
Indinavir	Darunavir, delavirdina, nelfinavir, ritonavir	Didanosina, efavirenz, etravirina, nevirapina
Lopinavir/ritonavir	Darunavir	Didanosina, efavirenz, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapina, tipranavir
Maraviroc	Atazanavir, darunavir, lopinavir/ritonavir, nevirapina, saquinavir, ritonavir	Efavirenz, etravirina, tipranavir
Nelfinavir	Delavirdina, indinavir, ritonavir, saquinavir	
Nevirapina[2]	Fosamprenavir	
Raltegravir	Atazanavir	Etravirina, tipranavir
Rilpivirina[2]	Darunavir, lopinavir/ritonavir	
Saquinavir	Atazanavir, delavirdina, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir	Efavirenz, etravirina, nevirapina, tipranavir
Tenofovir alafenamida	Ritonavir	Darunavir
Tenofovir disoproxil fumarato	Atazanavir	
Tipranavir		Efavirenz

[1] El ajuste de la dosis puede ser necesario si se coadministran.

[2] Las interacciones NNRTI-NNRTI fármaco-fármaco no se incluyen en la lista.

[3] Las interacciones fármaco-fármaco son raras con el elvitegravir como agente único, pero múltiples si se coadministra con cobicistat o ritonavir.

lor de cabeza, fatiga, náuseas, diarrea y aumento de los niveles séricos de aminotransferasas. Se ha demostrado que la delavirdina es teratogénica en ratas, causando defectos del tabique ventricular y otras malformaciones en dosis no muy diferentes a las que se logran en humanos. Por tanto, el embarazo se debe evitar al tomar delavirdina.

La delavirdina se metaboliza ampliamente por las enzimas CYP3A y CYP2D6. Por tanto, hay numerosas interacciones potenciales de fármaco-fármaco para considerar (cuadros 49-3 y 49-4). No se recomienda el uso combinado de la delavirdina con el fosamprenavir, debido a las interacciones bidireccionales. La coadministración de delavirdina con indinavir o saquinavir prolonga la semivida de eliminación de estos últimos agentes, lo que permite que se dosifiquen dos veces en lugar de tres veces al día.

EFAVIRENZ

El efavirenz se puede administrar una vez al día debido a su larga semivida (40-55 horas). Se absorbe moderadamente bien luego de una administración oral (45%). Dado que la toxicidad puede aumentar debido a la mayor biodisponibilidad después de una comida rica en grasas, el efavirenz se debe tomar con el estómago vacío. El efavirenz se metaboliza principalmente por la CYP3A4 y CYP2B6 a metabolitos hidroxilados inactivos, el resto se elimina en las heces como fármaco inalterado. Está altamente ligado a la albúmina (~99%), y los niveles de líquido cefalorraquídeo varían de 0.3 a 1.2% de los niveles plasmáticos.

Los principales efectos adversos del efavirenz involucran al sistema nervioso central. Los mareos, la somnolencia, el insomnio, las pesadillas y el dolor de cabeza tienden a disminuir con la terapia continuada; la dosificación en el horario de la siesta también puede ser útil. Se han observado síntomas psiquiátricos como depresión, manía y psicosis en las semanas posteriores al inicio, y puede ser necesario suspender la terapia. La erupción de la piel se había informado en los inicios de la terapia en hasta 28% de los pacientes; la erupción cutánea es por lo general de intensidad leve a moderada, y es usual que se resuelva a pesar de la continuación. En raras ocasiones, la erupción ha sido grave o potencialmente

mortal. Otras posibles reacciones adversas son náuseas, vómitos, diarrea, cristaluria, enzimas hepáticas elevadas y un aumento del colesterol sérico total en 10-20%. En monas embarazadas expuestas a efavirenz, con dosis aproximadamente equivalentes a las dosis humanas, se produjeron altos cocientes de anomalías fetales como defectos del tubo neural; varios casos de anomalías congénitas se han reportado en humanos. El efavirenz es uno de los agentes NNRTI recomendados para uso en el embarazo (cuadro 49-5), pero se debe iniciar después de las primeras 8 semanas, debido a los defectos de nacimiento observados en un estudio de primates.

Como inductor e inhibidor de la CYP3A4, el efavirenz produce su propio metabolismo e interactúa con el metabolismo de muchos otros fármacos (cuadros 49-3 y 49-4). La coadministración con boceprevir, elvitegravir/cobicistat, etravirina, indinavir, itraconazol, ketoconazol y simeprevir está contraindicada. Los niveles de efavirenz se pueden ver reducidos por la nevirapina combinada. Los niveles de lopinavir/ritonavir, maraviroc, metadona y telaprevir se pueden reducir cuando se administran con efavirenz.

ETRAVIRINA

La etravirina, una diarilpirimidina, se diseñó para ser eficaz contra las cepas del VIH que habían desarrollado resistencia a los NNRT de primera generación, debido a mutaciones como K103N y Y181C. Aunque la etravirina tiene una barrera genética a la resistencia más alta que las otras NNRTI las mutaciones seleccionadas por etravirina por lo general están asociadas con la resistencia al efavirenz, nevirapina y delavirdina.

La etravirina se debe tomar con una comida para aumentar la exposición al sistema. Está altamente unido a proteínas y se metaboliza principalmente por el hígado. La semivida terminal es de ~41 horas.

Los efectos adversos más comunes de etravirina son erupción cutánea, náuseas y diarrea. La erupción suele ser leve y por lo general se resuelve después de 1 a 2 semanas sin interrupción de la terapia. En raras ocasiones, la erupción ha sido severa o potencialmente mortal. Las anormalidades de laboratorio incluyen elevaciones en los niveles de colesterol sérico, triglicéridos, glucosa y aminotransferasa hepática. Los aumentos de aminotransferasas son más comunes en pacientes con coinfección por HBV o HCV.

La etravirina es un sustrato, así como un inductor, de la CYP3A4, e inhibidor de la CYP2C9 y CYP2C19, y por tanto tiene potencial para numerosas interacciones medicamentosas (cuadros 49-3 y 49-4). Algunas de las interacciones son difíciles de predecir. Por ejemplo, la etravirina puede disminuir las concentraciones de itraconazol y ketoconazol, pero aumenta las concentraciones de voriconazol. La etravirina no se debe administrar con atazanavir, clopidogrel, efavirenz, elvitegravir/cobicistat, fosamprenavir, indinavir y tipranavir. Además, de ser posible la coadministración con la claritromicina, o con el arteméter/lumefantrina antimalárico se debe evitar.

NEVIRAPINA

La biodisponibilidad oral de la nevirapina es excelente (>90%) y no depende de los alimentos. El fármaco es altamente lipofílico y alcanza niveles en líquido cefalorraquídeo que son 45% de los del plasma. La vida útil en suero es de 25-30 horas. Se metaboliza ampliamente por la isoforma CYP3A a los metabolitos hidroxilados y luego se excreta, principalmente en la orina.

Una sola dosis simple de nevirapina (200 mg) es efectiva en la prevención de la transmisión del VIH de la madre al recién nacido, cuando se administra al inicio del parto y es seguida de una dosis de 2 mg/kg al neonato dentro de los 3 días posteriores al parto. Sin embargo, la nevirapina no se recomienda para su uso en el embarazo, debido a los posibles eventos adversos y baja barrera a la resistencia.

La erupción cutánea, usualmente una erupción maculopapular que preserva las palmas y las plantas, ocurre hasta en un 20% de los pacientes, por lo general en las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento. Aunque lo típico es que sea leve y autolimitada, la erupción cutánea es dosis limitante en aproximadamente 7% de los pacientes. Las mujeres parecen tener una mayor incidencia de erupción cutánea. Al iniciar la terapia, se recomienda un aumento gradual de la dosis durante 14 días para disminuir la incidencia de la erupción. Las erupciones cutáneas graves y potencialmente mortales, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, son más comunes que con otros NNRTI. La terapia con nevirapina se debe interrumpir de inmediato en pacientes con erupción cutánea severa, y en aquellos con síntomas constitucionales acompañantes; dado que la erupción puede acompañar a la hepatotoxicidad, se deben evaluar las pruebas hepáticas. La toxicidad hepática sintomática puede ocurrir en hasta 4% de los pacientes, puede ser grave y es más frecuente en aquellos con recuentos de células CD4 más altas (es decir, >250 células/mm^3 en mujeres y >400 células/mm^3 en hombres), en las mujeres, y en aquellos con coinfección por HBV o HCV. Se ha reportado hepatitis fulminante que pone en peligro la vida, por lo general dentro de las primeras 18 semanas de tratamiento. Los efectos secundarios incluyen fiebre, náuseas, dolor de cabeza y somnolencia.

La nevirapina es un inductor moderado del metabolismo de la CYP3A, lo que resulta en numerosas interacciones farmacológicas potenciales (véanse cuadros 49-3 y 49-4). Se debe evitar la administración combinada de arteméter/lumefantrina, atazanavir, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, fosamprenavir, ketoconazol y rifampicina.

RILPIVIRINA

La rilpivirina, una diarilpirimidina, se debe administrar con una comida (preferiblemente alta en grasa o >400 kcal). Su biodisponibilidad oral depende de un entorno gástrico ácido para una absorción óptima, por lo que los antiácidos y los antagonistas de los receptores H_2 deben separarse entre sí, y los inhibidores de la bomba de protones están contraindicados. El fármaco está unido a proteínas y la semivida de eliminación terminal es de 50 horas.

La rilpivirina es uno de los agentes NNRTI recomendados para el uso en el embarazo (cuadro 49-5). La rilpivirina se metaboliza principalmente por la CYP3A4, y los medicamentos que inducen o inhiben la CYP3A4 pueden afectar la eliminación de rilpivirina (véase cuadro 49-3). Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros antirretrovirales.

Los efectos adversos más comunes asociados con la terapia de rilpivirina son la erupción cutánea, depresión, dolor de cabeza, insomnio y aumento de aminotransferasas. También se ha informado un aumento del colesterol sérico y del síndrome de redistribución de la grasa. Las dosis más altas se han asociado con la prolongación del QT_c. La inhibición de la secreción de creatinina renal-tubular provoca un aumento reversible de la creatinina en el interior, pero la tasa de filtración glomerular no se ve afectada.

CUADRO 49-5 Uso de agentes antirretrovirales durante el embarazo

Agentes recomendados	Agentes alternos
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)	
Abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato, zidovudina	
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)	
Efavirenz	Rilpivirina
Inhibidores de la proteasa (PI)	
Atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir
Inhibidores de integrasa	
Raltegravir	

INHIBIDORES DE PROTEASA (PI)

Durante las últimas etapas del ciclo de crecimiento del VIH, los productos de los genes *gag* y *gag-pol* se traducen en poliproteínas, y éstas se convierten en partículas gemadas inmaduras. La proteasa del VIH es responsable de dividir estas moléculas precursoras para producir las proteínas estructurales finales del núcleo del virión maduro. Al prevenir la escisión postraduccional de la poliproteína *Gag-Pol*, los inhibidores de la proteasa (PI) evitan el procesamiento de las proteínas virales en conformaciones funcionales, lo que resulta en la producción de partículas virales inmaduras y no infecciosas (figura 49-3). A diferencia de los NRTI, los PI no necesitan activación intracelular.

Las alteraciones genotípicas específicas que confieren resistencia fenotípica son bastante comunes con estos agentes, lo que contraindica la monoterapia. Algunas de las mutaciones más comunes que confieren amplia resistencia a los PI son las sustituciones en los codones 10, 46, 54, 82, 84 y 90; el número de mutaciones puede predecir el nivel de resistencia fenotípica. La sustitución I50L que surge durante la terapia atazanavir se ha asociado con una mayor susceptibilidad a otros PI. El darunavir y el tipranavir parecen haber mejorado la virología en pacientes con VIH-1 resistente a otros PI.

Como clase, los PI se asocian con intolerancia gastrointestinal, que puede ser limitante de la dosis, y lipodistrofia, que incluye trastornos metabólicos (hiperglucemia, hiperlipidemia) y morfológicos (lipoatrofia, deposición de grasa). Se ha observado un síndrome de redistribución y acumulación de grasa corporal que produce obesidad central, agrandamiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), pérdida periférica y facial, agrandamiento de las mamas y apariencia cushingoide, menos común con el atazanavir. Los PI pueden estar asociados con anormalidades de la conducción cardiaca, incluyendo la prolongación de los intervalos PR y QT. Se debe considerar un electrocardiograma basal y evitar el uso de otros agentes que causen intervalos prolongados de PR o QT. El abacavir, lopinavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en algunos estudios, pero no en todos. La hepatitis inducida por fármacos y la hepatotoxicidad severa rara han sido reportadas a grados variables con todos los PI; la frecuencia de eventos hepáticos es mayor con tipranavir/ritonavir que con otros PI. La hiperbilirrubinemia no conjugada puede ocurrir con atazanavir o con indinavir. Se está investigando si los agentes de PI están asociados con la pérdida ósea y la osteoporosis después del uso a largo plazo. Los PI se han asociado con un aumento del sangramiento espontáneo en pacientes con hemofilia A o B; se ha informado un aumento del riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes que reciben tipranavir/ritonavir. El darunavir, amprenavir, fosamprenavir y tipranavir son sulfonamidas; se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfas.

Todos los PI antirretrovirales son ampliamente metabolizados por la CYP3A4, el ritonavir con el efecto inhibidor más pronunciado y el saquinavir con el mínimo. Algunos agentes PI, como el amprenavir y ritonavir, también son inductores de isoformas específicas de CYP. Como resultado, existe un enorme potencial de interacciones fármaco-fármaco con otros agentes antirretrovirales y otros medicamentos de uso común (cuadros 49-3 y 49-4). Se deben consultar las fuentes de expertos sobre interacciones medicamentosas, ya que con frecuencia se requieren ajustes de dosis y algunas combinaciones están contraindicadas. Es de destacar que las potentes propiedades inhibidoras de ritonavir de la CYP3A4 se usan para obtener una ventaja clínica al "aumentar" el nivel de otros agentes PI cuando se administran en combinación, actuando así como un potenciador farmacocinético en lugar de un agente antirretroviral. El refuerzo con ritonavir aumenta la exposición al fármaco, lo que prolonga la semivida del medicamento y permite la reducción de la frecuencia; además, se eleva la barrera genética a la resistencia.

ATAZANAVIR

El atazanavir es un PI azapéptido con un perfil farmacocinético que permite la dosificación una vez al día. El atazanavir requiere un medio ácido para la absorción, y presenta una solubilidad acuosa dependiente del pH; por tanto, se debe tomar con las comidas. Se recomienda la separación de la ingestión de agentes reductores de ácidos en al menos 12 horas, y están contraindicados los inhibidores concurrentes de la bomba de protones. El atazanavir puede penetrar el líquido cefalorraquídeo y seminal. La semivida plasmática es de 6-7 horas, que aumenta a aproximadamente 11 horas cuando se coadministra con ritonavir. La ruta principal de eliminación es biliar; el atazanavir no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave.

El atazanavir reforzado es uno de los agentes de PI recomendados para el uso en mujeres embarazadas (cuadro 49-5).

Los efectos adversos más comunes en pacientes que reciben atazanavir son diarrea y náuseas; también pueden presentarse vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza y neuropatía periférica. La erupción cutánea, informada en ~20% de los pacientes, es leve por lo general; sin embargo, se han reportado erupción cutánea severa y síndrome de Stevens-Johnson. Al igual que con el indinavir, la hiperbilirrubinemia indirecta con ictericia manifiesta puede ocurrir en aproximadamente 10% de los pacientes, debido a la inhibición de la enzima de glucuronidación UGT1A1. El aumento de las aminotransferasas séricas se ha observado por separado, por lo general en pacientes con coinfección por HBV o HCV subyacente. También se han reportado cálculos renales, cálculos biliares, prolongación del PR y disminución de la densidad mineral ósea. A diferencia de otros PI, el atazanavir no parece estar asociado con dislipidemia o hiperglucemia. El polvo oral contiene fenilalanina, que puede ser dañina para los pacientes con fenilcetonuria.

Como inhibidor de la CYP3A4, CYP2C9 y UGT1A1, el potencial de interacción fármaco-fármaco con atazanavir es excelente (cuadros 49-3 y 49-4). Debido a la disminución de los niveles de atazanavir, el atazanavir no se debe administrar con bosentán, elvitegravir/cobicistat, etravirina, fosamprenavir, nevirapina, inhibidores de la bomba de protones o tipranavir. El tenofovir y el efavirenz no deben ser administrados con atazanavir, a menos que se agregue ritonavir para aumentar los niveles. Además, la administración combinada de atazanavir con otros medicamentos que inhiben la UGT1A1, como el irinotecán, puede aumentar sus niveles. Los niveles de atovacuona y voriconazol pueden disminuir con la administración, y los niveles de maraviroc y ranolazina pueden aumentar.

DARUNAVIR

El darunavir debe ser coadministrado con ritonavir o cobicistat. El darunavir se debe tomar con las comidas para mejorar la biodisponibilidad. Está altamente enlazado a proteínas y es metabolizado principalmente por el hígado.

El darunavir reforzado es uno de los agentes PI recomendados para usar en el embarazo (cuadro 49-5).

Los efectos adversos incluyen diarrea, náuseas, dolor de cabeza y aumento en los niveles de amilasa y aminotransferasa hepática. Ocurre erupción cutánea en 2-7% de los pacientes, y ocasionalmente puede ser severa. Se ha reportado toxicidad en el hígado, incluida la hepatitis grave, de manera que se deben controlar las pruebas de función hepática; el riesgo puede ser mayor para las personas con HBV, HCV u otra enfermedad hepática crónica. El darunavir contiene un resto sulfonamida y puede causar una reacción de hipersensibilidad, particularmente en pacientes con alergia a las sulfas.

El darunavir tanto es inhibido como metabolizado por el sistema enzimático CYP3, lo que le confiere muchas interacciones farmacológicas (cuadros 49-3 y 49-4). Además, el ritonavir coadministrado es un potente inhibidor de las CYP3A y CYP2D6, y un inhibidor de otros sistemas de enzimas hepáticas. La coadministración con el vitegravir/cobicistat o simeprevir está contraindicada, debido a interacciones bidireccionales fármaco-fármaco. Los niveles de ciclofosfamida, digoxina y simeprevir pueden incrementarse cuando se administran con darunavir, y los niveles de paroxetina y sertralina pueden disminuir.

FOSAMPRENAVIR

El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir, hidrolizado rápidamente por enzimas en el epitelio intestinal. Debido a su significativa menor carga diaria de píldoras, las tabletas de fosamprenavir reemplazaron a las cápsulas de amprenavir para adultos. El fosamprenavir se administra a menudo en combinación con dosis bajas de ritonavir.

Tras la hidrólisis del fosamprenavir, el amprenavir se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, y su profármaco se puede tomar con o sin alimentos. Sin embargo, las comidas con alto contenido de grasas disminuyen la absorción, y por tanto se deben evitar. La semivida plasmática es relativamente larga (7-11 horas). El amprenavir se metaboliza en el hígado y se debe usar con precaución en el contexto de insuficiencia hepática.

Los efectos adversos más comunes de fosamprenavir son dolor de cabeza, náuseas, diarrea, parestesias periorales y depresión. El fosamprenavir contiene un residuo sulfa, y puede causar erupción cutánea en hasta 19% de los pacientes, a veces suficientemente grave como para justificar la interrupción del medicamento.

El amprenavir es tanto un inductor como un inhibidor de la CYP3A4 (cuadros 49-3 y 49-4). La administración combinada de elvitegravir/cobicistat, etravirina, lopinavir/ritonavir, nevirapina, posaconazol y ranolazina está contraindicada. La suspensión oral, que contiene propilenglicol, está contraindicada en niños pequeños, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal o hepática, y aquellos que usan metronidazol o disulfiram. Además, las soluciones orales de amprenavir y ritonavir no se deben coadministrar, porque el propilenglicol en una, y el etanol en la otra, pueden competir por la misma vía metabólica, lo que lleva a la acumulación de cualquiera de ellos. Como la solución oral contiene vitamina E en varias veces la dosis diaria recomendada, se debe evitar la vitamina E complementaria.

INDINAVIR

El indinavir requiere de un ambiente ácido para una solubilidad óptima y, por tanto, se debe consumir con el estómago vacío para una absorción máxima (60-65%), o con una comida pequeña baja en grasa y baja en proteínas. La semivida en suero es de 1.5-2 horas, la unión a proteínas es ~60%, y el fármaco tiene un alto nivel de penetración en líquido cefalorraquídeo (hasta 76% de los niveles séricos). La excreción es principalmente fecal. En un escenario de insuficiencia hepática, un aumento en el AUC en 60% y en la semivida a 2.8 horas requiere una reducción de la dosis.

Los efectos adversos más comunes del indinavir son hiperbilirrubinemia no conjugada y nefrolitiasis, a causa de la cristalización urinaria del fármaco. La nefrolitiasis puede ocurrir un día después de iniciar la terapia, con una incidencia estimada de alrededor de 10%. También se han reportado insuficiencia renal aguda y fibrosis intersticial. El consumo de no menos de 48 onzas de agua al día es importante para mantener una hidratación adecuada, y se deben controlar los niveles séricos de creatinina. También se han reportado náuseas, diarrea, síndrome de sicca, dolor de cabeza, visión borrosa y elevaciones de los niveles de aminotransferasa sérica. La resistencia a la insulina puede ser más común con indinavir que con los otros PI, y ocurre en 3-5% de los pacientes. En algunos estudios, pero no en otros, indinavir se ha asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio. También ha habido casos raros de anemia hemolítica aguda.

Dado que el indinavir es un inhibidor de la CYP3A4, se pueden producir numerosas interacciones complejas medicamentosas (cuadros 49-3 y 49-4). El refuerzo con ritonavir permite una dosificación dos veces al día en lugar de tres veces, y elimina la restricción alimentaria asociada con el uso del indinavir. Sin embargo, existe la posibilidad de un aumento en la nefrolitiasis con esta combinación, en comparación con el indinavir solo; por tanto, se recomienda una alta ingesta de líquidos (1.5-2 L/d). El indinavir no se debe administrar conjuntamente con astemizol, cerivastatina, efavirenz, ergotamina, etravirina, lovastatina, pimozida, rifampicina, simvastatina, terfenadina o triazolam. Los niveles de amlodipino, levodopa y trazodona pueden aumentar con la administración combinada de indinavir.

LOPINAVIR

El lopinavir sólo está disponible en combinación con ritonavir a dosis bajas como un "refuerzo" farmacológico, a través de la inhibición de su metabolismo mediado por la CYP3A, lo que resulta en una mayor exposición y una disminución de la carga de píldoras.

El lopinavir está muy unido a proteínas (98-99%) y su semivida es de 5-6 horas. Se metaboliza extensamente por la CYP3A, que es

inhibida por el ritonavir. El lopinavir/ritonavir es uno de los agentes antirretrovirales recomendados para el uso en mujeres embarazadas (cuadro 49-5).

Los efectos adversos más comunes del lopinavir son diarrea, náuseas, vómitos, aumento de los lípidos séricos, y aumento de las aminotransferasas en el suero (más común en pacientes coinfectados por HBV o HCV). La prolongación del intervalo PR y/o QT puede ocurrir. En algunos estudios, pero no en otros, el lopinavir/ritonavir se ha asociado con un mayor riesgo del infarto de miocardio. La pancreatitis raramente ha sido reportada. Es más común que el lopinavir potenciado con ritonavir se pueda asociar con eventos adversos gastrointestinales que otros PI.

Las posibles interacciones fármaco-fármaco son extensas (cuadros 49-3 y 49-4). Los niveles de lamotrigina y metadona se pueden reducir con la coadministración, y los niveles de bosentán pueden aumentar. El uso combinado de darunavir, elvitegravir/cobicistat, fosamprenavir y tipranavir está contraindicado. Dado que la solución oral de lopinavir/ritonavir contiene alcohol, el uso simultáneo de disulfiram y metronidazol está contraindicado. La solución oral también contiene propilenglicol, lo que se opone a la coadministración de otros medicamentos que contienen propilenglicol.

NELFINAVIR

El nelfinavir tiene una alta absorción después de comer (70-80%), se metaboliza por la CYP3A y se excreta principalmente en las heces. La semivida plasmática en humanos es de 3.5 a 5 horas, y el fármaco tiene más de 98% de unión a proteínas.

Los efectos adversos más comunes asociados con el nelfinavir (10-30%) son diarrea y flatulencia. La diarrea responde a medicamentos antidiarreicos, pero puede limitar la dosis. El nelfinavir es un inhibidor del sistema CYP3A, y se pueden producir interacciones farmacológicas múltiples (cuadros 49-3 y 49-4). Se recomienda una dosis aumentada de nelfinavir cuando se coadministra con rifabutina (con una dosis disminuida de rifabutina), mientras que se sugiere una disminución de la dosis en saquinavir con el nelfinavir agregado. No coadministrar con astemizol, cerivastatina, cisaprida, ergotamina, lovastatina, omeprazol, pimozida, quinidina, rifampicina, simvastatina o terfenadina. El polvo oral contiene fenilalanina, que puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria.

RITONAVIR

El ritonavir tiene una alta biodisponibilidad (~75%) que aumenta con la comida. Tiene un 98% de proteínas y una semivida en suero de 3-5 horas. El metabolismo a un metabolito activo ocurre a través de las isoformas CYP3A y CYP2D6; la excreción es principalmente en las heces. El ritonavir, como un "refuerzo" farmacológico, es uno de los agentes antirretrovirales recomendados para el uso en mujeres embarazadas (cuadro 49-5).

Los efectos adversos de la dosis completa de ritonavir incluyen astenia, trastornos gastrointestinales y hepatitis; éstos se reducen en gran medida con las dosis más bajas utilizadas como refuerzo. La escalada de la dosis durante 1-2 semanas disminuye estos efectos secundarios. Otros efectos adversos potenciales incluyen el sabor alterado, parestesias (circumoral o periférica), niveles elvados de lípidos y aminotransferasas, dolor de cabeza, aumento de la creatina cinasa en el suero y pancreatitis. La inhibición de la secreción tubular renal de creatinina causa un aumento reversible en la creatinina sérica, pero la tasa de filtración glomerular no se ve afectada.

El ritonavir es un potente inhibidor de la CYP3A4, lo que resulta en muchas interacciones potenciales de medicamentos (cuadros 49-3 y 49-4). Sin embargo, esta característica se ha utilizado con gran ventaja cuando se administra ritonavir en dosis bajas (100-200 mg dos veces al día) en combinación con cualquiera de los otros agentes PI, para permitir una dosificación más baja o menos frecuente (o ambas) con mayor tolerabilidad, así como un potencial de mayor eficacia contra virus resistentes. Los niveles terapéuticos de digoxina y teofilina se deben controlar cuando se administran con ritonavir. El uso combinado de saquinavir y ritonavir está contraindicado, debido a un mayor riesgo de prolongación del QT (con arritmia de torsades de pointes) y prolongación del PR. El simeprevir combinado también está contraindicado.

SAQUINAVIR

En su formulación original como una cápsula de gel duro, el saquinavir oral era poco biodisponible (~4% después de la comida). Sin embargo, la reformulación de saquinavir para la administración una vez al día, en combinación con dosis bajas de ritonavir, mejora la eficacia antiviral y disminuye los efectos adversos gastrointestinales. Ya no está disponible una formulación anterior con cápsulas de gelatina blanda de saquinavir.

Para mejorar la absorción, el saquinavir se debe tomar dentro de las 2 horas posteriores a una comida grasosa. El saquinavir tiene un 97% de unión a proteínas, y la vida útil del suero es de aproximadamente 2 horas. El saquinavir tiene un gran volumen de distribución, pero la penetración en el líquido cefalorraquídeo es insignificante. La excreción es principalmente en las heces. Puede causar malestar gastrointestinal (náuseas, diarrea, malestar abdominal, dispepsia). Cuando se administra en combinación con dosis bajas de ritonavir, parece haber menos dislipidemia o toxicidad gastrointestinal que con algunos de los otros regímenes potenciados de PI. Dado que raras veces se ha reportado la prolongación del intervalo QT y *torsade des pointes*, el saquinavir no se debe usar en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, bloqueo AV, hipopotasemia refractaria o hipomagnesemia, o en combinación con fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de saquinavir y prolongan el intervalo QT. El uso combinado de saquinavir y ritonavir puede conllevar un mayor riesgo de prolongación del QT o PR.

El saquinavir está sujeto a un extenso metabolismo de primer paso por la CYP3A4, y funciona como un inhibidor de CYP3A4 y también como sustrato; por tanto, hay muchas interacciones potenciales entre medicamentos (cuadros 49-3 y 49-4). El aumento de los niveles de saquinavir cuando se administra conjuntamente con omeprazol requiere una monitorización estrecha de la toxicidad. Los niveles de digoxina se deben monitorear. Si se coadministra saquinavir con delavirdina o rifampicina se deben monitorear las pruebas hepáticas. El darunavir o tipranavir combinado está contraindicado.

TIPRANAVIR

El tipranavir es un nuevo PI indicado para el uso en pacientes con experiencia en el tratamiento, y que albergan cepas resistentes a otros agentes PI. Se usa en combinación con el ritonavir para lograr niveles séricos efectivos.

La biodisponibilidad es baja, pero aumenta cuando se toma con una comida rica en grasas. El medicamento es metabolizado por el sistema microsomal hepático, y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática. El tipranavir contiene un resto de sulfo-

namida, por lo que no se debe administrar a pacientes con alergia conocida a las sulfas.

Los efectos adversos más comunes del tipranavir son diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Se produce una erupción urticarial o maculopapular en 10-14%, y puede ser más común con el etinilestradiol administrado en conjunto por vía intravenosa. Se ha observado toxicidad hepática, incluida la descompensación hepática que pone en peligro la vida, y puede ser más frecuente que con otros PI, especialmente en pacientes con infección crónica por HBV o HCV. Debido a un mayor riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes que reciben tipranavir/ritonavir, el medicamento se debe evitar en pacientes con traumatismo craneoencefálico o diátesis hemorrágica. Otros efectos adversos potenciales incluyen la depresión, aumento de la amilasa sérica, aumento de los lípidos séricos y disminución del recuento de leucocitos.

El tipranavir tanto inhibe como induce el sistema CYP3A4. Cuando se usa en combinación con el ritonavir, su efecto neto es la inhibición. El tipranavir también induce el transportador de glucoproteína P, y esto puede alterar la disposición de muchos otros fármacos (cuadros 49-3 y 49-4). Se debe evitar su uso con atazanavir, elvitegravir/cobicistat, etravirina, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir y saquinavir. La vitamina E suplementaria está contraindicada en pacientes que reciben la solución oral.

INHIBIDORES DE FUSIÓN

El proceso de entrada del VIH-1 en las células huésped es complejo; cada paso representa un objetivo potencial para la inhibición. La unión viral a la célula del huésped implica la unión del complejo glucoproteico de la envoltura viral gp160 (que consta de gp120 y gp41), a su receptor celular CD4. Esta unión induce cambios conformacionales en la gp120 que facilita el acceso a los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4. La unión al receptor de quimiocinas induce cambios conformacionales adicionales en la gp120, lo que permite la exposición a la gp41 y conduce a la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula huésped, y la posterior entrada del núcleo viral en el citoplasma celular.

ENFUVIRTIDA

La enfuvirtida es un inhibidor sintético de la fusión del péptido de 36 aminoácidos que bloquea la entrada del VIH en la célula (figura 49-3). La enfuvirtida se une a la subunidad gp41 de la glucoproteína de la envoltura viral, evitando los cambios conformacionales necesarios para la fusión de las membranas virales y celulares.

La enfuvirtida, que se debe administrar por inyección subcutánea, es el único agente antirretroviral que se administra por vía parenteral. El metabolismo parece ser por hidrólisis proteolítica, sin participación del sistema CYP450. La semivida de eliminación es de 3.8 horas.

La resistencia a la enfuvirtida puede ser el resultado de mutaciones en la gp41; la frecuencia e importancia de este fenómeno se está investigando. Sin embargo, la enfuvirtida carece de resistencia cruzada con otras clases de medicamentos antirretrovirales aprobados en la actualidad.

Los efectos adversos más comunes son las reacciones locales en el lugar de la inyección, que consisten en nódulos eritematosos dolorosos. Aunque son frecuentes, éstos son usualmente de severidad leve a moderada, y raramente conducen a la interrupción de la terapia. Otros posibles efectos secundarios incluyen insomnio, dolor de cabeza, mareos y náuseas. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir rara vez, son de diversa gravedad y pueden reaparecer al volver a intentar la terapia. La eosinofilia es la anomalía primaria de laboratorio observada con la administración de enfuvirtida. En los estudios de fase 3, en los pacientes que recibieron enfuvirtida se observó neumonía bacteriana con mayor frecuencia que en aquellos que no la recibieron. No se han identificado interacciones farmacológicas que requieran la alteración de la dosis de antirretrovirales afines u otros fármacos.

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

MARAVIROC

El maraviroc está aprobado para su uso en combinación con otros agentes antirretrovirales, en pacientes adultos infectados únicamente con el VIH-CCR5-triciclo-1. El maraviroc se une de forma específica y selectiva a la proteína del huésped CCR5, uno de los dos receptores de quimiocinas necesarios para la transmisión del VIH a las células CD4+. Dado que el maraviroc es activo contra el VIH que utiliza el correceptor CCR5 exclusivamente, y no contra las cepas del VIH con tropismo CXCR4 dual o mixto, el correceptor se debe determinar mediante pruebas específicas antes de comenzar el maraviroc. Es probable que una proporción sustancial de pacientes, particularmente aquellos con infección avanzada por VIH, tengan un virus que no sea exclusivamente CCR5-trópico.

La absorción del maraviroc es rápida pero variable, con un tiempo hasta la absorción máxima de por lo general 1-4 horas tras la ingestión del medicamento. La mayor parte del medicamento (≥75%) se excreta en las heces, mientras que aproximadamente 20% se excreta en la orina. La dosis recomendada de maraviroc varía de acuerdo con la función renal y el uso combinado de inductores o inhibidores de la CYP3A (cuadro 49-3). El maraviroc está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal, y se recomienda precaución cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia hepática preexistente, y en aquellos coinfectados con HBV o HCV. El maraviroc tiene una excelente penetración en el fluido cervicovaginal, con niveles casi cuatro veces superiores a las concentraciones correspondientes en el plasma sanguíneo.

La resistencia al maraviroc se asocia con una o más mutaciones en el bucle V3 de la gp120. Sin embargo, la aparición del virus CXCR4 (ya sea no detectado previamente o desarrollado recientemente) parece ser una causa más común de falla virológica que el desarrollo de mutaciones de resistencia. No parece haber resistencia cruzada con medicamentos de ninguna otra clase, incluyendo el inhibidor de fusión enfuvirtida.

El maraviroc es un sustrato para la CYP3A4 y, por tanto, requiere un ajuste en presencia de medicamentos que interactúan con estas enzimas (cuadros 49-3 y 49-4). También es un sustrato para la glucoproteína P, que limita las concentraciones intracelulares del fármaco. La dosis de maraviroc se debe reducir si se coadministra con inhibidores fuertes de la CYP3A (p. ej., delavirdina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, o cualquier inhibidor de la proteasa que no sea tipranavir) y se debe aumentar si se administra de conjunto con inductores de la CYP3A (p. ej., efavirenz, etravirina, carbamazepina, fenitoína o la hierba de San Juan). El uso combinado con rifampicina está contraindicado.

Los posibles efectos adversos del maraviroc incluyen infección del tracto respiratorio superior, tos, pirexia, erupción cutánea, mareos, dolor en los músculos y las articulaciones, diarrea, trastornos del sueño y elevación de las aminotransferasas séricas. Se ha informado hepatotoxicidad, que puede ser precedida por una reacción

alérgica sistémica (es decir, exantema pruriginoso, eosinofilia o IgE elevada); la descontinuación del maraviroc debe ser inmediata si ocurre esta constelación. Se ha observado isquemia e infarto de miocardio en pacientes que reciben maraviroc, por lo que se recomienda precaución en pacientes con aumento de riesgo cardiovascular. Existe un mayor riesgo de hipotensión postural en pacientes con insuficiencia renal grave.

Ha existido la preocupación de que el bloqueo del receptor CCR5 de quimiocina —una proteína humana— pueda dar como resultado una disminución de la vigilancia inmunitaria, con un aumento posterior del riesgo de malignidad o infección. Hasta la fecha, sin embargo, no ha habido evidencia de un mayor riesgo de malignidad o infección en pacientes que reciben maraviroc.

INHIBIDORES DE TRANSFERENCIA DE LA HEBRA INTEGRASA (INSTI)

Esta clase de agentes se enlaza a la integrasa, una enzima viral esencial para la replicación tanto del VIH-1 como del VIH-2. Al hacerlo, inhibe la transferencia de cadena, el tercer y último paso de la integración del provirus, lo que interfiere con la integración del DNA de VIH inversamente transcripto en los cromosomas de las células hospedadoras (figura 49-3). Como consecuencia, estos agentes tienden a ser bien tolerados, y los efectos gastrointestinales y de cefalea son los eventos adversos más frecuentes. Su uso en regímenes antirretrovirales combinados o con cobicistat (es decir, elvitegravir) significa que también se deben considerar eventos adversos adicionales y/o interacciones medicamentosas. Los datos disponibles sugieren que los efectos sobre el metabolismo de los lípidos son favorables en comparación con el efavirenz y los PI. Los eventos severos raros incluyen reacciones de hipersensibilidad sistémica y rabdomiólisis.

DOLUTEGRAVIR

La frecuencia de dosificación del dolutegravir depende de la presencia o ausencia de mutaciones de resistencia, asociadas con el inhibidor de la integrasa y el uso combinado de efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir o rifampicina. El dolutegravir se debe tomar 2 horas antes, o 6 horas después, de los antiácidos o laxantes que contienen cationes, sucralfato, suplementos orales de hierro, suplementos orales de calcio o medicamentos amortiguados. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de las 2-3 horas de la ingestión. El dolutegravir está altamente unido a proteínas (99%). La semivida terminal es ~14 horas. Los niveles séricos se pueden reducir en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los efectos adversos del dolutegravir son poco frecuentes, pero pueden incluir insomnio, dolor de cabeza, aumento de los niveles de aminotransferasa sérica y, en raras ocasiones, erupción cutánea. Se reportó una reacción de hipersensibilidad que incluye erupción y síntomas sistémicos; el medicamento se debe suspender de inmediato si esto ocurre, y no reiniciarse. El dolutegravir aumenta la creatinina sérica al inhibir la secreción tubular de creatinina, pero no tiene efecto sobre la velocidad real de filtración glomerular.

El dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la UGT1A1 con alguna contribución de la CYP3A. Por tanto, pueden ocurrir interacciones con múltiples fármacos (cuadros 49-3 y 49-4). Los niveles de dolutegravir pueden disminuir cuando se los combina con efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina o rifapentina, y en algunos casos se requiere aumentar las dosis de dolutegravir, o del potenciador, o de ambos. La coadministración con los inductores metabólicos oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y hierba de San Juan se debe evitar. El dolutegravir inhibe el transportador catiónico orgánico OCT2, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de fármacos eliminados a través del OCT2, como la dofetilida y la metformina. Por este motivo, la coadministración con dofetilida está contraindicada, y se recomienda una monitorización estrecha, con un posible ajuste de la dosis para su coadministración con metformina.

ELVITEGRAVIR

El elvitegravir se debe tomar con alimentos, y 2 horas antes o 6 horas después de los antiácidos o laxantes que contienen cationes, sucralfato, suplementos orales de hierro, suplementos orales de calcio o medicamentos con buffer. Los niveles máximos ocurren dentro de las 4 horas de la ingestión; elvitegravir está unido a proteínas en muy gran medida (>98%).

El elvitegravir requiere un refuerzo con un medicamento adicional como el cobicistat (un potenciador farmacocinético que inhibe la CYP3A4 y ciertas proteínas de transporte intestinal) o el ritonavir. El cobicistat inhibe la secreción tubular renal de creatinina; por tanto, las combinaciones de dosis fijas se deben ajustar para la función renal.

Al parecer hay pocos efectos adversos asociados con el elvitegravir en sí, pero pueden incluir diarrea, erupción cutánea y aumento de las aminotransferasas hepáticas.

El elvitegravir se metaboliza principalmente por las enzimas CYP3A, de manera que los medicamentos que inducen o inhiben la acción de la CYP3A pueden afectar los niveles séricos del elvitegravir (cuadros 49-3 y 49-4). Además, el cobicistat y el ritonavir inhiben fuertemente la CYP3A. Los niveles de elvitegravir pueden ser reducidos por el efavirenz o la nevirapina, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan coincidente. El uso combinado de medicamentos antifúngicos azoicos está contraindicado debido a un aumento potencial en los niveles de elvitegravir; los niveles de rifabutina también pueden aumentar con el elvitegravir combinado. El elvitegravir también induce la CYP2D9, y puede reducir las concentraciones de sustratos de esta enzima. En la combinación de dosis fija, la administración paralela de alfuzosina o atazanavir, cisaprida, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, metilprednisolona, midazolam, nevirapina, pimozida, prednisolona, rifampicina y rifabutina está contraindicada.

RALTEGRAVIR

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del análogo de la pirimidinona raltegravir, pero no parece depender de los alimentos. La semivida terminal es ~9 horas. El fármaco no interactúa con el sistema del citocromo P450, pero se metaboliza por glucuronidación, particularmente por la UGT1A1. Por tanto, el uso combinado de inductores o inhibidores de la UGT1A1, como la rifampicina y la rifapentina, puede hacer innecesario el ajuste de la dosis de raltegravir. Las tabletas masticables contienen fenilalanina, que puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria.

El raltegravir es uno de los agentes antirretrovirales recomendados para usar en el embarazo (cuadro 49-5).

Los efectos adversos de raltegravir son poco comunes, pero incluyen náuseas, dolor de cabeza, fatiga, dolores musculares y aumento de los niveles séricos de amilasa y aminotransferasa. Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y

fatales, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de hipersensibilidad y necrólisis epidérmica tóxica.

AGENTES ANTIHEPATITIS

Las ventajas de la terapia de **nucleósidos/nucleótidos análogos** (**NA**, *nucleoside/nucleotide analogs*) de la hepatitis frente a los interferones (IFN, *interferons*) incluyen menos efectos adversos y administración oral de una píldora al día. Las principales ventajas del IFN sobre las NA son la ausencia de resistencia y el logro de mayores fracciones de reducción de la aglutinina viral. Sin embargo, las desventajas del IFN son que menos de 50% de las personas tratadas responderán positivamente, su alto costo, la administración por inyección y efectos adversos comunes que impiden su uso en muchas personas, particularmente en entornos de recursos limitados. También existe un número de contraindicaciones absolutas y relativas para el IFN, que incluyen la presencia de cirrosis descompensada e hiperesplenismo, enfermedad tiroidea, enfermedades autoinmunes, enfermedad coronaria severa, enfermedad del trasplante renal, embarazo, convulsiones y enfermedad psiquiátrica, uso combinado de ciertos medicamentos, retinopatía, trombocitopenia y leucopenia. El IFN tampoco se puede usar en bebés menores de 1 año, ni en mujeres embarazadas.

INTERFERÓN ALFA

Los interferones son citocinas del huésped que ejercen acciones antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas complejas (véase el capítulo 55). El interferón alfa parece funcionar por inducción de señales intracelulares tras unirse a receptores específicos de la membrana celular, lo que resulta en la inhibición de la penetración viral, traducción, transcripción, procesamiento de proteínas, maduración y liberación, así como una mayor expresión en el huésped de antígenos complejos de mayor histocompatibilidad, actividad fagocítica realzada de macrófagos, y aumento de la proliferación y la supervivencia de las células T citotóxicas.

El interferón alfa-2b tiene licencia para el tratamiento de la infección crónica por HBV; el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b y el interferón alfacon-1 están autorizados para el tratamiento de la infección crónica por HCV (cuadro 49-6). El interferón alfa-2a y el interferón alfa-2b se pueden administrar por vía subcutánea o intramuscular, la semivida es de 2-5 horas, dependiendo de la vía de administración. Los interferones alfa se filtran en el glomérulo y sufren una degradación proteolítica insuficiente durante la reabsorción tubular, de manera que la detección en la circulación sistémica es insignificante. El metabolismo hepático y la posterior excreción biliar se consideran vías mínimas.

La pegilación (unión del polietilenglicol a una proteína) reduce la tasa de absorción después de la inyección subcutánea, reduce el aclaramiento renal y celular, y disminuye la inmunogenicidad de la proteína, lo que resulta en una semivida más prolongada y concentraciones plasmáticas más estables. La eliminación renal del interferón alfa-2a vinculado, e interferón alfa-2b vinculado, responde por 30% del aclaramiento aproximadamente; la dosis se debe ajustar en caso de insuficiencia suprarrenal debido a la disminución del aclaramiento. El resto de polietilenglicol es un polímero no tóxico que se excreta con rapidez en la orina.

El interferón alfa-2a pegilado tiene licencia para tratar la infección crónica por HBV y HCV; el interferón vinculado alfa-2b tiene licencia para tratar la infección crónica por HCV. Sin embargo, la disponibilidad de nuevos agentes antivirales altamente eficaces para la infección por HCV ha disminuido en gran medida el uso de los interferones para esta indicación.

Los efectos adversos del interferón alfa incluyen un síndrome similar a la gripe (es decir, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, mialgias y malestar) que ocurre dentro de las 6 horas después de la administración en más de 30% de los pacientes, y que tiende a resolverse con la administración continuada. Las elevaciones de la

CUADRO 49-6 Fármacos utilizados para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis B

Agente	Dosis recomendada para adultos	Posibles efectos adversos
Nucleósidos/nucleótidos análogos		
Entecavir[1]	500 o 1 000 mg una vez al día por vía oral	Dolor de cabeza, fatiga, dolor abdominal superior; acidosis láctica
Tenofovir alafenamida fumarato	25 mg una vez al día por vía oral	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, mareos, fatiga, nefropatía, acidosis láctica
Tenofovir disoproxil[1]	300 mg una vez al día por vía oral	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, mareos, fatiga, nefropatía, acidosis láctica
Adefovir dipivoxil[1]	10 mg una vez al día por vía oral	Disfunción renal, acidosis láctica
Lamivudina[1]	100 mg una vez al día por vía oral	Dolor de cabeza, náuseas, diarrea, mareos, mialgia y malestar general, acidosis láctica
Telbivudina[1]	600 mg una vez al día por vía oral	Fatiga, dolor de cabeza, tos, náuseas, diarrea, miopatía, neuropatía periférica, acidosis láctica
Interferón alfa-2b	5 millones de UI/d o 10 millones de UI tres veces a la semana, por vía subcutánea o intramuscular	Síntomas similares a la gripe, fatiga, alteraciones del estado de ánimo, citopenias, trastornos autoinmunes
Interferón alfa-2a pegilado[1]	180 mcg una vez por semana por vía subcutánea	Síntomas similares a la gripe, fatiga, alteraciones del estado de ánimo, citopenias, trastornos autoinmunes

[1] La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal.

UI: unidades internacionales (IU: *international units*).

CUADRO 49-7 Regímenes de combinación antivirales de acción directa para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C en pacientes adultos sin cirrosis[1]

Régimen	Clase de agente(s)	Genotipo(s) HCV
Velpatasvir 100 mg/sofosbuvir 400 mg, una vez al día × 12 semanas	Inhibidor de la NS5A/inhibidor de la polimerasa NS5B	1, 2, 3, 4, 5, 6
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg, una vez al día × 12 semanas[2]	Inhibidor de la NS5A/NS3/4A inhibidor de proteasa	1a, 1b, 4
Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg, una vez al día × 12 semanas	Inhibidor de la NS5A/inhibidor de la polimerasa NS5B	1a, 1b, 4, 5, 6
Paritaprevir 150/ritonavir 100/ombitasvir 25, una vez al día, más dasabuvir 250 mg dos veces al día, más ribavirina basada en el peso × 12 semanas	Inhibidor de la proteasa NS3/4A/inhibidor de la NS5A, más inhibidor de la polimerasa NS5B, más análogo de la guanina	1a, 1b
Paritaprevir 150/ritonavir 100/ombitasvir 25 una vez al día, más ribavirina basada en peso × 12 semanas	Inhibidor de la proteasa NS3/4A/inhibidor de la NS5A más análogo de la guanosina	4
Simeprevir 150 mg más sofosbuvir 400 mg una vez al día × 12 semanas	Inhibidor de la proteasa NS3/4A más inhibidor de polimerasa NS5B	1a, 1b
Daclatasvir 60 mg[3] más sofosbuvir 400 mg una vez al día × 12 semanas	Inhibidor de la NS5A más inhibidor de la polimerasa NS5B	1a, 1b, 2, 3
Sofosbuvir 400 mg una vez al día, más ribavirina basada en peso × 12 semanas	Inhibidor de la polimerasa NS5B, más análogo de guanosina	2, 3

[1] Los regímenes pueden diferir en presencia de cirrosis.

[2] Como régimen alternativo, se puede administrar elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg una vez al día, en combinación con ribavirina basada en peso, durante 16 semanas.

[3] Es posible que se requiera un ajuste de la dosis si se coadministra con un sustrato CYP3A.

enzima transitoria hepática pueden ocurrir en las primeras 8-12 semanas de tratamiento, y parecen ser más comunes en los pacientes que responden a la terapia. Los efectos adversos potenciales durante la terapia crónica incluyen neurotoxicidad (trastornos del estado de ánimo, depresión, somnolencia, confusión, convulsiones), mielosupresión, fatiga profunda, pérdida de peso, erupción cutánea, tos, mialgia, alopecia, tinnitus, pérdida auditiva reversible, retinopatía, neumonitis y posiblemente cardiotoxicidad. Se puede producir la inducción de autoanticuerpos, lo que provoca una exacerbación o desenmascaramiento de enfermedades autoinmunes (particularmente la tiroiditis).

Las contraindicaciones para el tratamiento con interferón alfa incluyen descompensación hepática, enfermedad autoinmune y antecedentes de arritmia cardiaca. Se recomienda precaución en caso de enfermedad psiquiátrica, epilepsia, enfermedad tiroidea, enfermedad cardiaca isquémica, insuficiencia renal grave y citopenia. Los interferones alfa son abortivos en primates, y no deben administrarse durante el embarazo. Las interacciones potenciales entre medicamentos incluyen un aumento en los niveles de teofilina y metadona. No se recomienda la administración combinada con didanosina debido a un riesgo de falla hepática, y la administración combinada con zidovudina puede exacerbar las citopenias.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B

No hay ningún tratamiento específico disponible para el tratamiento de la infección aguda de hepatitis B, que con mucha frecuencia se resuelve espontáneamente.

Los objetivos del tratamiento crónico del HBV son la supresión del DNA HBV a niveles indetectables, la seroconversión de HBeAg (o más raramente, HBsAg) de positivo a negativo, y la reducción de los niveles elevados de aminotransferasa. Estos criterios de valoración se correlacionan con una mejoría en la enfermedad necroinflamatoria, una disminución del riesgo de carcinoma hepatocelular y cirrosis, y una menor necesidad de trasplante hepático. Todas las terapias actualmente autorizadas alcanzan estos objetivos. En contraste con el tratamiento de la infección por HCV, la cura es rara (véase a continuación). Además, debido a que las terapias actuales aumentan la replicación del HBV sin erradicar el virus, las respuestas iniciales pueden no ser duraderas. El DNA viral circular cerrado en forma covalente (ccc, *covalently closed circular*) existe indefinidamente en forma estable dentro de la célula, sirviendo como un reservorio para el HBV a lo largo de la vida de la célula, y resultando en la capacidad de reactivación. La recaída es más común en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis D.

A partir de 2017 se aprobaron ocho fármacos para el tratamiento de la infección crónica por HBV en Estados Unidos: cinco nucleósidos/nucleótidos análogos orales (lamivudina, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, entecavir, telbivudina) y dos fármacos de interferón inyectables (interferón alfa-2b e interferón alfa-2a pegilado) (cuadro 49-6). El uso del interferón estándar ha sido suplantado por el peginterferón de acción prolongada, que permite una dosificación semanal en vez de la diaria o tres veces por semana. Las ventajas del interferón son su duración de tratamiento finita, la ausencia de selección de variantes resistentes, y una respuesta más duradera. Sin embargo, los efectos adversos del interferón son más frecuentes, y pueden ser graves. Además, el interferón no se puede usar en pacientes con enfermedad descompensada. En general, las terapias de nucleósidos/nucleótidos análogos tienen una mejor tolerabilidad, producen una tasa de respuesta más alta que los interferones, y ahora se consideran la primera línea de terapia. Las terapias de combinación pueden reducir el desarrollo de resistencias. La duración óptima de la terapia sigue siendo desconocida.

Varios agentes anti-HBV también tienen actividad anti-VIH, que incluyen el tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, lamivudina y andefovir dipivoxil. La emtricitabina, un NRTI usado en la infección por VIH, ha resultado en una excelente mejora bioquímica, virológica e histológica en pacientes con infección crónica por HBV, aunque no está aprobado para esta indicación. Aunque los agentes con doble actividad de HBV y VIH son particularmente útiles como parte de un régimen de primera línea en pacientes coinfectados, es importante tener en cuenta que se puede producir una exacerbación aguda de la hepatitis al interrumpir o retirar estos agentes; esto puede ser grave o incluso fatal.

ADEFOVIR DIPIVOXIL

Aunque inicialmente se desarrolló para el tratamiento de la infección por VIH sin éxito, a dosis menores y menos tóxicas el adefovir dipivoxil obtuvo la aprobación para el tratamiento de la infección por HBV. El adefovir dipivoxil es el profármaco diéster del adefovir, un análogo del nucleótido acíclico fosfonado de la adenina. Es fosforilado por las cinasas celulares al metabolito activo de difosfato y luego inhibe competitivamente la polimerasa del DNA del VHB y causa la terminación de la cadena después de su incorporación en el DNA viral. El adefovir es activo *in vitro* frente a una amplia gama de virus de DNA y RNA, incluidos el HBV, el VIH y los herpesvirus.

La biodisponibilidad oral del adefovir dipivoxil es de ~59%, y no se ve afectada por las comidas; se hidroliza rápida y completamente al compuesto original mediante esterasas intestinales y sanguíneas. La unión a proteínas es baja (<5%). La semivida intracelular del difosfato se prolonga, variando de 5 a 18 horas en diversas células; esto hace que sea factible la dosificación diaria. El adefovir se excreta por filtración glomerular y secreción tubular activa, y requiere ajuste de dosis para la disfunción renal; sin embargo, se puede administrar a pacientes con enfermedad hepática descompensada.

De los agentes orales, el adefovir puede ser más lento para suprimir los niveles de DNA del HVB y el menos propenso a inducir la seroconversión del HBeAg. La aparición de resistencia es de hasta 29% después de 5 años de uso. Sin embargo, no hay resistencia cruzada entre el adefovir y la lamivudina, o el entecavir.

El adefovir es bien tolerado en las dosis usadas para tratar la infección por HBV. Se ha informado un aumento reversible en la creatinina sérica en 3-9% de los pacientes tras 4-5 años de tratamiento. Otros posibles efectos adversos son dolor de cabeza, diarrea, astenia y dolor abdominal. Al igual que con otros agentes de NRTI, la acidosis láctica y la esteatosis hepática son un riesgo debido a la disfunción mitocondrial. El ácido piválico, un subproducto del metabolismo del adefovir, puede esterificar la carnitina libre y dar como resultado una disminución de los niveles de carnitina. Sin embargo, no es necesario administrar suplementos de carnitina con las bajas dosis utilizadas para tratar a los pacientes con HBV (10 mg/d). El adefovir es embriotóxico en ratas en dosis altas, y es genotóxico en estudios preclínicos.

ENTECAVIR

El entecavir es un análogo del nucleósido de guanosina ciclopentil administrado por vía oral que inhibe competitivamente las tres funciones de la polimerasa del DNA del HBV, incluido el primer iniciador de base, la transcripción reversa de la cadena negativa, y la síntesis de la cadena positiva del HBV DNA. La biodisponibilidad oral se aproxima a 100%, pero se reduce por la comida; por tanto, el entecavir se debe tomar con el estómago vacío. La semivida intracelular del compuesto fosforilado activo es de 15 horas, y la semivida plasmática se prolonga a las 128-149 horas, lo que permite la administración una vez al día. Se excreta por el riñón, sometiéndose a filtración glomerular y secreción tubular neta, y la dosificación se debe ajustar en caso de insuficiencia renal.

En ensayos comparativos la supresión de los niveles de HBV DNA fue mayor con el entecavir que con la lamivudina o el adefovir. El entecavir parece tener una mayor barrera para la aparición de resistencia que la lamivudina. Aunque la selección de aislados resistentes con la mutación S202G se ha documentado durante la terapia, la resistencia clínica es rara (<1% a los 5 años). Sin embargo, la resistencia es más frecuente en pacientes refractarios a la lamivudina (~50% a los 5 años). El entecavir tiene una débil actividad anti-VIH y puede inducir el desarrollo de la variante M184V en pacientes coinfectados con HBV/VIH, lo que resulta en resistencia a la emtricitabina y lamivudina.

El entecavir se tolera bien. Los eventos adversos potenciales son dolor de cabeza, fatiga, mareos, náuseas y dolor en la parte superior del abdomen. La coadministración de entecavir con medicamentos que reducen la función renal, o compiten por la secreción tubular activa, puede aumentar las concentraciones séricas de entecavir o del fármaco coadministrado. Se informó acidosis láctica severa en una serie de casos de entecavir; por tanto, se recomienda precaución para la administración en el contexto de una descompensación hepática grave. Se han observado adenomas y carcinomas pulmonares en ratones, adenomas y carcinomas hepáticos en ratas y ratones, tumores vasculares en ratones, y glioma cerebral y fibromas cutáneos en ratas a diferentes exposiciones, aunque se desconoce la relevancia clínica.

LAMIVUDINA

La farmacocinética de la lamivudina se describió anteriormente en este capítulo (véase "Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa"). La semivida intracelular, más prolongada en líneas celulares infectadas por HBV (17-19 horas) que en líneas celulares infectadas por VIH (10.5-15.5 horas), permite dosis más bajas y una administración menos frecuente. La lamivudina se puede administrar con seguridad a pacientes con enfermedad hepática descompensada. Se ha demostrado que el tratamiento prolongado disminuye la progresión clínica del HBV, así como el desarrollo de cáncer hepatocelular en 50% aproximadamente. Además, la lamivudina ha sido efectiva para prevenir la transmisión vertical del HBV de la madre al recién nacido, cuando se administra en las últimas 4 semanas de gestación.

La lamivudina inhibe la DNA polimerasa del HBV y la transcriptasa inversa del VIH, compitiendo con la desoxicitidina trifosfato para su incorporación en el DNA viral, lo que da como resultado la terminación de la cadena. Aunque la lamivudina produce una supresión viral rápida y potente, la terapia crónica está limitada por la aparición de aislados de HBV resistentes a la lamivudina (p. ej., L180M o M204I/V), que se estima ocurren en 15-30% de los pacientes al año, y hasta 65% después de 5 años de terapia. La resistencia se ha asociado con brotes de hepatitis y enfermedad hepática progresiva. Puede haber resistencia cruzada entre la lamivudina y la emtricitabina o el entecavir; sin embargo, el adefovir y el tenofovir mantienen la actividad contra las cepas de HBV resistentes a lamivudina.

En las dosis utilizadas para la infección por HBV, la lamivudina tiene un excelente perfil de seguridad. El dolor de cabeza, las náu-

seas, diarrea, mareos, mialgia y malestar son raros. La coinfección por el VIH puede aumentar el riesgo de pancreatitis.

TELBIVUDINA

La telbivudina es un análogo de nucleósido de timidina con actividad contra la polimerasa DNA de HVB. Se fosforila mediante cinasas celulares a la forma activa de trifosfato, que tiene una semivida intracelular de 14 horas. El compuesto fosforilado inhibe competitivamente la polimerasa DNA de HBV, dando como resultado la incorporación en el DNA viral y la terminación de la cadena. No es activo *in vitro* contra el VIH-1.

La biodisponibilidad oral no se ve afectada por los alimentos. La unión a proteínas plasmáticas es baja (3%), y de distribución amplia. La semivida sérica es de aproximadamente 15 horas, y la excreción es renal. No se conocen metabolitos ni interacciones conocidas con el sistema CYP450 u otros fármacos.

La telbivudina indujo mayores cocientes de respuesta virológica que la lamivudina, o el adefovir, en ensayos comparativos. Sin embargo, la aparición de resistencia, por lo general debido a la mutación M204I, puede ocurrir hasta en 22% de los pacientes con una duración de tratamiento que puede llegar a 1 año, y puede provocar un rebote virológico. La telbivudina no es efectiva en pacientes con HBV resistente a la lamivudina.

Los efectos adversos son leves; incluyen fatiga, dolor de cabeza, tos, náuseas y diarrea. Se han notificado casos de mialgia y miopatía no complicadas con niveles elevados de creatinina cinasa, así como neuropatía periférica. Al igual que con otros análogos de nucleósidos, la acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis pueden ocurrir durante la terapia, así como brotes de hepatitis después de la interrupción.

TENOFOVIR DISOPROXIL

El tenofovir, un nucleótido análogo de la adenosina en uso como agente antirretroviral, tiene una potente actividad contra el HBV. Las características del tenofovir disoproxil se describieron anteriormente en este capítulo. El tenofovir mantiene la actividad contra los aislados de virus de hepatitis resistentes a la lamivudina y entecavir. Aunque su estructura es similar a la del adefovir dipivoxilo, los ensayos comparativos muestran una fracción mayor de respuesta virológica y mejoría histológica, y una frecuencia menor de emergencias de resistencia en pacientes con infección crónica por HBV. La resistencia al tenofovir no se ha documentado en ensayos clínicos, incluso entre pacientes que han sido tratados con tenofovir hasta por 8 años. Sin embargo, la eficacia es menor en pacientes que tienen resistencia al adefovir y mutaciones dobles (A181T/V y N236T).

Los efectos adversos más comunes del tenofovir en pacientes con infección por HBV son náuseas, dolor abdominal, diarrea, mareos y fatiga. Se puede producir insuficiencia renal crónica secundaria a una tubulopatía proximal, y puede progresar a insuficiencia renal. En pacientes infectados por HBV, tratados con tenofovir disoproxilo, no se han descrito disminuciones en la densidad mineral ósea y síndrome de Fanconi, como se observan en pacientes con infección por VIH que recibieron tenofovir. El fumarato de tenofovir alafenamida (TAF, *tenofovir alafenamide fumarate*) es un profármaco de tenofovir, biodisponible por vía oral, que permite una administración mejorada del nucleótido parental, y su metabolito activo difosfato, en las células linfáticas y hepatocitos, de modo que la dosis de tenofovir se puede reducir y las toxicidades se pueden disminuir al mínimo.

AGENTES EXPERIMENTALES

El nucleósido análogo **emtricitabina** (véase "VIH") se encuentra bajo investigación clínica para el tratamiento de la infección por HBV. Los inhibidores de entrada **mircludex B** y **ciclosporina**, así como los inhibidores de cccDNA, se están evaluando. También se están llevando a cabo investigaciones para desarrollar y probar nuevos agentes que puedan "curar" el HBV al eliminar todas las formas replicantes, incluido el DNA circular cerrado covalentemente (cccDNA). Las estrategias antivirales ampliamente depuradas incluyen agentes que podrían dirigirse directamente a las células infectadas, así como nuevas estrategias inmunoterapéuticas que estimulan las respuestas inmunes adaptativas específicas del HBV, o activan la inmunidad innata intrahepática. Las nuevas moléculas bajo investigación incluyen inhibidores de entrada y RNA de interferencia corta (siRNAs, *short-interfering RNAs*) e inhibidores de la cápside.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE HEPATITIS C

En contraste con el tratamiento de los pacientes con infección crónica por HBV, el objetivo principal del tratamiento en pacientes con infección por HCV es la erradicación viral. En ensayos clínicos, el típico objetivo final primario de eficacia es el logro de la respuesta viral sostenida (SVR), definida como la ausencia de viremia detectable 24 semanas después de la finalización de la terapia. La SVR se asocia con mejoría en la histología hepática, reducción del riesgo de enfermedad hepática en etapa terminal y carcinoma hepatocelular, y ocasionalmente también con regresión de la cirrosis. Se produce un retraso tardío en menos de 5% de los pacientes que alcanzan la SVR.

En la hepatitis C aguda, la fracción de eliminación del virus sin terapia se estima en 20-35%. Por tanto, la mayoría de los médicos eligen retrasar la terapia por un mínimo de 6 meses después de la infección inicial. Si el tratamiento se inicia a partir de entonces debido a la viremia persistente del RNA del HVC, los regímenes son los mismos que los que se administran en la infección crónica por HCV.

El advenimiento de los agentes antivirales de acción directa de primera generación (DAA) boceprevir y telaprevir, alteró drásticamente el panorama para el tratamiento óptimo de la infección crónica por HCV, que se trató previamente con la combinación de interferón alfa (reemplazado por peginterferón alfa) y la ribavirina. Dado que los regímenes que contienen interferón tienden a asociarse con cocientes más altos de eventos adversos graves (incluyendo anemia y erupción), duraciones más largas de tratamiento, dosis más frecuentes, e interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas, se reemplazan gradualmente por regímenes combinados de DAA (véase cuadro 49-7). Aún más, mientras que los inhibidores de proteasa HCV de primera generación (es decir, boceprevir, telaprevir) mejoraron notablemente la efectividad del peginterferón más ribavirina, en los últimos 2 años se han reemplazado por nuevos DAA que se pueden administrar en forma completamente oral, en combinaciones libres de interferón —con o sin ribavirina— con una mejor eficacia y tolerabilidad, mejores esquemas de dosificación, menor especificidad de genotipo, y menos interacciones potenciales fármaco-fármaco. Sin embargo, los regímenes DAA son caros.

Existen cuatro clases actuales de DAA, que se definen por su mecanismo de acción y objetivo terapéutico: inhibidores de la

proteasa de proteína no estructural (NS, *nonstructural protein*) 3/4A, inhibidores de polimerasa NS5B nucleósido, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B e inhibidores de la proteína NS5A. Los principales objetivos de los DAA son las proteínas codificadas por HCV, vitales para la replicación del virus (figura 49-1).

Los perfiles de seguridad de todos los regímenes de combinación (véase cuadro 49-7) son por lo general excelentes, con eventos adversos de severidad leve, y cocientes muy bajos de interrupción por eventos adversos en ensayos clínicos con ausencia del uso combinado de ribavirina.

INHIBIDORES DE LA NS5A

La proteína NS5A realiza un papel tanto en la replicación viral como en el ensamblaje del HCV; sin embargo, el mecanismo exacto de acción de los inhibidores de la NS5A de HCV continúa sin esclarecer.

Daclatasvir

El daclatasvir se usa en combinación con el sofosbuvir para el tratamiento de los genotipos 1, 2 y 3 del HCV. Se puede tomar con o sin alimentos, y no requiere ajuste por insuficiencia renal o hepática. La exposición de daclatasvir fue similar entre sujetos sanos e infectados con HCV. La unión a proteínas es ~99%. Se metaboliza a través de la CYP3A y se excreta principalmente en las heces. La semivida de eliminación terminal es de 12-15 horas.

El daclatasvir por lo general es bien tolerado. Los efectos adversos más comunes en pacientes que recibieron daclatasvir/sofosbuvir fueron dolor de cabeza y fatiga, por lo general de gravedad leve o moderada. Se ha informado bradicardia gravemente sintomática en pacientes que recibieron daclatasvir con sofosbuvir y amiodarona.

El daclatasvir se metaboliza principalmente a través del metabolismo de la CYP3A, y no se debe administrar con inductores potentes de esta enzima. Además, se requiere un ajuste de la dosis cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes de la CYP3A, o inductores moderados de la CYP3A. El daclatasvir es un inhibidor del transportador de glucoproteína P (P-gp), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3, y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Elbasvir

El elbasvir tiene actividad *in vitro* contra la mayoría de los principales genotipos de HCV, así como contra algunas variantes virales resistentes a los anteriores inhibidores de la NS5A. Sólo está disponible como una combinación de dosis fija con grazoprevir, recomendada para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 del HCV (véase cuadro 49-7).

La presencia de variantes asociadas a la resistencia de la línea base NS5A (RAV), en pacientes con genotipo 1a, redujo en forma significativa las fracciones de SVR a las 12 semanas de usar el régimen de elbasvir/grazoprevir. Dado que entre 10 y 15% de los pacientes sin exposición previa tendrán RAV de NS5A, se debe considerar realizar una prueba inicial antes del inicio de la terapia.

La absorción no depende de los alimentos. Las concentraciones máximas después de la ingestión se producen en una media de 3 horas. El elbasvir está muy unido a las proteínas plasmáticas (>99.9%), se elimina parcialmente por metabolismo oxidativo y se excreta principalmente en las heces. El elbasvir/grazoprevir no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada, o de conjunto con inhibidores polipéptidos transportadores de anión orgánico 1B1/3 (OATP1B1/3), inductores potentes o inhibidores de la CYP3A, o efavirenz.

Los efectos secundarios más comunes reportados durante el tratamiento con elbasvir/grazoprevir fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas. Se pueden producir aumentos de las aminotransferasas séricas.

Ledipasvir

El ledipasvir fue el primer inhibidor de la NS5A disponible en Estados Unidos. Está disponible en una combinación de dosis fija con el sofosbuvir. El ledipasvir no se recomienda para el tratamiento de la infección por HCV genotipo 2 (ya que la potencia se pierde en presencia del polimorfismo L31M altamente prevalente) o el genotipo 3 (debido a la disponibilidad de terapias más eficaces, véase el cuadro 49-7).

El ledipasvir no se ve afectado por la ingesta de alimentos. La media de las concentraciones plasmáticas máximas se produce 4-4.5 horas después de la administración oral de ledipasvir/sofosbuvir. Está altamente unida a las proteínas plasmáticas (>99.8%); el ledipasvir inalterado es la principal especie presente en las heces. La semivida terminal media de ledipasvir después de la administración de ledipasvir/sofosbuvir es de 47 horas. No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada, o insuficiencia hepática leve, moderada o grave. La dosis en pacientes con insuficiencia renal grave aún no se ha determinado.

El ledipasvir es un inhibidor de los transportadores de fármacos P-gp y BCRP, y puede incrementar la absorción intestinal de los sustratos coadministrados para estos transportadores. Además, la coadministración de inductores de P-gp con el ledipasvir/sofosbuvir (p. ej., rifampicina o hierba de San Juan) puede disminuir la concentración en plasma de ambos agentes.

Las reacciones adversas más comunes en los pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir fueron fatiga, dolor de cabeza y astenia. Se ha reportado bradicardia seria sintomática en pacientes que reciben sulipasvir con sofosbuvir y amiodarona.

Ombitasvir

El ombitasvir sólo está disponible como una combinación de dosis fija, con parprevir y ritonavir, para el tratamiento del genotipo 4 del HCV, y se administra en combinación con el dasabuvir, paritaprevir y ritonavir para tratar el genotipo 1 (véase cuadro 49-7). Al igual que en la infección por VIH, el ritonavir se administra como un "refuerzo" farmacológico para aumentar las concentraciones plasmáticas de paritaprevir a través de su efecto sobre la CYP3A, aunque no tiene actividad contra el HCV.

La biodisponibilidad absoluta del ombitasvir es de 48%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 5 horas después de la ingestión de la combinación. Está enlazada a proteína al 99.9%; la ruta del metabolismo es vía excreción biliar. El ombitasvir/paritaprevir/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

El ombitasvir es un inhibidor de la UGT1A1. Aunque el ombitasvir no es metabolizado por el sistema CYP3A, el paritaprevir, ritonavir y dasabuvir lo son, con el resultante potencial para múltiples interacciones fármaco-fármaco. Está contraindicado coadministrar la combinación con fármacos muy dependientes de la CYP3A para el aclaramiento, con inductores moderados o fuertes de la CYP3A, con inductores potentes de la CYP2C8, o con inhibidores potentes de la CYP2C8.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron ombitasvir fueron náuseas, prurito e insomnio. También se han notificado casos de aumento de aminotransferasas, especialmente en mujeres que usan conjuntamente medicamentos anticonceptivos que contienen etinilestradiol.

Velpatasvir

El velpatasvir sólo está disponible en una combinación de dosis fija con el sofosbuvir. Es el primer régimen de tableta única, una vez al día, con actividad pangenotípica. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, o cualquier grado de alteración hepática. La exposición alsofosbuvir aumenta en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos en diálisis.

El velpatasvir se administra sin tomar en cuenta los alimentos; las concentraciones máximas en plasma se observan a las 3 horas después de la dosis. Está >99% unido a proteínas plasmáticas. El metabolismo es por CYP2B6 CYP2C8 y CYP3A4. Sus semividas promedio terminales son de 15 horas.

El velpatasvir y el sofosbuvir son sustratos de P-gp y BCRP; el velpatasvir también es transportado por las OATP1B1 y OATP1B3. Los inductores de P-gp y/o los inductores moderados o potentes de las CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de velpatasvir y/o sofosbuvir; la administración combinada con medicamentos que inhiben las P-gp y/o BCRP puede incrementar las concentraciones de velpatasvir y/o sofosbuvir, y los fármacos que inhiben las CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir.

Los eventos adversos más comunes en pacientes que recibieron velpatasvir/sofosbuvir fueron dolor de cabeza y fatiga.

INHIBIDORES DE POLIMERASA NS5B RNA

La NS5B es una RNA polimerasa RNA-dependiente implicada en el procesamiento postraduccional necesario para la replicación del HCV. La enzima tiene un sitio catalítico para la unión de nucleósidos, y al menos otros cuatro sitios en los que un compuesto no nucleósido puede unirse y causar una alteración alostérica. La estructura de la enzima está altamente conservada en todos los genotipos de HCV, lo que proporciona agentes que inhiben la eficacia de la NS5B frente a los seis genotipos.

Hay dos clases de inhibidores de la polimerasa; éstos actúan en etapas diferentes de la síntesis de RNA. Los análogos de nucleósidos/nucleótidos (p. ej., sofosbuvir) se dirigen al sitio catalítico de la NS5B y se activan dentro del hepatocito por fosforilación a trifosfato de nucleósido, que compite con los nucleótidos, lo que da como resultado la autoincrustación. Los análogos no nucleósidos (p. ej., dasabuvir) actúan como inhibidores alostéricos de la NS5B.

Dasabuvir

El dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la NS5B polimerasa, disponible sólo como una combinación de dosis fija con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, para el tratamiento del genotipo 1 del HCV. El ritonavir funciona como un refuerzo farmacológico para aumentar las concentraciones de paritaprevir en el plasma.

La biodisponibilidad absoluta del dasabuvir es de 70%. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan 4 horas después de la ingestión de la combinación. Tiene >99.5% de unión a proteínas. La ruta principal de metabolismo es a través de la CYP2C8, así como de la CYP3A. Esta combinación está contraindicada en pacientes con alteración hepática moderada o grave.

El metabolismo del paritaprevir, ritonavir y dasabuvir por el sistema CYP3A tiene múltiples interacciones potenciales fármaco-fármaco. Está contraindicada la coadministración de la combinación con medicamentos muy dependientes de la CYP3A para el aclaramiento, con inductores moderados o fuertes de la CYP3A, con inductores potentes de la CYP2C8, o con inhibidores potentes de la CYP2C8.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron dasabuvir fueron náuseas, prurito e insomnio. También se han reportado casos de aumento de aminotransferasas, especialmente en mujeres que usan conjuntamente medicamentos anticonceptivos que contienen etinilestradiol.

Sofosbuvir

El nucleótido análogo de sofosbuvir se administra en combinación con varios otros medicamentos anti-HCV, que incluyen el daclatasvir, simeprevir, peginterferón-alfa más ribavirina, o ribavirina sola. También está disponible en una combinación de dosis fija con ledipasvir para el tratamiento de los genotipos 1, 4, 5 y 6 del HCV (véase cuadro 49-7).

El sofosbuvir es un profármaco que tras la ingestión se convierte rápidamente en GS-331007, que es absorbido de manera eficiente por los hepatocitos, y convertido por la cinasa celular a su forma farmacológica activa uridina análoga 5′-trifosfato GS-461203. El trifosfato se incorpora por la HCV RNA polimerasa en el elemento iniciador alargado de la cadena del RNA, dando como resultado la terminación de la cadena.

El sofosbuvir se administra sin considerar los alimentos; las concentraciones plasmáticas máximas se observan a 0.5-1 hora después de la dosis. Está enlazado en 61-65% a proteínas plasmáticas, y se metaboliza en el hígado. La eliminación renal es la principal vía de eliminación para el GS-331007. Las semividas terminales medias del sofosbuvir y GS-331007 son de 0.4 y 27 horas, respectivamente. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, o cualquier grado de insuficiencia hepática. La exposición alsofosbuvir aumenta en pacientes hospitalizados con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos en diálisis.

El sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos P-gp; por tanto, los inductores potentes de P-gp en el intestino pueden disminuir las concentraciones de sofosbuvir, y no deben ser coadministrados.

El sofosbuvir por lo general es bien tolerado. Los efectos adversos específicos del fármaco son difíciles de discernir, ya que siempre se administra con otros agentes antivirales. En los pacientes que recibieron sofosbuvir con ledipasvir, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron fatiga, dolor de cabeza y astenia. Se han notificado casos raros de bradicardia sintomática en pacientes que toman combinación de sofosbuvir y amiodarona con otros DAA, especialmente en pacientes que también reciben bloqueadores beta, o en aquellos con comorbilidades cardiacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA NS3/4A

Los inhibidores de la proteasa NS3/4A son inhibidores de la proteasa NS3/4A serina, una enzima involucrada en el procesamiento postraduccional y la replicación del HCV (figura 49-4).

Grazoprevir

El grazoprevir es un potente, pan-genotípico inhibidor de la proteasa, que se une reversiblemente a la proteasa NS3/4A del HCV.

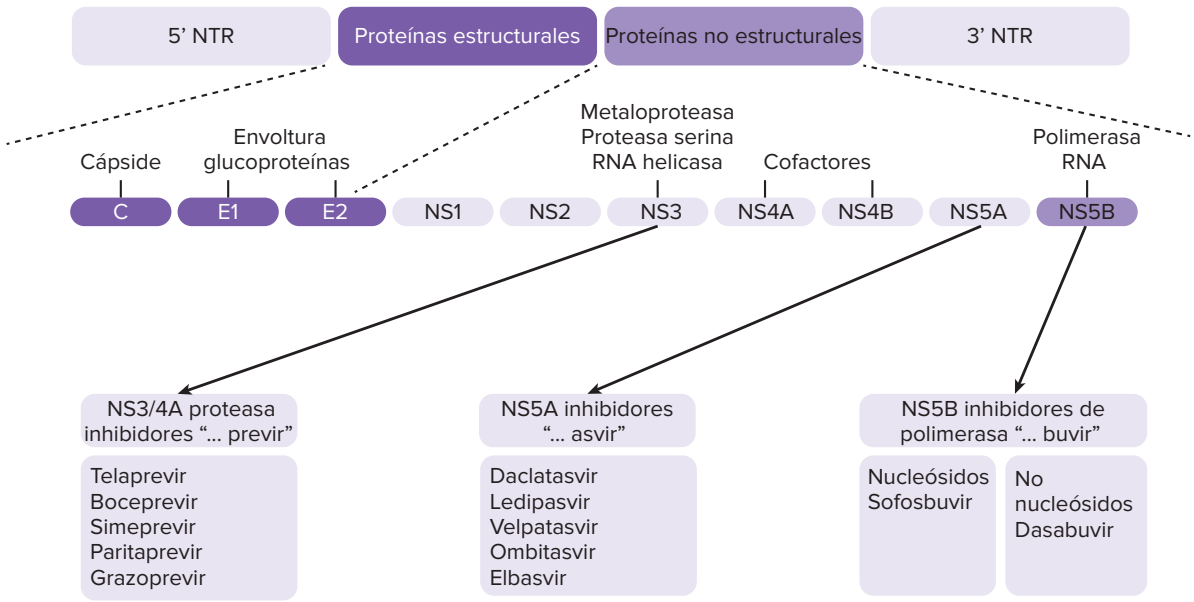


FIGURA 49-4 Genoma del HCV y posibles objetivos de la acción del fármaco. C, E1, E2, etc., productos proteicos de genes específicos; Nucs (*nucleoside inhibitors*): inhibidores de nucleósidos; Non-Nucs (*nonnucleoside inhibitors*): inhibidores no nucleósidos. (Adaptada, con autorización, de Asselah T, Marcelino P. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: One pill a day for tomorrow. *Liver Int* 2012;32 Suppl1:88.)

Es distinto de los inhibidores de la proteasa de última generación debido a su actividad genotípica general, así como a la actividad contra algunas de las principales variantes asociadas a la resistencia (R155K y D168Y), que da como resultado el fracaso con los inhibidores de proteasa de primera generación. Sólo está disponible en combinación con elbasvir para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 del HCV.

El grazoprevir se puede ingerir sin tomar en cuenta la comida. Las exposiciones orales son ~2 veces mayores en sujetos infectados por el HCV que en sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en una media de 2 horas tras de la ingestión. El grazoprevir se une extensamente a las proteínas plasmáticas (98.8%) y se distribuye con predominio hacia el hígado, probablemente facilitado por el transporte activo a través del transportador OATP1B1/3 de absorción del hígado. Se elimina parcialmente por metabolismo oxidativo, principalmente por la CYP3A y se elimina mayormente en las heces. Su semivida terminal geométrica es de 31 horas.

El elbasvir/grazoprevir no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, o junto con inhibidores polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3), inductores potentes o inhibidores de la CYP3A, o efavirenz.

Los efectos secundarios más comunes reportados durante el tratamiento con elbasvir/grazoprevir fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas. Se pueden producir elevaciones de las aminotransferasas séricas.

Paritaprevir

El paritaprevir sólo está disponible como una combinación de dosis fija con ombitasvir y ritonavir para el tratamiento del genotipo 4 del HCV, y se administra en combinación con el dasabuvir para la infección del genotipo 1. El ritonavir funciona como un refuerzo farmacológico de las concentraciones de paritaprevir a través de su efecto sobre el metabolismo del CYP, aunque no tiene actividad contra el HCV.

La biodisponibilidad absoluta de paritaprevir es de 53%. Las concentraciones máximas de plasma se alcanzan 4-5 horas después de la ingestión de la combinación. Está unido ~98% a proteínas. La ruta principal del metabolismo es a través de la CYP3A4, así como de la CYP3A5. El ombitasvir/paritaprevir/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de grave a moderada.

El metabolismo del paritaprevir, ritonavir y dasabuvir mediante el sistema CYP3A provoca múltiples interacciones potenciales fármaco-fármaco. Está contraindicada la coadministración de la combinación con medicamentos altamente dependientes de la CYP3A para el aclaramiento, con inductores moderados o fuertes de la CYP3A, con inductores potentes de la CYP2C8, o con inhibidores potentes de la CYP2C8.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron paritaprevir fueron náuseas, prurito e insomnio. También se ha reportado el aumento de aminotransferasas séricas, particularmente en mujeres que usan conjuntamente medicamentos anticonceptivos que contienen etinilestradiol.

Simeprevir

El simeprevir fue uno de los primeros inhibidores de la proteasa disponibles; sin embargo, se considera un inhibidor de la proteasa del HCV de segunda generación, debido a la mayor afinidad de unión y especificidad por la NS3/4A. Se usa en combinación con el sofosbuvir, con o sin ribavirina, para el tratamiento del genotipo 1 de HCV, o se puede administrar en combinación con interferón alfa y ribavirina. El simeprevir se debe tomar con alimentos para maximizar la absorción. La biodisponibilidad absoluta media es de 62%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 4-6 horas después de la ingestión. Se une extensamente a las proteínas del plasma (>99%), se metaboliza en el hígado mediante las vías de la CYP3A y se somete a excreción biliar. El simeprevir no se reco-

mienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, debido a aumentos de la exposición de dos a cinco veces. Además, las exposiciones medias a simeprevir son más de tres veces mayores en pacientes de ascendencia asiática que en caucásicos, lo que conduce a frecuencias potencialmente más altas de eventos adversos.

El simeprevir es un sustrato e inhibidor leve de la CYP3A y un sustrato inhibidor de la P-gp y OATP1B1/3. La coadministración con inhibidores moderados o fuertes, o inductores de la CYP3A, puede aumentar o disminuir significativamente la concentración plasmática de simeprevir.

En pacientes con el genotipo 1a, la presencia de un polimorfismo NS3A de referencia Q80K se asoció con una reducción significativa de la RSV a las 12 semanas en pacientes tratados con simeprevir más peginterferón y ribavirina. Por tanto, se recomienda el pesquisaje de línea base para la mutación Q80K antes del inicio de la terapia.

El simeprevir por lo general se tolera bien. Se ha reportado fotosensibilidad y erupción cutánea, severos ocasionalmente; también pueden ocurrir prurito o náuseas. Elevaciones leves y transitorias de la bilirrubina se han observado con el simeprevir, debido a la disminución de la eliminación de bilirrubina relacionada con la inhibición de los transportadores hepáticos OATP1B1 y MRP2, pero no se observó ningún patrón que sugiera toxicidad hepática. Debido a que el simeprevir contiene un grupo sulfa, se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfas.

RIBAVIRINA

La **ribavirina** es un análogo de la guanosina que se fosforila intracelularmente por las enzimas de la célula huésped. Aunque su mecanismo de acción no se ha explicado, parece interferir con la síntesis del trifosfato de guanosina, inhibir el taponamiento del RNA mensajero viral, e inhibir la polimerasa viral dependiente de RNA de ciertos virus. El trifosfato de ribavirina inhibe la replicación de una amplia gama de virus de DNA y RNA, incluidos la influenza A y B, para influenza, virus sincitial respiratorio, paramixovirus, HCV y VIH-1.

La biodisponibilidad oral absoluta de la ribavirina es de 45-64%, aumenta con las comidas con alto contenido de grasas, y disminuye con la coadministración de antiácidos. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante, el volumen de distribución es grande y los niveles de líquido cefalorraquídeo son aproximadamente 70% de los del plasma. La eliminación de ribavirina se produce principalmente a través de la laurina; por tanto, la depuración disminuye en pacientes con niveles de creatinina <30 mL/min.

Dosis más altas de ribavirina (es decir, 1 000-1 200 mg/d en lugar de 800 mg/d), y/o una duración más prolongada de la terapia pueden ser más eficaces, pero también aumenta el riesgo de toxicidad. Una anemia hemolítica dependiente de la dosis ocurre en 10-20% de los pacientes, por lo general durante las primeras semanas de tratamiento. Otros posibles efectos adversos son depresión, fatiga, irritabilidad, erupción cutánea, tos, insomnio, náuseas y prurito. Las contraindicaciones incluyen anemia, insuficiencia renal terminal, enfermedad vascular isquémica y embarazo. La ribavirina esteratogénica y embriotóxica en los animales, así como mutagénica en las células mamarias. Por tanto, dos formas efectivas de anticoncepción deben ser utilizadas por ambos miembros de la pareja sexual, durante el tratamiento y por varios meses de ahí en adelante.

La coadministración de ribavirina con didanosina causa niveles significativamente aumentados de didanosina; la coadministración con azatioprina puede provocar mielotoxicidad debido a la acumulación de azatioprina.

AGENTES ANTIINFLUENZA

Las cepas del virus de la influenza se clasifican por sus proteínas centrales (es decir, A, B o C), por las especies de origen (p. ej., aves, cerdos) y por el sitio geográfico de aislamiento. La influenza A, la única cepa que causa pandemias, se clasifica en subtipos conocidos de 16 H (hemaglutinina) y 9 N (neuraminidasa), basados en proteínas de superficie. A pesar de que los virus de la influenza B por lo general infectan sólo a las personas, los virus de la influenza A pueden contener una gran variedad de hospedadores animales, incluidas las aves, que proporcionan un reservorio extenso. Los subtipos actuales de influenza A que circulan entre las poblaciones mundiales incluyen H1N1, H1N2 y H3N2. Aunque es típico que los subtipos de influenza aviar sean altamente específicos de una especie, en raras ocasiones han cruzado la especie para infectar a humanos y gatos. Los virus de los subtipos H5 y H7 (p. ej., H5N1, H7N9) pueden mutar rápidamente dentro de las parvadas de aves de corral de una forma patogénica de baja a alta, y recientemente han expandido su rango de hospederos para causar enfermedades aviares y humanas. Sin embargo, la propagación de estos virus aviares de persona a persona hasta la fecha ha sido rara, limitada y no sostenida.

Existen cinco medicamentos contra la influenza aprobados para su uso: tres inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir oral, zanamivir inhalado, IV peramivir) y dos adamantanos (amantadina, rimantadina). El tratamiento se recomienda para personas con infección grave o con alto riesgo de complicaciones. Los inhibidores de la neuraminidasa tienen actividad contra la influenza A y la influenza B, y en la actualidad existe un bajo nivel de resistencia. Los adamantanos tienen actividad contra los virus de la influenza A solamente, y en las últimas temporadas hubo un alto nivel de resistencia (>99%) tanto entre la influenza H3N2 como en la A H1N1.

OSELTAMIVIR Y ZANAMIVIR

Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir y zanamivir, análogos del ácido siálico, interfieren con la liberación de la progenie del virus de la influenza A y B de las células huésped infectadas, deteniendo así la propagación de la infección dentro del tracto respiratorio. Estos agentes interaccionan competitiva e irreversiblemente con el sitio de la enzima activa, para inhibir la actividad de la neuraminidasa viral a bajas concentraciones nanomolares, lo que resulta en el agrupamiento de los viriones de la gripe recién liberados, unos con otros y en la membrana de la célula infectada. La administración temprana es crucial porque la replicación del virus de la influenza alcanza su punto máximo a las 24-72 horas después del comienzo de la enfermedad. El inicio de un tratamiento de 5 días dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la enfermedad (75 mg dos veces al día) disminuye modestamente la duración de los síntomas, así como la duración de la dispersión viral y la titración viral; algunos estudios también han mostrado una disminución en la incidencia de complicaciones. La profilaxis una al día (75 mg una vez al día) es 70-90% efectiva para prevenir la enfermedad después de la exposición.

El oseltamivir es un profármaco administrado por vía oral, que se activa por las esterasas hepáticas y se distribuye ampliamente en todo el cuerpo. La biodisponibilidad oral es ~80%, la unión a proteínas plasmáticas es baja, y las concentraciones en el oído medio y el fluido sinusal son similares a las del plasma. La semivida del oseltamivir es de 6-10 horas, y la secreción es por filtración glomerular y secreción tubular. El probenecid reduce el aclaramiento renal en un 50%. Las concentraciones séricas de oseltamivir carboxi-

lato, el metabolito activo del oseltamivir, aumentan con la función renal en declive; por tanto, la dosis se debe ajustar en pacientes con insuficiencia renal. Los posibles efectos adversos incluyen náuseas, vómitos y dolor de cabeza. Ingerir oseltamivir con los alimentos no interfiere con la absorción, y puede disminuir el consumo y el vómito. La fatiga y la diarrea también se han notificado, y parecen ser más comunes con el uso profiláctico. La erupción cutánea es rara. Se han reportado eventos neuropsiquiátricos (autolesión o delirio), particularmente en adolescentes y adultos que viven en Japón.

El zanamivir se administra directamente en el tracto respiratorio a través de la inhalación. Del compuesto activo, 10-20% llega a los pulmones, el resto se deposita en la orofaringe. Se estima que la concentración del fármaco en el tracto respiratorio es más de 1 000 veces la concentración inhibidora de 50% para la neuraminidasa, y la semivida pulmonar es de 2.8 horas. De la dosis total (10 mg dos veces al día durante 5 días para el tratamiento o 10 mg una vez al día para la prevención), un 5-15% se absorbe y se excreta en la orina con un metabolismo mínimo. Los efectos adversos potenciales incluyen tos, broncoespasmo (ocasionalmente grave), disminución reversible de la función pulmonar y molestias transitorias nasales y de garganta. La administración de zanamivir no se recomienda para pacientes con enfermedad subyacente de las vías respiratorias.

Aunque la resistencia al oseltamivir y al zanamivir puede surgir durante la terapia y ser transmisible, >98% de las cepas H1N1 y H3N2 así como 100% del virus de la influenza B analizados por el Centro para el Control de Enfermedades en la temporada 2014-2015 conservaron la susceptibilidad a ambos agentes.

PERAMIVIR

El inhibidor de neuraminidasa peramivir, un análogo del ciclopentano, tiene actividad frente a los virus de influenza A y B, y está aprobado como una única dosis intravenosa de 600 mg para el tratamiento de la influenza aguda no complicada en adultos. Al igual que con otros inhibidores de la neuraminidasa, el tratamiento precoz es óptimo (es decir, dentro de las 48 horas).

Menos de 30% del peramivir está unido a proteínas. El peramivir no se metaboliza significativamente en humanos y la principal vía de eliminación es el riñón. Se requiere ajuste de la dosis para la insuficiencia renal. La semivida de eliminación después de la administración IV es ~20 horas.

El principal efecto secundario potencial es la diarrea, aunque se han reportado raras veces reacciones graves de hipersensibilidad cutánea (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme). Además, al igual que con los otros inhibidores de la neuraminidasa, se ha informado un mayor riesgo de alucinaciones, delirio y comportamiento anormal en pacientes con influenza que reciben el peramivir.

AMANTADINA Y RIMANTADINA

La amantadina (1-aminoadamantano hidrocloruro) y su derivado α-metilo, rimantadina, son aminas tricíclicas de la familia adamantano que bloquean el canal de iones protón M2 de la partícula viral, e inhiben la eliminación del RNA viral dentro de las células huésped infectadas, evitando así su replicación. Sólo son activos contra la gripe A. La rimantadina es de cuatro a 10 veces más activa que la amantadina *in vitro*. La amantadina se absorbe bien y está unida en un 67% a proteínas, con una semivida plasmática de 12-18 horas, que varía según el aclaramiento de la creatinina. La rimantadina tiene un 40% de límite de proteína, y una semivida de 24-36 horas. Las concentraciones de rimantadina en el moco nasal son en promedio 50% más altas que las del plasma, y los niveles de líquido cefalorraquídeo son 52-96% de los niveles séricos. La amantadina se excreta inalterada en la orina, mientras que la rimantadina experimenta un metabolismo extenso por hidroxilación, conjugación y glucuronidación antes de la excreción urinaria. Se requieren reducciones de dosis de ambos agentes en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal, y para la rimantadina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En ausencia de resistencia, tanto la amantadina como la rimantadina tienen una protección de 70-90% en la prevención de la enfermedad clínica cuando se inician antes de la exposición, y limitan la duración de la enfermedad clínica en 1-2 días cuando se administran como tratamiento. Sin embargo, debido a las altas fracciones de resistencia de los virus H1N1 y H3N2, estos agentes ya no se recomiendan para la prevención o el tratamiento de la influenza.

Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (náuseas, anorexia) y en el sistema nervioso central (nerviosismo, dificultad para concentrarse, insomnio, aturdimiento). Los efectos secundarios más graves (p. ej., cambios marcados en el comportamiento, delirio, alucinaciones, agitación y convulsiones) pueden deberse a la alteración de la neurotransmisión de dopamina (véase capítulo 28); son menos frecuentes con rimantadina que con amantadina; están asociados con altas concentraciones de plasma; pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia suprarrenal, trastornos convulsivos o edad avanzada, y pueden aumentar con antihistamínicos concomitantes, fármacos anticolinérgicos, hidroclorotiazida y trimetoprim-sulfametoxazol. Las manifestaciones clínicas de la actividad anticolinérgica tienden a estar presentes en las sobredosis agudas de amantadina. Ambos agentes son teratogénicos y embriotóxicos en roedores, y se han notificado defectos de nacimiento tras la exposición durante el embarazo.

AGENTES DE INVESTIGACIÓN

Una formulación IV de **zanamivir** está siendo evaluada en ensayos clínicos y está disponible para uso compasivo por el fabricante. Un inhibidor de la neuraminidasa de acción prolongada, el **octanoato de laninamivir**, puede conservar la actividad contra el virus resistente al oseltamivir. El **DAS181** es un agente antiviral dirigido al huésped, con actividad contra la influenza y la gripe, que actúa al eliminar el ácido siálico receptor del virus de las estructuras de glucanos adyacentes.

OTROS AGENTES ANTIVIRALES

INTERFERONES

Los interferones se han estudiado para numerosas indicaciones clínicas. Además de las infecciones por HBV y HCV (véase "Agentes antihepatitis"), la inyección intralesional de interferón alfa-2b o alfa-n3 se puede usar para el tratamiento de las verrugas genitales (véase capítulo 61).

RIBAVIRINA

Además de la administración oral para infección por HCV en combinación con interferón alfa (véase "Agentes antihepatitis"), se administra ribavirina en aerosol con nebulizador (20 mg/mL durante 12-18 horas continuas al día) a niños y bebés con bronquiolitis por virus sincitial respiratorio (RSV) grave, o neumonía, para reducir la gravedad y la duración de la enfermedad. La absorción sistémica es baja (<1%). La ribavirina en aerosol puede causar irritación conjun-

tival o bronquial, y el fármaco aerosolizado puede precipitar en los lentes de contacto. La ribavirina es teratógena y embriotóxica. Los trabajadores de la salud y las mujeres embarazadas se deben proteger contra la exposición por inhalación.

La ribavirina tiene actividad *in vitro* contra varios virus, incluidos Lassa, West Nile, sarampión, influenza y parainfluenza. Sin embargo, faltan datos clínicos con respecto a su efectividad.

PALIVIZUMAB

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra un epítopo en el sitio del antígeno A, sobre la proteína F de superficie del RSV. Está autorizado para la prevención de la infección por RSV en niños y bebés de alto riesgo, como bebés prematuros, y aquellos con displasia broncopulmonar o enfermedad cardiaca congénita. Un ensayo controlado con placebo que usó inyecciones intramusculares una vez al mes (15 mg/kg) durante 5 meses, desde el inicio de la temporada del VRS, demostró una reducción de 55% en el riesgo de hospitalización por RSV en los pacientes tratados, así como una disminución en la necesidad para el oxígeno complementario, el puntaje de gravedad de la enfermedad, y la necesidad de cuidados intensivos. Aunque se han aislado cepas resistentes en el laboratorio, aún no se han identificado aislados clínicos resistentes. Los posibles efectos adversos incluyen infección del tracto respiratorio superior, fiebre, rinitis, erupción cutánea, diarrea, vómitos, tos, otitis media y un aumento de los niveles de aminotransferasas séricas.

Los agentes bajo investigación para el tratamiento o profilaxis de pacientes con infección por RSV incluyen inhibidores de moléculas pequeñas que interfieren con la fusión de RSV a través de la interacción con la proteína F del RSV (p. ej., **GS-5806**), y el análogo de nucleósido oral **ALS-008176**.

IMIQUIMOD

El imiquimod es un modificador de la respuesta inmune que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (es decir, condiloma acuminado, véase el capítulo 61). La crema al 5% se aplica tres veces a la semana, y se retira a las 6-10 horas tras la aplicación. Las recurrencias parecen ser menos comunes después de las terapias de ablación. El imiquimod también puede ser efectivo contra el molusco contagioso, pero no está autorizado en Estados Unidos para esta indicación. Las reacciones cutáneas locales son el efecto adverso más común; éstas tienden a resolverse unas semanas después de la terapia. Sin embargo, los cambios pigmentarios de la piel pueden persistir. Ocasionalmente se han reportado efectos adversos sistémicos como fatiga y síndrome similar a la influenza.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Abacavir	Genérico, Ziagen
Abacavir/lamivudina	Epzicom
Abacavir/lamivudina/zidovudina	Trizivir
Acyclovir	Genérico, Zovirax
Adefovir	Genérico, Hepsera
Amantadina	Genérico, Symmetrel
Atazanavir	Reyataz
Atazanavir	Reyataz
Boceprevir	Victrelis
Cidofovir	Genérico, Vistide
Darunavir	Prezista (se debe tomar con ritonavir)
Delavirdina	Rescriptor
Didanosina (dideoxinosina, ddI)	Genérico, Videx, Videx-EC
Docosanol	Abreva (venta libre)
Efavirenz	Sustiva
Emtricitabina	Emtriva
Emtricitabina/tenofovir	Truvada
Emtricitabina/tenofovir/efavirenz	Atripla
Enfuvirtida	Fuzeon
Entecavir	Baraclude
Estavudina	Genérico, Zerit, Zerit XR
Etravirina	Intelence
Famciclovir	Genérico, Famvir
Fosamprenavir	Lexiva
Foscarnet	Genérico, Foscavir
Ganciclovir	Genérico, Cytovene
Imiquimod	Genérico, Aldara, otros
Indinavir	Crixivan
Interferón alfa-2a	Roferon-A

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Interferón alfa-2b	Intron-A
Interferón alfa-2b/ribavirina	Rebetron
Interferón alfacon-1	Infergen
Interferón alfa-n3	Alferon N
Lamivudina	Genérico, Epivir, Epivir-HBV
Lamivudina/abacavir/zidovudina	Trizivir
Lamivudina/zidovudina	Combivir
Lopinavir/ritonavir	Kaletra
Maraviroc	Selzentry
Nelfinavir	Viracept
Nevirapina	Genérico, Viramune
Oseltamivir	Tamiflu
Palivizumab	Synagis
Peginterferón alfa-2a (interferón alfa-2a pegilado)	Pegasys
Peginterferón alfa-2b (interferón alfa-2b pegilado)	PEG-Intron
Penciclovir	Denavir
Raltegravir	Isentress
Ribavirin	Genérico, Rebetol
Ribavirin Aerosol	Virazole
Ribavirin/Interferón alfa-2b	Rebetron
Rilpivirina	Edurant
Rilpivirina/emtricitabina/tenofovir	Complera
Rimantadina	Genérico, Flumadine
Ritonavir	Norvir
Saquinavir	Invirase
Sofosbuvir	Sovaldi

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Telaprevir	Incivek
Telbivudina	Tyzeka
Tenofovir	Viread
Tipranavir	Aptivus
Trifluridina	Genérico, Viroptic
Valacyclovir	Genérico, Valtrex
Valganciclovir	Valcyte
Zalcitabina (dideoxicitidine, ddC)	Hivid (retirado)
Zanamivir	Relenza
Zidovudina (azidotimidina, AZT)	Genérico, Retrovir
Zidovudina/lamivudina	Combivir
Zidovudina/lamivudina/abacavir	Trizivir

REFERENCIAS

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)-Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. www.hcvguidelines.org.

Günthard HF *et al.* Antiretroviral Treatment of Adult VIH Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2014;312:410.

Medical Letter. Antiviral drugs. *Med Lett Drugs Ther* 2013;11:19.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in VIH-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. https://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.

Panel on Treatment of VIH-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant VIH-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal VIH Transmission in the United States. https://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf.

Terrault NA *et al.* AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261.

Sitios web relevantes

https://www.aidsinfo.nih.gov
www.hiv-druginteractions.org
www.hivinsite.com
www.iasusa.org
www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La terapia antiviral combinada contra el VIH y el virus de la hepatitis B (HBV) está indicada en este paciente, dada la alta carga viral y el bajo recuento de células CD4. Sin embargo, el uso de metadona, y posiblemente un consumo excesivo de alcohol, requiere de mucho cuidado. El tenofovir más la emtricitabina (dos nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa) serían excelentes opciones como la "columna vertebral" del NRTI de un régimen totalmente supresorio, ya que ambos son activos contra el VIH-1 y el HBV, no interactúan con la metadona, y están disponibles para una vez al día en combinación de dosis fija. Se podría agregar un inhibidor de cadena como raltegravir o dolutegravir, o la combinación potenciada de darunavir/ritonavir. También hay otras alternativas. Antes de iniciar este régimen se debe controlar la función renal y hepática, evaluar el nivel de DNA del HBV, examinar al paciente para detectar la infección por hepatitis A y HCV, y se debe considerar una prueba de densidad mineral ósea. Se debe descartar el embarazo, y se debe aconsejar al paciente que el efavirenz no se debe tomar durante el embarazo. Se debe recomendar evitar el alcohol. El potencial para reducir los niveles de metadona con darunavir, si se utiliza, requiere de una estrecha vigilancia y posiblemente una mayor dosis de metadona. Finalmente, el paciente debe ser consciente de que el cese brusco de estos medicamentos puede precipitar un brote agudo de hepatitis.

CAPÍTULO

50

Agentes antimicrobianos misceláneos; desinfectantes, antisépticos y esterilizantes

Camille E. Beauduy, PharmD y Lisa G. Winston, MD*

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 56 años ingresa en la unidad de cuidados intensivos de un hospital para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Recibe ceftriaxona y azitromicina en el momento de la admisión, mejora rápidamente y es transferido a una sala semiprivada. El día 7 de su hospitalización, desarrolla una diarrea copiosa con ocho deposiciones, pero por lo demás está clínicamente estable. Se confirma infección por *Clostridium difficile* mediante pruebas de heces. ¿Cuál sería un tratamiento adecuado para la diarrea del paciente? El paciente es transferido a una habitación individual. El personal de limpieza pregunta qué producto debería utilizarse para limpiar la habitación del paciente.

METRONIDAZOL, FIDAXOMICINA, RIFAXIMINA, MUPIROCINA, POLIMIXINAS Y ANTISÉPTICOS URINARIOS

METRONIDAZOL

El metronidazol es un fármaco antiprotozoario de nitroimidazol (véase capítulo 52) que también posee una potente actividad antibacteriana contra los anaerobios, incluidas las especies de *Bacteroides* y *Clostridium*. El metronidazol es absorbido selectivamente por las bacterias anaeróbicas y protozoos sensibles. Una vez absorbido por los anaerobios, se reduce de forma no enzimática al reaccionar con ferredoxina reducida. Esta reducción da como resultado productos que se acumulan y son tóxicos para las células anaeróbicas. Los metabolitos del metronidazol se absorben en el DNA bacteriano, formando moléculas inestables. Esta acción ocurre sólo cuando el metronidazol se reduce parcialmente y, debido a que esta reducción generalmente ocurre sólo en células anaeróbicas, tiene un efecto relativamente pequeño sobre las células humanas o las bacterias aeróbicas.

El metronidazol se absorbe bien después de la administración oral, se distribuye ampliamente en los tejidos y alcanza niveles séricos de 4-6 mcg/mL después de una dosis oral de 250 mg. También se puede administrar por vía intravenosa. El medicamento penetra bien en el líquido cefalorraquídeo y el cerebro, alcanzando niveles similares a los del suero. El metronidazol se metaboliza en el hígado, proceso que puede verse afectado en caso de insuficiencia hepática.

El metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales anaeróbicas o mixtas (en combinación con otros agentes con actividad contra organismos aeróbicos), vaginitis (infección por trichomonas, vaginosis bacteriana), infección por *Clostridium difficile* y absceso cerebral. La dosis habitual es de 500 mg tres veces al día por vía oral o intravenosa (30 mg/kg/d).

* Los autores agradecen a Henry F. Chambers, MD, y Daniel H. Deck, PharmD, por sus contribuciones a ediciones anteriores de este capítulo.

La vaginitis puede tratarse con dosis única de 2 g. Se dispone de un gel vaginal para uso tópico.

Los efectos adversos incluyen náuseas, diarrea, estomatitis y neuropatía periférica cuando su uso es prologado. El metronidazol produce un efecto tipo disulfiram, y los pacientes deben ser informados sobre el riesgo que representa la ingestión de bebidas alcohólicas. Aunque es teratogénico en algunos animales, el metronidazol no se ha asociado con este efecto en humanos. Otras propiedades del metronidazol se discuten en el capítulo 52.

Un agente estructuralmente similar, el **tinidazol**, es un medicamento que se administra una vez al día, aprobado para el tratamiento de la infección por trichomonas, giardiasis, amebiasis y vaginosis bacteriana. También es activo contra bacterias anaeróbicas, pero no está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de infecciones anaeróbicas.

FIDAXOMICINA

La **fidaxomicina** es un antibiótico macrocíclico de espectro estrecho que es activo contra aerobios grampositivos y los anaerobios, pero carece de actividad contra bacterias gramnegativas. La fidaxomicina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad sigma de la RNA polimerasa. Cuando se administra por vía oral, la absorción sistémica es insignificante, pero las concentraciones fecales son altas. La fidaxomicina ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la infección por *C. difficile* en adultos. Es tan efectiva como la vancomicina oral, y puede estar asociada con tasas más bajas de enfermedad recurrente. La fidaxomicina se administra por vía oral en tabletas de 200 mg dos veces al día durante 10 días.

RIFAXIMINA

La **rifaximina** es un derivado de la rifampina. Es activo contra los aerobios grampositivos y gramnegativos y los anaerobios. La rifaximina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad beta de la RNA polimerasa dependiente del DNA. Cuando se administra por vía oral, la absorción sistémica es <0.5%, pero las concentraciones fecales son altas; después de tres días de tratamiento por la diarrea del viajero, las concentraciones fecales fueron de 8 000 mcg/g. La rifaximina fue aprobada originalmente por la FDA para el tratamiento de la diarrea del viajero, y ahora se utiliza en el tratamiento de la encefalopatía hepática, el síndrome del intestino irritable con diarrea y, ocasionalmente, como un complemento en casos de infección por *C. difficile* recurrente o refractaria en adultos. Las dosis habituales de rifaximina varían de 200 a 550 mg, administrados por vía oral de dos a tres veces al día dependiendo de la indicación. A diferencia de otras rifamicinas, no se cree que la rifaximina se asocie con las interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450, debido a su absorción limitada.

MUPIROCINA

La mupirocina (ácido pseudomónico) es una sustancia natural producida por *Pseudomonas fluorescens*. Se inactiva rápidamente después de la absorción y los niveles sistémicos son indetectables. Está disponible como una pomada para aplicación tópica.

La mupirocina es activa contra los cocos grampositivos, incluidos las cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles y resistentes a la meticilina. La mupirocina inhibe la isoleucil RNAt sintetasa estafilocócica. La resistencia de bajo nivel, definida como una concentración mínima inhibitoria (MIC) de hasta 100 mcg/mL, se debe a una mutación puntual en el gen de la enzima blanco. Se ha observado resistencia de bajo nivel después de un uso prolongado. Sin embargo, las concentraciones locales logradas con la aplicación tópica están muy por encima de esta MIC, y este nivel de resistencia no conduce a la falla clínica. La resistencia de alto nivel, con MIC que exceden 1 000 mcg/mL, se debe a la presencia de un segundo gen de la isoleucil tRNA sintetasa que codifica un plásmido. La resistencia de alto nivel da como resultado la pérdida completa de actividad. Las cepas con altos niveles de resistencia han causado brotes de infección por estafilococos asociados a hospitales y colonización. Aunque se encuentran mayores tasas de resistencia con el uso extensivo de mupirocina, la mayoría de los aislamientos estafilocócicos son todavía susceptibles.

La mupirocina está indicada para el tratamiento tópico de infecciones menores de la piel, como el impétigo (véase capítulo 61). La aplicación tópica en grandes áreas abiertas, como las úlceras por presión o heridas quirúrgicas, es un factor importante que conduce a la aparición de cepas resistentes a la mupirocina y no se recomienda. La mupirocina elimina temporalmente la portación nasal de *S. aureus* en pacientes o trabajadores de la salud, pero los resultados son variables con respecto a su capacidad para prevenir una infección estafilocócica posterior. Los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la descolonización son los que se someten a procedimientos ortopédicos o cardiotorácicos.

POLIMIXINAS

Las polimixinas son un grupo de péptidos básicos activos contra bacterias gramnegativas e incluyen **polimixina B** y **polimixina E (colistina)**. Las polimixinas actúan como detergentes catiónicos. Se adhieren y rompen las membranas de las células bacterianas. También se unen e inactivan la endotoxina. Los organismos grampositivos, *Proteus* sp. y *Neisseria* sp., son resistentes.

Debido a su toxicidad significativa con la administración sistémica (especialmente nefrotoxicidad), las polimixinas estuvieron, hasta hace poco, ampliamente restringidas al uso tópico. Los ungüentos que contienen polimixina B, 5 000 unidades/g, en mezclas con bacitracina o neomicina (o ambos) se aplican comúnmente a las lesiones cutáneas superficiales infectadas. La aparición de cepas de *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacteriaceae que son resistentes a todos los demás agentes ha renovado el interés en las polimixinas como agentes parenterales para el tratamiento de reparación de las infecciones causadas por estos organismos.

ANTISÉPTICOS URINARIOS

Los antisépticos urinarios son agentes orales que ejercen actividad antibacteriana en la orina pero tienen poco o ningún efecto antibacteriano sistémico. Su utilidad se limita a las infecciones del tracto urinario inferior.

Nitrofurantoína

En dosis terapéuticas, la **nitrofurantoína** es bactericida para muchas bacterias grampositivas y gramnegativas; sin embargo, *P. aeruginosa* y muchas cepas de *Proteus* son inherentemente resistentes. La nitrofurantoína tiene un complejo mecanismo de acción que no se ha podido explicar totalmente. La actividad antibacteriana parece correlacionarse con la conversión intracelular rápida de nitrofurantoína a productos intermedios altamente reactivos me-

diante reductasas bacterianas. Estos compuestos intermedios reaccionan inespecíficamente con muchas proteínas ribosomales e interrumpen los procesos metabólicos y la síntesis de proteínas, RNA y DNA. No se sabe cuál de las acciones múltiples de la nitrofurantoína es la principal responsable de su actividad bactericida.

No existe resistencia cruzada entre la nitrofurantoína y otros agentes antimicrobianos, y la resistencia emerge lentamente. Como la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas se ha vuelto más común en *Escherichia coli*, la nitrofurantoína se ha convertido en un importante agente oral alternativo para el tratamiento de la infección no complicada del tracto urinario.

La nitrofurantoína se absorbe bien después de la ingestión; se metaboliza y se excreta tan rápidamente que no se logra una acción antibacteriana sistémica. El fármaco se excreta en la orina mediante filtración glomerular y la secreción tubular. Con dosis diarias promedio se alcanzan concentraciones de 200 mcg/mL en la orina. En la insuficiencia renal, los niveles en orina son insuficientes para la acción antibacteriana, pero los niveles elevados en sangre pueden causar toxicidad. La nitrofurantoína está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa. Las recomendaciones tradicionales son evitar el uso en pacientes con eliminación de creatinina <60 mL/min; sin embargo, algunos datos sugieren que el tratamiento con nitrofurantoína a corto plazo es aceptable en pacientes con una eliminación de creatinina >30 mL/min.

La dosis para la infección del tracto urinario en adultos es de 100 mg por vía oral cuatro veces al día. Una formulación de acción prolongada (**Macrobid**) puede tomarse dos veces al día. Cada cápsula de acción prolongada contiene dos formas de nitrofurantoína: la nitrofurantoína macrocristalina, que tiene una disolución y absorción más lenta que el monohidrato de nitrofurantoína y constituye 25%; el restante 75% es monohidrato de nitrofurantoína contenido en una mezcla en polvo, que, al exponerse a los fluidos gástricos e intestinales, forma una matriz de gel que libera nitrofurantoína a lo largo del tiempo.

El medicamento no debe usarse para tratar la infección del tracto urinario superior. Es conveniente mantener un pH urinario por debajo de 5.5, lo que incrementa considerablemente la efectividad del fármaco. Una dosis diaria única de nitrofurantoína de 100 mg puede prevenir las infecciones recurrentes del tracto urinario en algunas mujeres.

La anorexia, las náuseas y los vómitos son los principales efectos secundarios de la nitrofurantoína. Pueden aparecer neuropatías y toxicidades pulmonares, particularmente con el uso prolongado o en pacientes con insuficiencia renal. La anemia hemolítica puede ocurrir en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La nitrofurantoína antagoniza la acción del ácido nalidíxico. Se han reportado erupciones, infiltración pulmonar y fibrosis, y otras reacciones de hipersensibilidad.

Mandelato de metenamina e hipurato de metenamina

El mandelato de metenamina es la sal del ácido mandélico y la metenamina y posee propiedades de estos dos antisépticos urinarios. El hipurato de metenamina es la sal del ácido hipúrico y la metenamina. Con un pH por debajo de 5.5, la metenamina libera formaldehído, que es antibacteriano (véase "Aldehídos", a continuación). El ácido mandélico oral o el ácido hipúrico se absorben y se excretan sin cambios en la orina. Estos medicamentos son bactericidas para algunas bacterias gramnegativas cuando el pH de la orina es inferior a 5.5.

El mandelato de metenamina, 1 g cuatro veces al día o hipurato de metenamina, 1 g dos veces al día por vía oral (en niños de 6 a 12 años, 500 mg cuatro veces al día o dos veces al día, respectivamente), se usa únicamente como antiséptico urinario para prevenir, no tratar, infección sintomática del tracto urinario. Los agentes acidificantes (p. ej., ácido ascórbico, 4-12 g/d) se pueden administrar para reducir el pH urinario por debajo de 5.5. Las sulfonamidas no se deben administrar al mismo tiempo porque pueden formar un compuesto insoluble con el formaldehído liberado por la metenamina. Las personas que toman mandelato de metenamina pueden mostrar resultados falsamente elevados en las pruebas para metabolitos de las catecolaminas.

DESINFECTANTES, ANTISÉPTICOS Y ESTERILIZANTES

Los desinfectantes son agentes químicos o procedimientos físicos que inhiben o eliminan microorganismos (cuadro 50-1). Los antisépticos son agentes desinfectantes químicos con efectos tóxicos tan leves para las células del hospedador que pueden utilizarse directamente sobre la piel, las membranas mucosas o las heridas. Los esterilizantes matan tanto las células vegetativas como las esporas cuando se aplican a materiales por periodos adecuados y con temperaturas apropiadas. Algunos de los términos utilizados en este contexto se definen en el cuadro 50-2.

La desinfección previene las infecciones reduciendo el número de organismos potencialmente infecciosos, al eliminarlos o diluirlos. La desinfección se puede lograr mediante la aplicación de agentes químicos o el uso de agentes físicos como radiación ionizante, calor seco o húmedo o vapor sobrecalentado (autoclave, 120 °C) para matar microorganismos. A menudo se usa una combinación de agentes, por ejemplo, agua y calor moderado a lo largo del tiempo (pasteurización), óxido de etileno y calor húmedo (un esterilizante), o adición de desinfectante a un detergente. La prevención de la infección también puede lograrse mediante lavado, lo que diluye el organismo potencialmente infeccioso.

La **higiene de las manos** es probablemente el medio más importante para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de persona a persona o de regiones de alta carga microbiana, por ejemplo, boca, nariz o intestino, a posibles sitios de infección. Para eliminar las bacterias se frotan las manos con alcohol, jabón y agua tibia. Los desinfectantes para la piel junto con el detergente y el agua son usados normalmente por los cirujanos en el proceso preoperatorio como exfoliante quirúrgico para las manos.

La evaluación de la efectividad de antisépticos, desinfectantes y esterilizantes, aunque aparentemente simple en principio, es muy compleja. Los factores en cualquier evaluación incluyen la resistencia intrínseca del microorganismo, la cantidad de microorganismos presentes, las poblaciones mixtas de organismos, la cantidad de material orgánico presente (p. ej., sangre, heces, tejido), la concentración y estabilidad del desinfectante o esterilizante, el tiempo y la temperatura de exposición, pH e hidratación y unión del agente a las superficies. Se definen ensayos de actividad específicos y estandarizados para cada uso. La toxicidad para los humanos también debe ser evaluada. En Estados Unidos, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) regula los desinfectantes y esterilizantes y la FDA regula los antisépticos.

Los usuarios de antisépticos, desinfectantes y esterilizantes deben considerar su toxicidad a corto y largo plazos porque pueden te-

CUADRO 50-1 Actividades de los desinfectantes

	Bacteria			Virus			Otros		
	Grampositivas	*Gramnegativas*	*Ácido graso*	*Esporas*	*Lipofílico*	*Hidrofílico*	*Hongos*	*Quistes amebianos*	*Priones*
Alcoholes (isopropanol, etanol)	HS	HS	S	R	S	V	—	—	R
Aldehídos (glutaraldehído, formaldehído)	HS	HS	MS	S (lento)	S	MS	S	—	R
Gluconato de clorhexidina	HS	MS	R	R	V	R	—	—	R
Hipoclorito de sodio, dióxido de cloro	HS	HS	MS	S (pH 7.6)	S	S (a alta conc)	MS	S	MS (a alta conc)
Hexaclorofeno	S (lento)	R	R	R	R	R	R	R	R
Povidona yodada	HS	HS	S	S (a alta conc)	S	R	S	S	R
Fenoles, compuestos de amoniocuaternario	HS	HS	MS	R	S	R	S	—	R

Conc: concentración; HS: altamente susceptible; MS: moderadamente susceptible; —: sin datos; R: resistente; S: susceptible; V: variable.

ner actividad biocida general y pueden acumularse en el medio ambiente o en el cuerpo. Los desinfectantes y antisépticos también pueden contaminarse con microorganismos resistentes, por ejemplo, esporas, *P. aeruginosa* o *Serratia marcescens*, y transmitir una infección. La mayor parte de los antisépticos tópicos interfiere en cierto grado con la cicatrización de las heridas. La limpieza de heridas con agua y jabón puede ser menos dañina que la aplicación de antisépticos.

Algunas de las clases químicas de antisépticos, desinfectantes y esterilizantes se describen brevemente en el texto que sigue. Se remite al lector a las referencias generales para descripciones de métodos de desinfección física y esterilización.

CUADRO 50-2 Términos de uso común relacionados con la eliminación química y física de microorganismos

Antisepsia	Aplicación de un agente al tejido vivo con el fin de prevenir la infección
Descontaminación	Proceso que produce una marcada reducción en el número o actividad de microorganismos
Desinfección	Tratamiento químico o físico que destruye la mayoría de los microbios y virus vegetativos, pero no las esporas, en o sobre superficies inanimadas
Saneamiento	Reducción de la carga microbiana en una superficie inanimada a un nivel considerado aceptable para fines de salud pública
Esterilización	Un proceso destinado a matar o eliminar todo tipo de microorganismos, incluidas las esporas, y que generalmente incluye virus, con una probabilidad aceptablemente baja de supervivencia
Pasteurización	Un proceso que mata microorganismos no esporulantes con agua caliente o vapor a 65-100 °C

ALCOHOLES

Los dos alcoholes utilizados con mayor frecuencia para la antisepsia y la desinfección son el **etanol** y el **alcohol isopropílico (isopropanol)**. Son rápidamente activos, matando bacterias vegetativas, *Mycobacterium tuberculosis* y muchos hongos, e inactivando virus lipofílicos. La concentración bactericida óptima es 60-90% en volumen en agua. Probablemente actúen por desnaturalización de proteínas. No se usan como esterilizantes porque no son esporicidas, no penetran en materia orgánica que contenga proteínas y pueden no ser activos contra los virus hidrofílicos. Su efecto de secado de la piel se puede aliviar mediante la adición de emolientes a la formulación. Se ha demostrado que el uso de desinfectantes a base de alcohol para las manos reduce la transmisión de agentes patógenos bacterianos asociados a la atención médica y es recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) como el método preferido de descontaminación de las manos en entornos de atención médica. Frotarse las manos a base de alcohol no es efectivo contra las esporas de *C. difficile*, y se requiere lavarse las manos con agua y jabón para su descontaminación, después de cuidar a un paciente con infección por este organismo.

Los alcoholes son inflamables y deben almacenarse en áreas frescas y bien ventiladas. Deben dejarse evaporar antes de la cauterización, la electrocirugía o la cirugía con láser. Los alcoholes pueden ser dañinos si se aplican directamente al tejido corneal. Por tanto, los instrumentos como los tonómetros que se han desinfectado en alcohol se deben enjuagar con agua estéril, o se debe permitir que el alcohol se evapore antes de usarlos.

CLORHEXIDINA

La clorhexidina es una biguanida catiónica con muy baja solubilidad en agua. El digluconato de clorhexidina soluble en agua se usa en

formulaciones a base de agua como antiséptico. Es activo contra bacterias vegetativas y micobacterias y tiene actividad variable contra hongos y virus. Adsorbe fuertemente a las membranas bacterianas, causando la fuga de moléculas pequeñas y la precipitación de proteínas citoplásmicas. Es activo a un pH 5.5-7.0. El gluconato de clorhexidina es más lento en su acción que los alcoholes, pero, debido a su persistencia, tiene actividad residual, produciendo una acción bactericida equivalente a los alcoholes. Es más eficaz contra los cocos grampositivos y menos activo contra los bacilos grampositivos y gramnegativos. La germinación de esporas es inhibida por la clorhexidina. El digluconato de clorhexidina es resistente a la inhibición por sangre y materiales orgánicos. Sin embargo, los agentes aniónicos y no iónicos en humectantes, jabones neutros y surfactantes pueden neutralizar su acción. Las formulaciones de digluconato de clorhexidina de 4% de concentración tienen una actividad antibacteriana ligeramente mayor que las formulaciones al 2% más nuevas. La combinación de gluconato de clorhexidina en alcohol al 70%, disponible en algunos países, incluido Estados Unidos, es el agente preferido para la antisepsia cutánea en muchos procedimientos quirúrgicos y percutáneos. La ventaja de esta combinación sobre la yodopovidona puede derivarse de su acción más rápida después de la aplicación, su actividad retenida después de la exposición a fluidos corporales y su actividad persistente en la piel. La clorhexidina tiene una capacidad irritante o sensibilizante de la piel muy baja. La toxicidad oral es baja porque se absorbe pobremente en el tracto alimentario. La clorhexidina no debe usarse durante la cirugía en el oído medio porque causa sordera neurosensorial. Durante la neurocirugía se puede encontrar una toxicidad neural similar.

HALÓGENOS

Yodo

El yodo en una solución 1:20 000 es bactericida en 1 minuto y mata las esporas en 15 minutos. La tintura de yodo USP contiene 2% de yodo y 2.4% de yoduro de sodio en alcohol. Es el antiséptico más activo para la piel no dañada. No se usa comúnmente debido a reacciones de hipersensibilidad graves y porque mancha la ropa y los vendajes.

Yodóforos

Los yodóforos son complejos de yodo con un agente tensioactivo como la **polivinilpirrolidona (PVP, yodo-povidona)**. Los yodóforos retienen la actividad del yodo; matan bacterias vegetativas, micobacterias, hongos y virus que contienen lípidos. Pueden ser esporicidas con exposición prolongada. Los yodóforos pueden usarse como antisépticos o desinfectantes, estos últimos contienen más yodo. La cantidad de yodo libre es baja, pero se libera a medida que se diluye la solución. Una solución de yodóforo debe diluirse de acuerdo con las instrucciones del fabricante para obtener una actividad completa.

Los yodóforos son menos irritantes y menos propensos a producir hipersensibilidad cutánea que la tintura de yodo. Requieren tiempo de secado en la piel antes de activarse, lo que puede ser una desventaja. Aunque los yodóforos tienen un espectro de actividad algo más amplio que la clorhexidina, incluida la acción esporicida, carecen de su actividad persistente en la piel.

Cloro

El cloro es un fuerte agente oxidante y un desinfectante universal que comúnmente se proporciona como una solución de **hipoclorito de sodio** al 5.25%, una formulación típica para el **blanqueador doméstico**. Debido a que las formulaciones pueden variar, la concentración exacta debe verificarse en la etiqueta. Una dilución 1:10 de lejía de uso doméstico (que produce una concentración de 0.525%) proporciona 5 000 ppm de cloro disponible. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan esta concentración en la desinfección de derrames de sangre. Menos de 5 ppm mata las bacterias vegetativas, mientras que hasta 5 000 ppm son necesarias para matar las esporas bacterianas. Una concentración de 1 000-10 000 ppm es tuberculocida. Cien ppm matan las células fúngicas vegetativas en 1 hora, pero las esporas de hongos requieren 500 ppm. Los virus se inactivan en 200-500 ppm. Las diluciones de hipoclorito de sodio compuestas por un pH de 7.5-8.0 del agua del grifo conservan su actividad durante meses cuando se mantienen en recipientes opacos y bien cerrados. La apertura y el cierre frecuentes del contenedor reducen notablemente la actividad.

Debido a que el cloro es inactivado por la sangre, el suero, las heces y los materiales que contienen proteínas, las superficies deben limpiarse antes de aplicar el desinfectante de cloro. El ácido hipocloroso no asociado (HOCl) es el agente biocida activo. Cuando se aumenta el pH, se forma el ion de hipoclorito menos activo, OCl^-. Cuando las soluciones de hipoclorito entran en contacto con el formaldehído, se forma el carcinógeno bisclorometilo. La rápida evolución del cloro gaseoso irritante se produce cuando las soluciones de hipoclorito se mezclan con ácido y orina. Las soluciones son corrosivas para el aluminio, la plata y el acero inoxidable.

Los compuestos alternativos liberadores de cloro incluyen **dióxido de cloro** y **cloramina-T**. Estos agentes tienen una acción bactericida prolongada.

FENÓLICOS

El **fenol** en sí (quizás el más antiguo de los antisépticos quirúrgicos) ya no se usa como desinfectante debido a su efecto corrosivo sobre los tejidos, su toxicidad cuando se absorbe y su efecto carcinogénico. Estas acciones adversas disminuyen al formar derivados en los que un grupo funcional reemplaza un átomo de hidrógeno en el anillo aromático. Los agentes fenólicos más comúnmente usados son ***o*-fenilfenol, *o*-bencil-*p*-clorofenol** y ***p* amilfenol-terciario**. Las mezclas de derivados fenólicos se usan a menudo y algunas de éstas se derivan de destilados de alquitrán de hulla, por ejemplo, cresoles y xilenos. La absorción e irritación de la piel ocurren incluso con estos derivados, y es necesario un cuidado apropiado en su uso. A menudo se agregan detergentes a las formulaciones para limpiar y eliminar el material orgánico que puede disminuir la actividad de un compuesto fenólico.

Los compuestos fenólicos interrumpen las paredes celulares y las membranas, precipitan las proteínas e inactivan las enzimas. Son bactericidas (incluyendo micobacterias) y fungicidas, y son capaces de inactivar virus lipofílicos. No son esporicidas. Se deben seguir las recomendaciones de dilución y tiempo de exposición del fabricante.

Los desinfectantes fenólicos se usan para la descontaminación de superficies duras en hospitales y laboratorios, por ejemplo, pisos, camas y mesetas o bancos. No se recomienda su uso en guarderías y especialmente cerca de los bebés, donde su empleo se ha asociado con hiperbilirrubinemia. El uso de **hexaclorofeno** como desinfectante de la piel ha causado edema cerebral y convulsiones en bebés prematuros y, ocasionalmente, en adultos. Ya no está disponible en Estados Unidos.

COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO

Los compuestos de amonio cuaternario ("quats") son detergentes catiónicos tensioactivos. El catión activo tiene al menos una cade-

na larga de hidrocarburos hidrófugos, que hace que las moléculas se concentren como una capa orientada en la superficie de las soluciones y las partículas coloidales o suspendidas. La porción de nitrógeno cargada del catión tiene una alta afinidad por el agua y evita la separación fuera de la solución. La acción bactericida de los compuestos cuaternarios se ha atribuido a la inactivación de las enzimas productoras de energía, la desnaturalización de proteínas y la alteración de la membrana celular. Estos agentes son fungistáticos y esporostáticos y también inhiben las algas. Son bactericidas para las bacterias grampositivas y moderadamente activos contra bacterias gramnegativas. Los virus lipofílicos están inactivados. No son tuberculocidas o esporicidas, y no inactivan los virus hidrofílicos. Los compuestos de amonio cuaternario se unen a la superficie de la proteína coloidal en sangre, suero y leche y a las fibras en algodón, trapeadores, paños y toallas de papel utilizados para aplicarlos, lo que puede causar la inactivación del agente al eliminarlo de la solución. Son inactivados por detergentes aniónicos (jabones), por muchos detergentes no iónicos y por iones de calcio, magnesio, férrico y aluminio.

Los compuestos cuaternarios se usan para el saneamiento de superficies no críticas (pisos, bancos, etc.). Su baja toxicidad ha llevado a su uso como desinfectantes en las instalaciones de producción de alimentos. El CDC recomienda que los compuestos de amonio cuaternario como el **cloruro de benzalconio** *no* se usen como antisépticos porque se han producido varios brotes de infecciones debidas al crecimiento de *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas en soluciones antisépticas de amonio cuaternario.

ALDEHÍDOS

El **formaldehído** y el **glutaraldehído** se usan para la desinfección o esterilización de instrumentos como los endoscopios de fibra óptica, equipos de terapia respiratoria, hemodializadores e instrumentos dentales que no pueden resistir la exposición a las altas temperaturas de la esterilización con vapor. No son corrosivos para metal, plástico o caucho. Estos agentes tienen un amplio espectro de actividad contra microorganismos. Actúan por alquilación de grupos químicos en proteínas y ácidos nucleicos. Las fallas de desinfección o esterilización pueden ocurrir como resultado de la dilución por debajo de la concentración efectiva conocida, la presencia de material orgánico y la falla del líquido para penetrar en pequeños canales en los instrumentos. Existen baños de circulación automáticos que aumentan la penetración de la solución de aldehído en el instrumento y disminuyen la exposición del operador a humos irritantes.

El formaldehído está disponible como una solución al 40% en peso por volumen en agua (100% de **formalina**). Una solución de formaldehído al 8% en agua tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias, hongos y virus. La actividad esporicida puede tardar hasta 18 horas. Su rapidez de acción se ve incrementada por la solución en isopropanol al 70%. Las soluciones de formaldehído se usan para la desinfección de alto nivel de los hemodializadores, la preparación de vacunas y la preservación y el embalsamamiento de los tejidos. Las soluciones de formaldehído al 4% (formalina al 10%) utilizadas para la fijación de tejidos y el embalsamamiento pueden no ser micobactericidas.

El glutaraldehído es un dialdehído (1.5-pentanedial). Las soluciones de 2% en peso por volumen de glutaraldehído son las más comúnmente usadas. La solución debe alcalinizarse a pH 7.4-8.5 para la activación. Las soluciones activadas son bactericidas, esporicidas, fungicidas y viricidas tanto para virus lipófilos como hidrófilos. El glutaraldehído tiene una mayor actividad esporicida que el formaldehído, pero puede tener menos actividad tuberculocida. La acción letal contra las micobacterias y las esporas puede requerir una exposición prolongada. Una vez activadas, las soluciones tienen una vida útil de 14 días, luego de lo cual la polimerización reduce la actividad. Otros medios de activación y estabilización pueden aumentar la vida útil. Debido a que las soluciones de glutaraldehído se reutilizan con frecuencia, la razón más común para la pérdida de actividad es la dilución y la exposición a material orgánico. Se recomiendan tiras de prueba para medir la actividad residual.

El formaldehído tiene un olor acre característico y es altamente irritante para las membranas mucosas respiratorias y los ojos en concentraciones de 2-5 ppm. La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de Estados Unidos (OSHA) ha declarado que el formaldehído es un carcinógeno potencial y ha establecido un estándar de exposición del empleado que limita la exposición promedio ponderada en el tiempo (TWA) de 8 horas a 0.75 ppm. Es aconsejable proteger a los trabajadores de la salud de la exposición a concentraciones de glutaraldehído superiores a 0.2 ppm. Es posible que sea necesario aumentar el intercambio de aire, el cierre en campanas con escapes, las tapas ajustadas en los dispositivos de exposición y el uso de equipo de protección personal, como gafas de protección, respiradores y guantes, para lograr estos límites de exposición.

El **ortoftalaldehído (OPA)** es un esterilizante químico de dialdehído fenólico con un espectro de actividad comparable al glutaraldehído, aunque actúa con mayor frecuencia como un rápido bactericida. La solución OPA normalmente contiene 0.55% de OPA. Su etiqueta afirma que la desinfección de alto nivel se puede lograr en 12 minutos a temperatura ambiente en comparación con 45 minutos para glutaraldehído al 2.4%. A diferencia del glutaraldehído, OPA no requiere activación, es menos irritante para las membranas mucosas y no requiere monitoreo de exposición. Tiene una buena compatibilidad de materiales y un perfil de seguridad ambiental aceptable. OPA es útil para la desinfección o esterilización de endoscopios, instrumentos quirúrgicos y otros dispositivos médicos.

AGUA SUPEROXIDIZADA

La electrólisis de solución salina produce una mezcla de oxidantes, principalmente ácido hipocloroso y cloro, con potentes propiedades desinfectantes y esterilizantes. La solución generada por el proceso, que ha sido comercializada y distribuida como **Sterilox** para la desinfección de endoscopios y materiales dentales, es rápidamente bactericida, fungicida, tuberculocida y esporicida. La desinfección de alto nivel se logra con un tiempo de contacto de 10 minutos. La solución no es tóxica ni irritante, y no requiere precauciones especiales de disposición.

COMPUESTOS DE PEROXÍGENO

Los compuestos de peroxígeno, **peróxido de hidrógeno** y **ácido peracético** tienen una alta actividad de eliminación y un amplio espectro contra bacterias, esporas, virus y hongos cuando se usan en concentraciones apropiadas. Tienen la ventaja de que sus productos de descomposición no son tóxicos y no dañan el medio ambiente. Son poderosos oxidantes que se utilizan principalmente como desinfectantes y esterilizantes.

El peróxido de hidrógeno es un desinfectante muy efectivo cuando se usa para objetos inanimados o materiales con bajo con-

tenido orgánico como agua. Los sistemas que producen vapor de peróxido de hidrógeno o niebla seca ahora están disponibles para la descontaminación de las salas en las instalaciones de salud. Los organismos que producen las enzimas catalasa y peroxidasa degradan rápidamente el peróxido de hidrógeno. Los productos inocuos de degradación son el oxígeno y el agua. Las soluciones concentradas que contienen 90% en peso por volumen de H_2O_2 se preparan electroquímicamente. Cuando se diluyen en agua desionizada de alta calidad al 6 y 3% y se colocan en recipientes limpios, los productos se mantienen estables. Las concentraciones de peróxido de hidrógeno al 10-25% son esporicidas. El peróxido de hidrógeno en fase de vapor (VPHP) es un esterilizante gaseoso frío que tiene el potencial de reemplazar los gases tóxicos o cancerígenos del óxido de etileno y el formaldehído. VPHP no requiere una cámara presurizada y está activo a temperaturas tan bajas como 4 ˚C y concentraciones tan bajas como 4 mg/L. Es incompatible con líquidos y productos de celulosa. Penetra en la superficie de algunos plásticos. Para la esterilización de endoscopios se encuentran disponibles equipos automatizados que utilizan peróxido de hidrógeno vaporizado o peróxido de hidrógeno mezclado con ácido fórmico.

El ácido peracético (CH_3COOOH) se prepara comercialmente a partir de peróxido de hidrógeno, ácido acético y un catalizador tal como ácido sulfúrico. Es explosivo en su forma pura. Por lo general, se usa en solución diluida y se transporta en contenedores con tapas ventiladas para evitar el aumento de la presión a medida que se libera el oxígeno. El ácido peracético es más activo que el peróxido de hidrógeno como agente bactericida y esporicida. Las concentraciones de 250-500 ppm son eficaces contra una amplia gama de bacterias en 5 minutos a pH 7.0 a 20 ˚C. Las esporas bacterianas son inactivadas por el ácido peracético de 500 a 30 000 ppm. Sólo se requieren concentraciones ligeramente elevadas en presencia de materia orgánica. Los virus requieren exposiciones variables. Los enterovirus requieren 2 000 ppm durante 15 a 30 minutos para la inactivación.

Se ha desarrollado una máquina automática que utiliza líquido de ácido peracético tamponado con una concentración de 0.1 a 0.5% para la esterilización de instrumentos médicos, quirúrgicos y dentales. Los sistemas de esterilización con ácido peracético también se han adoptado para hemodializadores. Las industrias de procesamiento de alimentos y bebidas utilizan extensamente el ácido paracético, ya que los productos de descomposición en alta dilución no producen un olor, sabor o toxicidad desagradable, y no es necesario enjuagar.

El ácido peracético es un potente promotor tumoral pero un carcinógeno débil. No es mutagénico en la prueba de Ames.

IRRADIACIÓN ULTRAVIOLETA

La irradiación ultravioleta se utiliza en algunas instalaciones de atención médica como un modo alternativo de desinfección para las áreas de atención al paciente. Normalmente se emplea a través de un sistema automatizado, lo que permite una menor exposición del personal a los productos de descontaminación. Tiene una rápida actividad cidal contra numerosos patógenos, proporcionando una descontaminación efectiva para la mayoría de las bacterias vegetativas en menos de 25 minutos y contra *C. difficile* en menos de una hora.

METALES PESADOS

En la actualidad los metales pesados, principalmente el mercurio y la plata, son usados con poca frecuencia como desinfectantes. El mercurio es un peligro ambiental, y algunas bacterias patógenas han desarrollado resistencia mediada por plásmidos a los mercuriales. La hipersensibilidad al timerosal es común, posiblemente en hasta un 40% de la población. Estos compuestos se absorben de la solución mediante cierres de goma y plástico. El **timerosal** 0.001-0.004% sigue siendo utilizado de manera segura como conservante de vacunas, antitoxinas y suero inmune. A pesar de que nunca se ha logrado demostrar una asociación causal con casos de autismo, y que las demandas originales sobre su relación con esta enfermedad resultaron ser fraudulentas, las vacunas libres de timerosal están disponibles para su uso en niños y mujeres embarazadas.

Las sales de plata inorgánicas son fuertemente bactericidas. El **nitrato de plata**, 1:1 000, se había usado con mayor frecuencia, especialmente como preventivo de la oftalmitis gonocócica en los recién nacidos. Los ungüentos antibióticos han reemplazado al nitrato de plata para esta indicación. La **sulfadiazina de plata** libera lentamente plata y se usa para suprimir el crecimiento bacteriano en las quemaduras (véase capítulo 46).

ESTERILANTES

Durante muchos años, el **vapor de agua** presurizado (**autoclave**) a 120 ˚C durante 30 minutos ha sido el método básico para esterilizar instrumentos y otros materiales resistentes al calor. Cuando no es posible el tratamiento en autoclave, como con instrumentos con lente y materiales que contienen plástico y caucho, el **óxido de etileno**, diluido con fluorocarbono o dióxido de carbono para disminuir el riesgo de explosión, se ha utilizado a 440-1 200 mg/L a 45-60 ˚C con 30-60% de humedad relativa. Las concentraciones más altas se han utilizado para aumentar la penetración.

El óxido de etileno se clasifica como mutágeno y carcinógeno. El límite de exposición permisible (PEL) de OSHA para óxido de etileno es 1 ppm calculado como un promedio ponderado en el tiempo. Entre los esterilizantes alternativos que se utilizan cada vez más se incluyen el peróxido de hidrógeno en fase de vapor, el ácido peracético, el ozono, el plasma de gas, el dióxido de cloro, el formaldehído y el óxido de propileno. Cada uno de estos esterilizantes tiene posibles ventajas y problemas. Los sistemas automáticos de ácido peracético se utilizan cada vez más para la descontaminación de alto nivel y la esterilización de endoscopios y hemodializadores debido a su efectividad, características automatizadas y la baja toxicidad de los productos residuales de la esterilización.

CONSERVANTES

Los desinfectantes se usan como conservantes para evitar el crecimiento excesivo de bacterias y hongos en productos farmacéuticos, sueros y reactivos de laboratorio, productos cosméticos y lentes de contacto. Los frascos de medicamentos de uso múltiple que pueden reingresarse a través de un diafragma de goma, gotas para los ojos y gotas nasales requieren conservantes. Los conservantes no deben ser irritantes ni tóxicos para los tejidos en los que se aplicarán, deben ser eficaces para evitar el crecimiento de microorganismos que puedan contaminar las soluciones, y deben tener suficiente solubilidad y estabilidad para mantenerse activos.

Los agentes conservantes comúnmente usados incluyen ácidos orgánicos como el **ácido benzoico** y las sales, los **parabenos** (ésteres alquílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico), ácido sórbico y sales, compuestos fenólicos, compuestos de amonio cuaternario, alcoholes y mercuriales como el timerosal en 0.001-0.004% de concentración.

RESUMEN Antimicrobianos misceláneos

Subclase, fármacos	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidad, interacciones
NITROIMIDAZOL				
• Metronidazol	Interrupción de la cadena de transporte de electrones	Actividad bactericida contra bacterias anaerobias susceptibles y protozoos	Infecciones anaeróbicas • vaginitis • colitis por *C. difficile*	Oral o IV • eliminación hepática ($t_{½}$ 8 h) • reacción similar a disulfiram cuando se administra con alcohol • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal • sabor metálico • neuropatía • convulsiones
• *Tinidazol: oral; similar al metronidazol pero dosificado una vez al día; aprobado para trichomonas, giardiasis y amebiasis*				
MACRÓLIDOS				
• Fidaxomicina	Inhibe la RNA polimerasa bacteriana	Bactericida en bacterias grampositivas	Colitis por *C. difficile*	Oral • niveles sanguíneos insignificantes • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal inespecífico
RIFAMICINA				
• Rifaximina	Inhibe la RNA polimerasa bacteriana	Actividad bactericida en bacterias grampositivas y gramnegativas	Diarrea del viajero, encefalopatía hepática, colitis por síndrome del intestino irritable	Oral • niveles sanguíneos insignificantes • *Toxicidad:* náuseas
ANTISÉPTICOS URINARIOS				
• Nitrofurantoína	No se entiende completamente • interrumpe la síntesis de proteínas e inhibe múltiples sistemas de enzimas bacterianos	Actividad bacteriostática o bactericida contra bacterias susceptibles	Infecciones del tracto urinario no complicadas • profilaxis a largo plazo	Oral • eliminación renal rápida ($t_{½}$ 0.5 h) • los niveles sanguíneos son insignificantes • está contraindicado en la insuficiencia renal • *Toxicidad:* malestar gastrointestinal • neuropatías • neumonitis por hipersensibilidad
• *Hipurato de metenamina y mandelato de metenamina: oral; liberar formaldehído a pH ácido en la orina; usado sólo para profilaxis, no tratamiento, de infecciones del tracto urinario*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS VARIOS	
Colistimetato de sodio	Genérico, Coly-Mycin M
Fidaxomicina	Dificid
Hipurato de metenamina	Genérico, Hiprex
Mandelato de metenamina	Genérico, Mandelamina
Metronidazol	Genérico, Flagyl, Metro
Mupirocina	Genérico, Bactroban, Centany
Nitrofurantoína	Genérico, Macrodantina, Macrobid
Polimixina B (sulfato de polimixina B)	Genérico
DESINFECTANTES, ANTISÉPTICOS Y ESTERILANTES	
Benzalconio	Genérico, Zefiran
Gluconato de clorhexidina, enjuague bucal: 0.12%	Peridex, Periogard
Gluconato de clorhexidina tópico	Genérico, Hibiclens, Betasept, otros
Glutaraldehído	Cidex
Nitrato de plata	Genérico
Nitrofurazona	Generic, Furacina
Orto-ftalaldehido	Cidex OPA
Peróxido de benzoilo	Genérico
Povidona yodada	Genérico, Betadine
Timerosal	Genérico, Mersol
Tintura de yodo	Genérico
Yodo acuoso	Genérico, Solución de Lugol

REFERENCIAS

Bischoff WE, *et al*. Handwashing compliance by health care workers: The impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. *Arch Intern Med* 2000;160:1017.

Chambers HF, Winston LG. Mupirocin prophylaxis misses by a nose. *Ann Intern Med* 2004;140:484.

Gordin FM, *et al*. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based hand-rub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:650.

Hoonmo LK, DuPont HL. Rifaximin: A unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:17.

Humphreys PN. Testing standards for sporicides. *J Hosp Infect* 2011;77:193.

Louie TJ, *et al*. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011;364:422.

Medical Letter. Tinidazole (Tindamax)—a new anti-protozoal drug. *Med Lett Drugs Ther* 2004;46:70.

Meyer GW. Endoscopedisinfection. www.uptodate.com/contents/endoscope-disinfection. UpToDate 2017.

Noorani A, *et al*. Systematicreview and meta-analysis of preoperativeantisepsiswithchlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminatedsurgery. *Br J Surg* 2010;97:1614.

Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and sterilization in health care facilities: an overview and current issues. *Infect Dis Clin N Am* 2016;30:609.

Rutala WA, Weber DJ. New disinfection and sterilization methods. *Emerg Infect Dis* 2001;7:348.

Widmer AF, Frei R. Decontamination, disinfection, and sterilization. En: Murray PR, *et al.* (eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. American Society for Microbiology; 1999.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El paciente puede ser tratado con metronidazol oral, que es un medicamento apropiado para casos leves a moderados de infección por *C. difficile*. La vancomicina oral también es una alternativa razonable y es el tratamiento preferido para casos graves y pacientes mayores. La fidaxomicina es un tratamiento efectivo para la infección por *C. difficile*, pero es más costoso que otros medicamentos de primera línea. La habitación debe limpiarse con una solución de cloro (5 000 ppm) porque es esporicida. Otros desinfectantes esporicidas también pueden ser efectivos.

CAPÍTULO

51 Uso clínico de agentes antimicrobianos

Harry W. Lampiris, MD y Daniel S. Maddix, Pharm D

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 65 años se somete a una cistoscopia debido a la presencia de hematuria microscópica para descartar una neoplasia urológica. El paciente tiene disuria y piuria leves y recibe empíricamente terapia oral con ciprofloxacina para la presunta infección del tracto urinario antes del procedimiento, el cual tolera bien. Aproximadamente 48 horas después del procedimiento, el paciente acude al servicio de urgencias con confusión, disuria y escalofríos. El examen físico revela una presión arterial de 90/50, un pulso de 120, una temperatura de 38.5 ˚C y frecuencia respiratoria de 24. El paciente está desorientado, pero en el examen físico no se halla nada que llame la atención. Las pruebas de laboratorio muestran WBC 24 000/mm^3 y lactato sérico elevado; el análisis de orina muestra 300 WBC por campo y bacterias 4+. ¿Qué posibles organismos pueden ser responsables de los síntomas del paciente? En este punto, ¿qué antibiótico(s) elegiría para la terapia inicial de esta infección potencialmente mortal?

El desarrollo de medicamentos antimicrobianos representa uno de los avances más importantes en terapéutica, tanto en el control o la cura de infecciones graves como en la prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas de otras modalidades terapéuticas como la quimioterapia contra el cáncer, la inmunosupresión y la cirugía. Sin embargo, existen pruebas contundentes de que los antimicrobianos están ampliamente sobreprescritos en pacientes ambulatorios en Estados Unidos y la disponibilidad de agentes antimicrobianos sin prescripción en muchos países en desarrollo, al facilitar el desarrollo de la resistencia, ha limitado severamente las opciones terapéuticas en el tratamiento de infecciones que constituyen un riesgo para la vida. Por tanto, el médico debe determinar primero si la terapia antimicrobiana está justificada para un paciente determinado. Las preguntas específicas que uno debe hacer son las siguientes:

1. ¿Se indica un agente antimicrobiano sobre la base de hallazgos clínicos? ¿O es prudente esperar hasta que los hallazgos clínicos se vuelvan evidentes?
2. ¿Se han obtenido muestras clínicas apropiadas para establecer un diagnóstico microbiológico?
3. ¿Cuáles son los agentes etiológicos probables para la enfermedad del paciente?
4. ¿Qué medidas deberían tomarse para proteger a las personas expuestas al primer caso para evitar casos secundarios y qué medidas deberían implementarse para evitar una mayor exposición?
5. ¿Existe evidencia clínica (p. ej., de ensayos clínicos bien ejecutados) de que la terapia antimicrobiana conferirá un beneficio clínico para el paciente?

Una vez que se identifica una causa específica basada en pruebas microbiológicas específicas, se deben considerar las siguientes preguntas adicionales:

1. Si se identifica un patógeno microbiano específico, ¿se puede sustituir un agente de espectro más estrecho por el fármaco empírico inicial?
2. ¿Es necesario un agente o una combinación de agentes?
3. ¿Cuál es la dosis óptima, la vía de administración y la duración de la terapia?
4. ¿Qué pruebas específicas (p. ej., prueba de sensibilidad) deberían tomarse para identificar a los pacientes que no responderán al tratamiento?
5. ¿Qué medidas complementarias se pueden tomar para erradicar la infección? Por ejemplo, ¿es factible la cirugía para la extracción de tejido desvitalizado o cuerpos extraños —o el drenaje de un absceso —en los que los agentes antimicrobianos pueden ser incapaces de penetrar? ¿Es posible disminuir la dosis de terapia inmunosupresora en pacientes que se han sometido a un trasplante de órganos? ¿Es posible reducir la morbilidad o la mortalidad debido a la infección al reducir la respuesta inmunitaria del huésped a la infección (p. ej., mediante el uso de corticosteroides para el tratamiento de una neumonía grave por *Pneumocystis jiroveci* o meningitis por *Streptococcus pneumoniae*)?

TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA

Los agentes antimicrobianos se usan frecuentemente antes de que se conozca el patógeno responsable de una enfermedad particular o la sensibilidad a un agente antimicrobiano particular. Este uso de agentes antimicrobianos se denomina terapia empírica (o presuntiva) y se basa en la experiencia con una entidad clínica particular. La justificación usual para la terapia empírica es la esperanza de que la intervención temprana mejore el resultado; en los mejores casos, esto se ha establecido mediante ensayos clínicos prospectivos, controlados con placebo y doble ciego. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento de los episodios febriles en pacientes neutropénicos con cáncer mediante terapia antimicrobiana empírica tiene beneficios impresionantes en la morbilidad y la mortalidad, aunque el agente bacteriano específico responsable de la fiebre se determina sólo en una minoría de dichos episodios.

Finalmente, hay muchas entidades clínicas, como ciertos episodios de neumonía adquirida en la comunidad, en los cuales es difícil identificar un patógeno específico. En tales casos, una respuesta clínica a la terapia empírica puede ser una pista importante del patógeno probable.

Con frecuencia, los signos y síntomas de la infección disminuyen como resultado de la terapia empírica, y los resultados de las pruebas microbiológicas deben estar disponibles para establecer un diagnóstico microbiológico específico. En el momento en que se identifica el organismo patógeno responsable de la enfermedad, la terapia empírica se modifica de manera óptima para la **terapia definitiva**, que es generalmente más estrecha en cobertura y se administra por un periodo adecuado en función de los resultados de los ensayos clínicos, o de la experiencia cuando los datos de los ensayos clínicos no están disponibles.

Acercamiento a la terapia empírica

La iniciación de la terapia empírica debe seguir un enfoque específico y sistemático.

A. Formulación de un diagnóstico clínico de infección microbiana

Usando todos los datos disponibles, el médico debe determinar que existe un síndrome clínico compatible con la infección (p. ej., neumonía, celulitis, sinusitis).

B. Obtención de muestras para el examen de laboratorio

El examen de las muestras teñidas por microscopía o el simple examen de una muestra de orina no centrifugada en busca de glóbulos blancos y bacterias puede proporcionar importantes pistas etiológicas inmediatas. Los cultivos de sitios anatómicos seleccionados (sangre, esputo, orina, líquido cefalorraquídeo y heces) y los métodos no cultivables (prueba de antígeno, reacción en cadena de la polimerasa y serología) también pueden confirmar agentes etiológicos específicos.

C. Formulación de un diagnóstico microbiológico

La historia, el examen físico y los resultados de laboratorio disponibles de inmediato (p. ej., tinción de Gram de la orina o el esputo) pueden proporcionar información altamente específica. Por ejemplo, en un hombre joven con uretritis y un frotis con tinción Gram del meato uretral que demuestra diplococos gramnegativos intracelulares, el patógeno más probable es *Neisseria gonorrhoeae*. Sin embargo, en este último caso, el médico debe tener en cuenta que un número significativo de pacientes con uretritis gonocócica tienen tinciones gramnegativas para el organismo y que un número significativo de pacientes con uretritis gonocócica albergan una infección por clamidia concurrente que no se demuestra en el frotis con tinción Gram.

D. Determinación de la necesidad de terapia empírica

El inicio de la terapia empírica es una decisión clínica importante basada por un lado en la experiencia y por otro en los datos de los ensayos clínicos. La terapia empírica está indicada cuando existe un riesgo significativo de morbilidad o mortalidad graves si la terapia se detiene hasta que el laboratorio clínico detecte un patógeno específico.

En otros contextos, la terapia empírica puede estar indicada por razones de salud pública más que por un resultado superior demostrado de la terapia en un paciente específico. Por ejemplo, la uretritis en un hombre joven sexualmente activo generalmente requiere tratamiento para *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* a pesar de la ausencia de confirmación microbiológica en el momento del diagnóstico. Debido a que el riesgo de incumplimiento de las visitas de seguimiento en esta población de pacientes puede conducir a una mayor transmisión de estos patógenos de transmisión sexual, se justifica la terapia empírica.

E. Iniciación del tratamiento

La selección de la terapia empírica puede basarse en el diagnóstico microbiológico o un diagnóstico clínico sin pistas microbiológicas disponibles. Si no se dispone de información microbiológica, el espectro antimicrobiano del agente o agentes elegidos debe ser necesariamente más amplio, teniendo en cuenta los patógenos más probables responsables de la enfermedad del paciente.

Elección del agente antimicrobiano

La selección entre varios medicamentos depende de **factores del huésped** que incluyen los siguientes: 1) enfermedades concomitantes (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]), neutropenia debido al uso de quimioterapia citotóxica, trasplante de órganos, enfermedad hepática o renal crónica grave) o el uso de medicamentos inmunosupresores; 2) efectos adversos previos del medicamento; 3) eliminación o desintoxicación alterada del fármaco (puede estar genéticamente predeterminada, pero con mayor frecuencia se asocia con un deterioro de la función renal o hepática debido a una enfermedad subyacente); 4) edad del paciente; 5) estado de gestación; y 6) exposición epidemiológica (p. ej., contacto con familiares enfermos o mascotas, hospitalización reciente, viajes recientes, exposición ocupacional o nueva pareja sexual).

Los **factores farmacológicos** incluyen 1) la cinética de absorción, distribución y eliminación; 2) la capacidad del medicamento para ser enviado al sitio de la infección; 3) la toxicidad potencial de un agente; y 4) interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con otros fármacos.

El conocimiento de la **sensibilidad** de un organismo a un agente específico en un entorno hospitalario o comunitario es importante en la selección de la terapia empírica. Las diferencias farmacocinéticas entre los agentes con espectros antimicrobianos similares pueden aprovecharse para reducir la frecuencia de la dosificación (p. ej., la ceftriaxona, ertapenem o la daptomicina pueden administrarse de manera conveniente una vez cada 24 horas).

Finalmente, se está dando mayor consideración al costo de la terapia antimicrobiana, especialmente cuando se dispone de agentes múltiples con eficacia y toxicidad comparable para una infección específica. El cambio de antibióticos intravenosos a orales para una administración prolongada puede ser particularmente rentable.

En los cuadros 51-1 y 51-2 se ofrecen guías breves para la terapia empírica basada en el presunto diagnóstico microbiano y el sitio de la infección.

TERAPIA ANTIMICROBIANA DE INFECCIONES CON ETIOLOGÍA CONOCIDA

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL CULTIVO

Las muestras debidamente obtenidas y procesadas para el cultivo producen a menudo una información confiable sobre la causa de la infección. La falta de un diagnóstico microbiológico confirmatorio puede deberse a lo siguiente:

1. Error de muestra, por ejemplo, obtención de cultivos después de que se hayan administrado agentes antimicrobianos, volumen o cantidad inadecuadas de muestras obtenidas, o contaminación de muestras enviadas para el cultivo.
2. Organismos no cultivables o de crecimiento lento (*Histoplasma capsulatum*, especies de *Bartonella* o *Brucella*), en los que a menudo se descartan los cultivos antes de que haya ocurrido un crecimiento suficiente para la detección.
3. Solicitud de cultivos *bacterianos* cuando la infección se debe a otros organismos.
4. No se reconoce la necesidad de medios especiales o técnicas de aislamiento (p. ej., el agar del extracto de levadura de carbón para el aislamiento de especies de *Legionella*, sistema de cultivo de tejidos de depósito y viales para el aislamiento rápido de citomegalovirus).

Incluso en el contexto de una enfermedad infecciosa clásica para la que se han establecido técnicas de aislamiento durante décadas (p. ej., neumonía neumocócica, tuberculosis pulmonar, faringitis estreptocócica), la sensibilidad de la técnica de cultivo puede ser insuficiente para identificar todos los casos de la enfermedad.

GUÍA DE TERAPIA ANTIMICROBIANA DE INFECCIONES ESTABLECIDAS

Prueba de sensibilidad

La prueba de patógenos bacterianos *in vitro* es, por su susceptibilidad a los agentes antimicrobianos, extremadamente valiosa para confirmar la sensibilidad, idealmente para un fármaco antimicrobiano no tóxico de espectro estrecho.

Las pruebas miden la concentración de fármaco requerida para inhibir el crecimiento del organismo (**concentración inhibitoria mínima** [**MIC**, ***minimal inhibitory concentration***]) o para matar el organismo (**concentración mínima bactericida** [**MBC**, ***minimal bactericidal concentration***]). Los resultados de estas pruebas pueden correlacionarse con concentraciones conocidas de medicamentos en diversos compartimentos corporales. Sólo las MIC se miden de forma rutinaria en la mayoría de las infecciones, mientras que en infecciones en las que se requiere tratamiento bactericida para la erradicación de la infección (p. ej., meningitis, endocarditis, sepsis en el huésped granulocitopénico), las mediciones de MBC pueden ser ocasionalmente útiles.

Métodos de análisis especializado

A. Análisis de Betalactamasa

Para algunas bacterias (p. ej., especies de *Haemophilus*), los patrones de susceptibilidad de las cepas son similares excepto por la producción de betalactamasa. En estos casos, es posible que no se requiera una prueba de sensibilidad extensa, y se pueda sustituir una prueba directa de betalactamasa utilizando un sustrato de betalactama cromogénico (disco de nitrocefina).

B. Estudios de sinergia

Los estudios de sinergia son pruebas *in vitro* que intentan medir interacciones medicamentosas sinérgicas, aditivas, indiferentes o antagonistas. En general, estas pruebas no se han estandarizado y no se han correlacionado bien con el resultado clínico (véase la sección sobre combinaciones de fármacos antimicrobianos para más detalles).

MONITOREO DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA: DURACIÓN DE LA TERAPIA

La respuesta terapéutica puede controlarse microbiológicamente o clínicamente. Los cultivos de muestras tomadas de sitios infectados se vuelven eventualmente estériles o demuestran la erradicación del patógeno y son útiles para documentar la recurrencia o la recaída. Los cultivos de seguimiento también pueden ser útiles para detectar superinfecciones o el desarrollo de resistencia. Clínicamente, las manifestaciones sistémicas de infección del paciente (malestar, fiebre, leucocitosis) deberían disminuir, y los hallazgos clínicos deberían mejorar (p. ej., como se muestra al eliminar los infiltrados radiográficos o al disminuir la hipoxemia en la neumonía).

La duración de la terapia definitiva requerida para la curación depende del patógeno, el sitio de infección y los factores del huésped (los pacientes inmunocomprometidos generalmente requieren ciclos de tratamiento más largos). Existen datos precisos sobre la duración de la terapia para algunas infecciones (p. ej., faringitis por estreptococos, sífilis, gonorrea, tuberculosis y meningitis criptocócica). En muchas otras situaciones, la duración de la terapia se determina empíricamente. Minimizar la duración de la terapia antimicrobiana para infecciones específicas es una intervención que puede ayudar a prevenir el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. Para muchas infecciones, puede requerirse un enfoque combinado médico-quirúrgico para la curación clínica.

Fracaso clínico de la terapia antimicrobiana

Cuando el paciente tiene una respuesta clínica o microbiológica inadecuada a la terapia antimicrobiana seleccionada mediante pruebas de susceptibilidad *in vitro*, se debe realizar una investigación sistemática para determinar la causa de la falla. Los errores en las pruebas de susceptibilidad son raros, pero los resultados originales deben confirmarse mediante pruebas repetidas. La dosificación y la absorción del fármaco deben examinarse y probarse directamente con mediciones de suero, recuento de píldoras o terapia de observación directa.

Los datos clínicos deben revisarse para determinar si la función inmune del paciente es adecuada y, de no ser así, qué se puede hacer para maximizarla. Por ejemplo, ¿hay un número adecuado de granulocitos presente y hay inmunodeficiencia no diagnosticada,

CUADRO 51-1 Terapia antimicrobiana empírica basada en la etiología microbiológica

Enfermedad o patógeno sospechados o comprobados	Fármacos de primera elección	Fármacos alternativos
Cocos gramnegativos (aeróbicos)		
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	TMP-SMZ[1], cefalosporina (segunda o tercera generación)[2]	Quinolonas,[3] macrólidos[4]
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona, cefixima	Espectinomicina, azitromicina
Neisseria meningitidis	Penicilina G	Cloranfenicol, ceftriaxona, cefotaxima
Bacilos gramnegativos (aeróbicos)		
E. coli, Klebsiella, Proteus	Cefalosporina (primera o segunda generación),[2] TMP-SMZ[1]	Quinolonas,[3] aminoglucósido[5]
Enterobacter, Citrobacter, Serratia	TMP-SMZ,[1] quinolonas,[3] carbapenem[6]	Penicilina antipseudomónica,[7] aminoglucósido,[5] cefepima
Shigella	Quinolonas[3]	TMP-SMZ,[1], ampcilina, azitromicina, ceftriaxona
Salmonella	Quinolonas,[3] ceftriaxonea	Cloranfenicol, ampicilina, TMP-SMZ[1]
Campylobacter jejuni	Eritromicina o azitromicina	Tetraciclina, quinilonas[3]
Brucella species	Doxiciclina + rifampicina o aminoglucósido[5]	Cloranfenicol + aminoglucósido[5] o TMP-SMZ[1]
Helicobacter pylori	Inhibidor de la bomba de protones + amoxicilina + claritromicina	Bismuto + metronidazol + tetraciclina + inhibidor de la bomba de protones
Vibrio species	Tetraciclina	Quinolonas,[3] TMP-SMZ[1]
Pseudomonas aeruginosa	Penicilina antipseudomónica + aminoglucósido[5]	Penicilina antipseudomónica ± quinolonas,[3] cefepima, ceftazimida, carbapenem antipseudomónico,[6] o aztreonam ± aminoglucósido[5]
Burkholderia cepacia (anteriormente Pseudomonas cepacia)	TMP-SMZ[1]	Ceftazidima, cloranfenicol
Stenotrophomonas maltophilia (anteriormente Xanthomonas maltophilia)	TMP-SMZ[1]	Minociclina, ticarcilina-clavulanato, tigeciclina, ceftazidima, quinolonas[3]
Legionella species	Azitromicia o quinolonas[3]	Claritromicina, eritromicina
Cocos grampositivos (aeróbicos)		
Streptococcus pneumoniae	Penicilina[8]	Doxiciclina, ceftriaxona, quinolonas antipneumocócicas,[3] macrólidos,[4] linezolid
Streptococcus pyogenes (group A)	Penicilina, clindamicina	Eritromicina, cefalosporina (primera generación)[2]
Streptococcus agalactiae (group B)	Penicilina (± aminoglucósido[5])	Vancomicina
Viridans streptococci	Penicilina	Cefalosporina (primera o tercera generación),[2] vancomicina
Staphylococcus aureus		
Betalactamasa negativa	Penicilina	Cefalosporina (primera generación),[2] vancomicina
Betalactamasa positiva	Penicilina resistente a la penicilinasa[9]	Igual que arriba
Resistente a la meticilina	Vancomicina	TMP-SMZ[1], minociclina, linezolid, daptomicina, tigeciclina
Especies de *Enterococcus*[10]	Penicilina + aminoglucósido[5]	Vancomicina + aminoglucósido[5]
Bacilos grampositivos (aeróbicos)		
Especies de *Bacillus* (no *anthrasis*)	Vancomicina	Imipenem, quinolonas,[3] clindamicina
Especies de *Listeria*	Ampicilina (± aminoglucósido[5])	TMP-SMZ[1]
Especies de *Nocardia*	Sulfadiazina, TMP-SMZ[1]	Minociclina, imipenem, amikacina, linezolid
Bacterias anaeróbicas		
Grampositivas *(clostridia, Peptococcus, Actinomyces, Peptostreptococcus)*	Pencilina, clidamicina	Vancomicina, carbapenem,[6] cloranfenicol
Clostridium difficile	Metronidazol	Vancomicina, bacitracina

(*continúa*)

CUADRO 51-1 Terapia antimicrobiana empírica basada en la etiología microbiológica (*continuación*)

Enfermedad o patógeno sospechados o comprobados	Fármacos de primera elección	Fármacos alternativos
Bacteroides fragilis	Metronidazol	Cloranfenicol, carbapenem,[6] betalactama —combinaciones de inhibidores de betalactamasa, clindamicina
Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas	Metronidazol, clindamicina, penicilina	Igual que para *B fragilis*
Micobacterias		
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazida + rifampicina + etambutol + pirazinamida	Estreptomicina, moxifloxacina, amikacina, etionamida, cicloserina, PAS, linezolid
Mycobacterium leprae		
Multibacilar	Dapsona + rifampicina + clofazimina	
Paucibacilar	Dapsona + rifampicina	
Mycoplasma pneumoniae	Tetraciclina, eritromicina	Azitromicina, claritromicina, quinolonas[3]
Clamidia		
C. trachomatis	Tetraciclina, azitromicina	Clindamicina, ofloxacina
C. pneumoniae	Tetraciclina, eritromicina	Claritromicina, azitromicina
C. psittaci	Tetraciclina	Cloranfenicol
Espiroquetas		
Borrelia recurrentis	Doxiciclina	Eritromicina, cloranfenicol, penicilina
Borrelia burgdorferi		
Temprano	Doxiciclia, amoxicilina	Cefuroxima acetilo, penicilina
Tarde	Ceftriaxona	
Leptospira species	Penicilina	Tetraciclina
Treponema species	Penicilina	Tetraciclina, azitromicina, ceftriaxona
Hongos		
Aspergillus species	Voriconazol	Anfotericina B, itraconazol, caspofungin, isavuconazol
Blastomyces species	Anfotericina B	Itraconazol, fluconazol
Candida species	Anfotericina B, equinocandina[11]	Fluconazol, itraconazol, voriconazol
Cryptococcus neoformans	Anfotericina B ± flucitosina (5-FC)	Fluconazol, voriconazol
Coccidioides immitis	Anfotericina B	Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
Histoplasma capsulatum	Anfotericina B	Itraconazol
Mucoraceae (Rhizopus, Absidia)	Anfotericina B	Posaconazol, isavuconazol
Sporothrix schenckii	Anfotericina B	Itraconazol

[1] El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) es una mezcla de una parte de trimetoprima más cinco partes de sulfametoxazol.

[2] Cefalosporinas de primera generación: cefazolina para administración parenteral; cefadroxilo o cefalexina para administración oral. Cefalosporinas de segunda generación: cefuroxima para administración parenteral; cefaclor, cefuroxima acetilo, cefprozil para administración oral. Cefalosporinas de tercera generación: ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona para administración parenteral; cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, cefdinir, cefditoren para administración oral. Cefalosporina de cuarta generación: cefepima para administración parenteral. Cefamicinas: cefoxitin y cefotetan para administración parenteral.

[3] Quinolonas: ciprofloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina. La norfloxacina no es efectiva para el tratamiento de infecciones sistémicas. La gemifloxacina, la levofloxacina y la moxifloxacina tienen una excelente actividad contra los neumococos. La ciprofloxacina y la levofloxacina tienen una buena actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*.

[4] Macrólidos: azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina.

[5] Por lo general, la estreptomicina y la gentamicina se usan para tratar infecciones con organismos grampositivos, mientras que la gentamicina, la tobramicina y la amicacina se usan para tratar infecciones con gramnegativos.

[6] Carbapenems: doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem. El ertapenem carece de actividad contra enterococos, *Acinetobacter* y *P. aeruginosa*.

[7] Penicilina antipseudomónica: piperacilina, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulánico.

[8] Véase la nota al pie 3 en el cuadro 51-2 para ver las pautas sobre el tratamiento de la meningitis neumocócica resistente a la penicilina.

[9] Nafcilina por vía parenteral o oxacilina; dicloxacilina oral.

[10] No existe un régimen que sea confiadamente bactericida para los enterococos resistentes a la vancomicina, para los cuales existe una amplia experiencia clínica; la daptomicina tiene actividad bactericida *in vitro*. Los regímenes que se han reportado como eficaces incluyen la nitrofurantoína (para la infección del tracto urinario); regímenes potenciales para bacteriemia incluyen daptomicina, linezolid y dalfopristina/quinupristina.

[11] Equinocandinas: anidulafungina, caspofungina, micafungina.

CUADRO 51-2 Terapia antimicrobiana empírica basada en el sitio de la infección

Supuesto sitio de infección	Patógenos comunes	Fármacos de primera elección	Fármacos alternativos
Endocarditis bacteriana			
Aguda	*Staphylococcus aureus*	Vancomicina + ceftriaxona	Penicilina resistente a la penicilinasa[1] + gentamicina
Subaguda	Estreptococos *Viridans*, enterococos	Penicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina
Artritis séptica			
Niño	*Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, estreptococos betahemolíticos	Vancomicina + ceftriaxona	Vancomicina + ampicilina-sulbactam o ertapenem
Adulto	*S. aureus*, *Enterobacteriaceae, Neisseria gonorrhoeae*	Vancomicina + ceftriaxona	Vancomicina + ertapenem, o quinilonas
Otitis media aguda, sinusitis	*H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis*	Amoxicilina	Amoxicilina-clavulanato, cefuroxima acetilo, TNP-SMZ
Celulitis	*S. aureus*, estreptococos del grupo A	Penicilina resistente a la penicilinasa, cefalosporina (primera generación)[2]	Vancomicina, clindamicina, linezolid, daptomicina
Meningitis			
Neonato	Estreptococo del grupo B, *Escherichia coli, Listeria*	Ampicilina + cefalosporina (tercera generación)	Ampicilina + aminoglucósido, cloranfenicol, meropenem
Niño	*H. influenzae*, pneumococo, meningococo	Ceftriaxona o cefotaxima ± vacomicina[3]	Cloranfenicol, meropenem
Adulto	Pneumococo, meningococo	Ceftriaxona, cefotaxima	Vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima[3]
Peritonitis por rotura de víscera	Coliformes, *Bacteroides fragilis*	Metronidazol + cefalosporina (tercera generación), piperacilina/tazobactam	Carbapenem, tigeciclina
Neumonía			
Neonato	Igual que en la meningitis neonatal		
Niño	*Pneumococcus, S. aureus, H. influenzae*	Ceftriaxona, cefuroxime, cefotaxima	Ampicilina-sulbactam
Adulto (adquirida en la comunidad)	Pneumococo, *Mycoplasma, Legionella, H. influenzae, S. aureus, Chlamydophila pneumonia,* coliformas	**Paciente ambulatorio**: Macrólidos,[4] amoxicilina, tetraciclina	**Paciente ambulatorio**: Quinolonas
		Paciente hospitalizado: Macrólidos[4] + cefotaxima, ceftriaxona, ertapenem o ampicilina	**Paciente hospitalizado:** Doxiciclina + cefotaxima, ceftriaxona, ertapenem, o ampicilina; quinolonas respiratorias[5]
Septicemia[6]	Cualquiera	Vancomicina + cefalosporina (tercera generación) o piperacilina/tazobactam o imipenem o meropenem	
Septicemia con granulocitopenia	Cualquiera	Penicilina antipseudomónica + aminoglucósido; ceftazidima; cefepima; imipenem o meropenem; considere la incorporación de una terapia antifúngica sistémica si la fiebre persiste más allá de 5 días de terapia empírica	

[1] Véase la nota 9, cuadro 51-1.

[2] Véase la nota 2, cuadro 51-1.

[3] Cuando se sospecha de meningitis con neumococo resistente a la penicilina, se recomienda el tratamiento empírico con este régimen.

[4] Se puede usar eritromicina, claritromicina o azitromicina (un macrólido).

[5] Las quinolonas utilizadas para tratar las infecciones por pneumonococos incluyen levofloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina.

[6] Los fármacos inmunomoduladores complementarios como drotrecogina-alfa también se pueden considerar para pacientes con sepsis severa.

malignidad o malnutrición? También se debe considerar la presencia de abscesos o cuerpos extraños. Finalmente, las pruebas de cultivo y sensibilidad deben repetirse para determinar si se ha producido una sobreinfección con otro organismo o si el patógeno original ha desarrollado resistencia a los medicamentos.

FARMACODINÁMICA ANTIMICROBIANA

El curso temporal de la concentración del fármaco está estrechamente relacionado con el efecto antimicrobiano en el sitio de la infección y con cualquier efecto tóxico. Los factores farmacodinámicos incluyen la prueba de sensibilidad patógena, la actividad bactericida del fármaco frente a la actividad bacteriostática, la sinergia del fármaco, el antagonismo y los efectos posantibióticos. Junto con la farmacocinética, la información farmacodinámica permite la selección de regímenes de dosificación antimicrobianos óptimos.

Actividad bacteriostática *versus* bactericida

Los agentes antibacterianos se pueden clasificar como bacteriostáticos o bactericidas (cuadro 51-3). Para los agentes que son principalmente bacteriostáticos, las concentraciones de fármacos inhibidores son mucho más bajas que las concentraciones de fármacos bactericidas. En general, los agentes activos de la pared celular son bactericidas, y los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas son bacteriostáticos.

La clasificación de agentes antibacterianos como bactericidas o bacteriostáticos tiene limitaciones. Algunos agentes que se consideran bacteriostáticos pueden ser bactericidas contra organismos específicos. Por otro lado, los enterococos son inhibidos pero no destruidos por la vancomicina, la penicilina o la ampicilina utilizadas como agentes únicos.

Los agentes bacteriostáticos y bactericidas son equivalentes para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades infecciosas en huéspedes inmunocompetentes. Los agentes bactericidas deben seleccionarse sobre los bacteriostáticos en circunstancias en las que las defensas locales o sistémicas del huésped están dañadas. Se requieren agentes bactericidas para el tratamiento de la endocarditis y otras infecciones endovasculares, meningitis e infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer.

Los agentes bactericidas se pueden dividir en dos grupos: agentes que muestran una **acción bactericida dependiente de la concentración** (p. ej., aminoglucósidos y quinolonas) y agentes que muestran una **acción bactericida dependiente del tiempo** (p. ej., betalactamas y vancomicina). Para los fármacos cuya acción destructora depende de la concentración, la velocidad y el alcance de la destrucción aumentan al aumentar las concentraciones del fármaco. La destrucción dependiente de la concentración es uno de los factores farmacodinámicos responsables de la eficacia de la dosificación de aminoglucósidos una vez al día. Para los fármacos cuya acción destructora depende del tiempo, la actividad bactericida continúa siempre que las concentraciones séricas sean mayores que la MBC.

Efecto posantibiótico

La supresión persistente del crecimiento bacteriano después de una exposición limitada a un agente antimicrobiano se conoce como efecto posantibiótico (PAE, *postantibiotic effect*). El PAE se puede expresar matemáticamente de la siguiente manera:

$$PAE = T - C$$

donde T es el tiempo requerido para que el recuento viable en el cultivo de prueba (*in vitro*) se multiplique diez veces por encima del recuento observado inmediatamente antes de la eliminación del fármaco, y C es el tiempo requerido para que el recuento en un cultivo no tratado se multiplique por diez por encima del recuento observado inmediatamente después de completar el mismo procedi-

CUADRO 51-3 Agentes antibacterianos bactericidas y bacteriostáticos

Agentes bactericidas	Agentes bacteriostáticos
Aminoglucósidos	Cloranfenicol
Bacitracina	Clindamicina
Antibióticos betalactámicos	Etambutol
Daptomicina	Macrólidos
Fosfomicina	Nitrofurantoína
Antibióticos glicopéptidos	Novobiocina
Isoniazida	Oxazolidinonas
Ketólidos	Sulfonamidas
Metronidazol	Tetraciclinas
Polimixinas	Tigeciclina
Pirazinamida	Trimetoprim
Quinolonas	
Rifampicina	
Estreptograminas	

CUADRO 51-4 Agentes antibacterianos con efectos posantibióticos *in vitro* ≥1.5 horas

Contra cocos grampositivos	Contra bacilos gramnegativos
Aminoglucósidos	Aminoglucósidos
Carbapenémicos	Carbapenémicos
Cefalosporinas	Cloranfenicol
Cloranfenicol	Quinolonas
Clindamicina	Rifampicina
Daptomicina	Tetraciclinas
Antibióticos glicopéptios	Tigecilina
Ketólidos	
Macrólidos	
Oxazolidinonas	
Penicilinas	
Quinolonas	
Rifampicina	
Estreptograminas	
Sulfonamidas	
Tetraciclinas	
Tigecilina	
Trimetoprim	

miento utilizado en el cultivo de prueba. El PAE refleja el tiempo requerido para que las bacterias vuelvan al crecimiento logarítmico.

Los mecanismos propuestos incluyen: 1) recuperación lenta después del daño reversible no letal a las estructuras celulares; 2) persistencia del fármaco en un sitio de unión o dentro del espacio periplásmico; y 3) la necesidad de sintetizar nuevas enzimas antes de que el crecimiento pueda reanudarse. La mayoría de los antimicrobianos poseen PAE *in vitro* significativos (≥1.5 horas) contra cocos grampositivos sensibles (cuadro 51-4). Los antimicrobianos con PAE significativos contra bacilos gramnegativos sensibles se limitan a los carbapenémicos y agentes que inhiben la síntesis de proteínas o DNA.

Los PAE *in vivo* suelen ser mucho más largos que los PAE *in vitro*. Se cree que esto se debe a la **mejora de los leucocitos posantibióticos** (**PALE**, ***postantibiotic leukocyte enhancement***) y la exposición de las bacterias a las concentraciones de antibióticos subinhibitorios. La eficacia de los regímenes de dosificación una vez al día se debe en parte al PAE. Los aminoglucósidos y las quinolonas poseen PAE dependientes de la concentración; por tanto, dosis altas de aminoglucósidos suministrados una vez al día dan como resultado una actividad bactericida potenciada y PAE extendidos. Esta combinación de efectos farmacodinámicos permite que las concentraciones séricas de aminoglucósidos que están por debajo de las MIC de los organismos blanco permanezcan efectivas durante largos periodos.

CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS

Vía de administración

Muchos agentes antimicrobianos tienen propiedades farmacocinéticas similares cuando se administran por vía oral o parenteral (es decir, tetraciclinas, trimetoprofim-sulfametoxazol, quinolonas, metronidazol, clindamicina, rifampicina, linezolid y fluconazol). En la mayoría de los casos, la terapia oral con estos medicamentos es igualmente efectiva, es menos costosa y produce menos complicaciones que la terapia parenteral.

La vía intravenosa es preferible en las siguientes situaciones: 1) para pacientes críticamente enfermos; 2) para pacientes con meningitis bacteriana o endocarditis; 3) para pacientes con náuseas, vómitos, gastrectomía, íleo o enfermedades que pueden afectar la absorción oral; y 4) cuando se administran antimicrobianos que se absorben poco después de la administración oral.

Condiciones que alteran la farmacocinética de los antimicrobianos

Diversas enfermedades y estados fisiológicos alteran la farmacocinética de los agentes antimicrobianos. La alteración de la función renal o hepática puede provocar una disminución de la eliminación. El cuadro 51-5 enumera los fármacos que requieren una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Un fallo en la reducción de la dosificación del agente antimicrobiano en tales pacientes puede causar efectos tóxicos. Por el contrario, los pacientes con quemaduras, fibrosis quística o trauma pueden tener mayores requisitos de dosificación para los agentes seleccionados. La farmacocinética de los antimicrobianos también se altera en los ancianos (véase el capítulo 60), en los recién nacidos (véase el capítulo 59) y en el embarazo.

Concentraciones de fármacos en fluidos corporales

La mayoría de los agentes antimicrobianos están bien distribuidos en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es una excepción. La mayoría no penetra en las meninges no inflamadas en una medida apreciable. Sin embargo, en presencia de meningitis, aumentan las concentraciones de muchos antimicrobianos en el líquido cefalorraquídeo (cuadro 51-6).

Monitoreo de las concentraciones séricas de agentes antimicrobianos

Para la mayoría de los agentes antimicrobianos, la relación entre la dosis y el resultado terapéutico está bien establecida y la monitorización de la concentración sérica es innecesaria para estos fármacos. Para justificar la monitorización de rutina de la concentración sérica, debe comprobarse: 1) que existe una relación directa entre las concentraciones del fármaco y la eficacia o toxicidad; 2) que existe una variabilidad sustancial de las concentraciones séricas en dosis estándar entre pacientes; 3) que existe una pequeña diferencia entre las concentraciones séricas terapéuticas y tóxicas; 4) que la eficacia clínica o toxicidad del fármaco se retrasa o es difícil de medir; y 5) que hay un análisis preciso disponible.

En la práctica clínica, la monitorización de la concentración sérica se realiza rutinariamente en pacientes que reciben aminoglucósidos o vancomicina. Se ha demostrado que la monitorización de la concentración sérica de flucitosina reduce la toxicidad cuando

CUADRO 51-5 Agentes antimicrobianos que requieren ajuste de dosis o están contraindicados en pacientes con daño renal o hepático

Ajuste de la dosis necesario en la insuficiencia renal	Contraindicado en el daño renal	Ajuste necesario de la dosis en el daño hepático
Aciclovir, amantadina, aminoglucósidos, aztreonam, carbapenémicos, cafalosporinas,[1] claritromicina, colistina, cicloserina, dalbavancina, daptomicina, didanosina, emtricitabina, etambutol, etionamida, famciclovir, fluconazol, flucitosina, foscarnet, ganciclovir, lamivudina, oseltamivir, penicilinas,[2] peramivir, polimixin B, pirazinamida, quinolonas,[3] ribavirin, rifabutin, rimantadina, estavudina, telavancina, telbivudina, telitromicina, tenofovir, terbinafina, trimetoprim-sulfametoxazol, valaciclovir, vancomicina, zidovudina	Cidofovir, metenamina, ácido nalidíxico, nitrofurantína, sulfonamidas (acción-prolongada), tetraciclinas[4]	Abacavir, atazanavir, caspofungin, cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, metronidazol, rimantadina, tigeciclina

[1] Excepto la ceftriaxona.

[2] Excepto las penicilinas antiestafilocócicas (p. ej., nafcilina y dicloxacilina).

[3] Excepto la moxifloxacina.

[4] Excepto la doxiciclina y la minociclina.

CUADRO 51-6 Penetración en el líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) de antimicrobianos seleccionados

Agente antimicrobiano	Concentración de CSF (meninges no inflamadas) como % de concentración sérica	Concentración de CSF (meninges inflamadas) como % de concentración sérica
Ampicilina	2-3	2-100
Aztreonam	2	5
Cefepima	0-2	4-12
Cefotaxima	22.5	27-36
Ceftazidima	0.7	20-40
Ceftriaxona	0.8-1.6	16
Cefuroxima	20	17-88
Ciprofloxacina	6-27	26-37
Imipenem	3.1	11-41
Meropenem	0-7	1-52
Nafcilina	2-15	5-27
Penicilina G	1-2	8-18
Sulfametoxazol	40	12-47
Trimetoprim	<41	12-69
Vancomicina	0	1-53

las dosis se ajustan para mantener concentraciones máximas por debajo de 100 mcg/mL.

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS

Debido a la gran cantidad de antimicrobianos disponibles, generalmente es posible seleccionar una alternativa efectiva en pacientes que desarrollan toxicidad grave por medicamentos (cuadro 51-1). Sin embargo, para algunas infecciones no existen alternativas efectivas al medicamento de elección. Por ejemplo, en pacientes con neurosífilis que tienen antecedentes de anafilaxia a la penicilina, es necesario realizar pruebas cutáneas y desensibilización a la penicilina. Es importante obtener un historial claro de alergia a los medicamentos y otras reacciones adversas a estos. Un paciente con una alergia antimicrobiana documentada debe llevar una tarjeta con el nombre del fármaco y una descripción de la reacción. La reactividad cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas es inferior a 10%. Las cefalosporinas se pueden administrar a pacientes con erupciones maculopapulares inducidas por penicilina, pero se deben evitar en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata inducidas por penicilina. Por otro lado, el aztreonam no reacciona de forma cruzada con las penicilinas y puede administrarse con seguridad a pacientes con antecedentes de anafilaxia inducida por penicilina. Para las reacciones leves, es posible continuar la terapia con el uso de agentes complementarios o la reducción de la dosis.

Las reacciones adversas a los antimicrobianos se producen con mayor frecuencia en varios grupos, incluyendo neonatos, pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia renal y pacientes con sida. El ajuste de la dosis de los medicamentos enumerados en el cuadro 51-5 es esencial para la prevención de efectos adversos en pacientes con insuficiencia renal. Además, varios agentes están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal debido al aumento de las tasas de toxicidad grave (cuadro 51-5). Vea los capítulos anteriores para las discusiones sobre medicamentos específicos.

COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS

RAZONES DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA COMBINADA

La mayoría de las infecciones deben tratarse con un solo agente antimicrobiano. Aunque existen indicaciones para la terapia de combinación, las combinaciones antimicrobianas a menudo se usan en exceso en la práctica clínica. El uso innecesario de combinaciones antimicrobianas aumenta la toxicidad y los costos y ocasionalmente puede dar como resultado una eficacia reducida debido al antagonismo de un fármaco por otro. Las combinaciones antimicrobianas deben seleccionarse por uno o más de los siguientes motivos:

1. Para proporcionar terapia empírica de amplio espectro en pacientes gravemente enfermos.
2. Para tratar infecciones polimicrobianas (como abscesos intraabdominales, que normalmente se deben a una combinación de microorganismos gramnegativos aerobios y anaerobios y enterococos). La combinación antimicrobiana elegida debe cubrir los patógenos conocidos o sospechosos más comunes, pero no es necesario que cubra todos los posibles patógenos. La disponibilidad de antimicrobianos con una excelente cobertura polimicrobiana (p. ej., combinaciones de inhibidores de betalactamasa o carbapenémicos) puede reducir la necesidad de una terapia de combinación en el contexto de infecciones polimicrobianas.
3. Para disminuir la aparición de cepas resistentes. El valor de la terapia combinada en este contexto se ha demostrado claramente para la tuberculosis.
4. Para disminuir la toxicidad relacionada con la dosis mediante el uso de dosis reducidas de uno o más componentes del régimen de medicamentos. El uso de flucitosina en combinación con anfotericina B para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes no infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) permite una reducción de la dosis de anfotericina B con una disminución de la nefrotoxicidad inducida por la anfotericina B.
5. Para obtener una mejora en la inhibición o la destrucción. Este uso de combinaciones antimicrobianas se analiza en los párrafos que siguen.

SINERGISMO Y ANTAGONISMO

Cuando los efectos inhibidores o destructores de dos o más antimicrobianos usados juntos son significativamente mayores de lo esperado en comparación con sus efectos cuando se usan individualmente, se dice que se produce sinergismo. El sinergismo se caracteriza por una reducción cuádruple o mayor en la MIC o MBC de cada fármaco cuando se usa en combinación a diferencia de

cuando se usa solo. El antagonismo se produce cuando los efectos combinados inhibidores o destructores de dos o más fármacos antimicrobianos son significativamente menores que los observados al usarlos individualmente.

Mecanismos de acción sinérgica

La necesidad de combinaciones sinérgicas de antimicrobianos se ha establecido claramente para el tratamiento de la endocarditis enterocócica. La actividad bactericida es esencial para el manejo óptimo de la endocarditis bacteriana. La penicilina o ampicilina en combinación con gentamicina o estreptomicina es superior a la monoterapia con penicilina o vancomicina. Cuando se prueban solas, las penicilinas y la vancomicina son sólo bacteriostáticas contra aislados sensibles de enterococos. Sin embargo, cuando estos agentes se combinan con un aminoglucósido, se produce una actividad bactericida. La adición de gentamicina o estreptomicina a la penicilina permite una reducción en la duración de la terapia para pacientes seleccionados con endocarditis estreptocócica viridans.

Se ha demostrado que otras combinaciones antimicrobianas sinérgicas son más efectivas que la monoterapia con componentes individuales. El trimetoprim-sulfametoxazol se ha usado con éxito en el tratamiento de infecciones bacterianas y neumonía por *P. jiroveci* (*carinii*).* Los inhibidores de la betalactamasa restauran la actividad de las betalactamas intrínsecamente activas pero hidrolizables contra organismos como *Staphylococcus aureus* y *Bacteroides fragilis*. Se han establecido tres principales mecanismos de sinergia antimicrobiana:

1. **Bloqueo de pasos secuenciales en una secuencia metabólica:** El trimetoprim-sulfametoxazol es el mejor ejemplo conocido de este mecanismo de sinergia (véase el capítulo 46). El bloqueo de los dos pasos secuenciales en la vía del ácido fólico mediante trimetoprim-sulfametoxazol produce una inhibición mucho más completa del crecimiento que la lograda por cualquiera de los componentes por sí solo.
2. **Inhibición de la inactivación enzimática:** La inactivación enzimática de los antibióticos betalactámicos es un mecanismo principal de resistencia a los antibióticos. La inhibición de betalactamasa por fármacos inhibidores de betalactamasa (p. ej., sulbactam) provoca sinergismo.
3. **Mejora de la captura del agente antimicrobiano:** las penicilinas y otros agentes activos de la pared celular pueden aumentar la captura de aminoglucósidos por varias bacterias, incluidos estafilococos, enterococos, estreptococos y *P. aeruginosa*. Se cree que los enterococos son intrínsecamente resistentes a los aminoglucósidos debido a las barreras de permeabilidad. Del mismo modo, se piensa que la anfotericina B mejora la captura de la flucitosina por hongos.

Mecanismos de acción antagónica

Existen pocos ejemplos clínicamente relevantes de antagonismo antimicrobiano. El ejemplo más sorprendente se informó en un estudio de pacientes con meningitis neumocócica. Los pacientes que fueron tratados con la combinación de penicilina y clortetraciclina tuvieron una tasa de mortalidad de 79% en comparación con una tasa de mortalidad de 21% en los pacientes que recibieron monoterapia con penicilina (ilustrando el primer mecanismo que se expone más abajo).

El uso de una combinación antimicrobiana antagónica no excluye otras interacciones beneficiosas potenciales. Por ejemplo, la rifampicina puede antagonizar la acción de las penicilinas antiestafilocócicas o la vancomicina contra los estafilococos. Sin embargo, los antimicrobianos antes mencionados pueden evitar la aparición de resistencia a la rifampicina.

Se han establecido dos mecanismos principales de antagonismo antimicrobiano:

1. **Inhibición de la actividad bactericida por agentes bacteriostáticos:** Los agentes bacteriostáticos como las tetraciclinas y el cloranfenicol pueden antagonizar la acción de los agentes bactericidas activos de la pared celular porque los agentes activos de la pared celular requieren que las bacterias crezcan y se dividan activamente.
2. **Inducción de la inactivación enzimática:** Algunos bacilos gramnegativos, incluyendo las especies de Enterobacter, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii*, poseen betalactamasas inducibles. Los antibióticos betalactámicos como imipenem, cefoxitina y ampicilina son potentes inductores de la producción de betalactamasa. Si un agente inductor se combina con una betalactama intrínsecamente activa, pero hidrolizable tal como la piperacilina, puede producirse antagonismo.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Los agentes antimicrobianos son efectivos para prevenir infecciones en muchos entornos. La profilaxis antimicrobiana se debe utilizar en circunstancias en las que se ha demostrado la eficacia y los beneficios superan los riesgos de la profilaxis. La profilaxis antimicrobiana se puede dividir en profilaxis quirúrgica y profilaxis no quirúrgica.

Profilaxis quirúrgica

Las infecciones por heridas quirúrgicas son una categoría principal de infecciones nosocomiales. El costo anual estimado de las infecciones por heridas quirúrgicas en Estados Unidos es de más de $1.5 mil millones.

Los criterios de clasificación de heridas del Consejo Nacional de Investigación (NRC, *National Research Council*) han servido como base para recomendar la profilaxis antimicrobiana. Los criterios del NRC constan de cuatro clases (véase el recuadro: Criterios de clasificación de heridas del Consejo Nacional de Investigación [NRC]).

El Estudio de la Eficacia del Control de Infección Nosocomial (SENIC, *Efficacy of Nosocomial Infection Control*) identificó cuatro factores de riesgo independientes para infecciones de heridas posoperatorias: operaciones en el abdomen, operaciones que duran más de 2 horas, clasificación de heridas contaminadas o sucias y al menos tres diagnósticos médicos. Los pacientes con al menos dos factores de riesgo del SENIC que se someten a procedimientos quirúrgicos limpios tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones de heridas quirúrgicas y deben recibir profilaxis antimicrobiana.

Los procedimientos quirúrgicos que requieren el uso de profilaxis antimicrobiana incluyen operaciones contaminadas y limpias-contaminadas, operaciones seleccionadas en las que la infección postoperatoria puede ser catastrófica, como la cirugía a corazón abierto, procedimientos limpios que involucran la colocación de materiales protésicos y cualquier procedimiento en un huésped in-

* El *Pneumocystis jiroveci* es un organismo fúngico encontrado en humanos (el *P. carinii* infecta a los animales) que responde a los fármacos antiprotozoarios. Véase el capítulo 52

Criterios de clasificación de heridas del Consejo Nacional de Investigación (NRC)

Limpia: Electivo, procedimiento principalmente cerrado; sin entrada al tracto respiratorio, gastrointestinal, biliar, genitourinario u orofaríngeo, sin inflamación aguda y sin interrupción en la técnica; nivel de infección esperado ≤2%.
Limpia contaminada: Caso urgente o de emergencia que de otro modo estaría limpio; apertura electiva y controlada del tracto respiratorio, gastrointestinal, biliar u orofaríngeo, derrame mínimo o pequeña interrupción en la técnica; nivel de infección esperado ≤10%.
Contaminada: Inflamación no purulenta aguda; interrupción de la técnica principal o derrame importante del órgano hueco, trauma penetrante con menos de 4 horas de iniciado, heridas crónicas abiertas para ser injertadas o cubiertas; nivel de infección esperado de alrededor de 20%.
Sucia: Purulencia o absceso, perforación preoperatoria del tracto respiratorio, gastrointestinal, biliar u orofaríngeo; trauma penetrante con más de 4 horas de iniciado; nivel de infección esperado de alrededor de 40%.

munocomprometido. La operación debería acarrear un riesgo significativo de infección postoperatoria en el sitio o causar una contaminación bacteriana significativa.

Los principios generales de la profilaxis quirúrgica antimicrobiana incluyen los siguientes:

1. El antibiótico debe ser activo contra patógenos comunes de heridas quirúrgicas; se debe evitar una cobertura innecesariamente amplia.
2. El antibiótico debería haber demostrado eficacia en ensayos clínicos.
3. El antibiótico debe alcanzar concentraciones superiores a la MIC de los patógenos sospechosos y estas concentraciones deben estar presentes en el momento de la incisión.
4. Se debe usar el curso más breve posible, idealmente una dosis única, del antibiótico más eficaz y menos tóxico.
5. Los nuevos antibióticos de amplio espectro deben reservarse para la terapia de infecciones resistentes.
6. Si todos los demás factores son iguales, se debe usar el agente menos costoso.

La selección y administración adecuada de la profilaxis antimicrobiana son de suma importancia. Las indicaciones comunes para la profilaxis quirúrgica se muestran en el cuadro 51-7. La cefazolina es el agente profiláctico de elección para los procedimientos de cabeza y cuello, gastroduodenal, del tracto biliar, ginecológico y de limpieza. Se deben considerar los patrones locales de infección de la herida al seleccionar la profilaxis antimicrobiana. La selección de la vancomicina sobre la cefazolina puede ser necesaria en hospitales con altas tasas de infecciones por *S. aureus* o *S. epidermidis* resistentes a la meticilina. El antibiótico debe estar presente en concentraciones adecuadas en el sitio operatorio antes de la incisión y durante todo el procedimiento; la dosificación inicial depende del volumen de distribución, los niveles máximos, el aclaramiento, la unión a proteínas y la biodisponibilidad. Los agentes parenterales

CUADRO 51-7 Recomendaciones para la profilaxis antimicrobiana quirúrgica

Tipo de operación	Patógenos comunes	Fármaco de elección
Cardiaca (con esternotomía media)	Estafilococos, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina
No cardiaca, torácica	Estafilococs, estreptococos, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina
Vascular (abdominal y extremidad inferior)	Estafilococos, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina
Neuroquirúrgica (craneotomía)	Estafilococos	Cefazolina
Ortopédica (con inserción de hardware)	Estafilococos	Cefazolina
Cabeza y cuello (con entrada en la orofaringe)	*Staphylococcus aureus*, flora oral	Cefazolina + metronidazol
Gastroduodenal	*S. aureus*, flora oral, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina
Tracto biliar	*S. aureus*, flora oral, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina
Colorectal (cirugía electiva)	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios	Eritromicina oral + neomicina[1]
Colorectal (cirugía de urgencia u obstrucción)	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios	Cefoxitina, cefotetán, ertapenem, o cefazolina + metronidazol
Apendicectomía, no perforada	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios	Cefoxitina, cefotetán, o cefazolina + metronidazol
Histerectomía	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, enterococos, estreptococos del grupo B	Cefazolina, cefotetan, o cefoxitina
Cesárea	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, enterococos, estreptococos del grupo B	Cefazolina

[1] En conjunción con la preparación mecánica del intestino.

CUADRO 51-8 Recomendaciones para la profilaxis antimicrobiana no quirúrgica

Infección a prevenir	Indicación(es)	Fármaco de elección	Eficacia
Ántrax	Sospecha de exposición	Ciprofloxacina o doxiciclina	Propuesta como efectiva
Cólera	Contactos cercanos de un caso	Tetraciclina	Propuesta como efectiva
Difteria	Contactos no inmunizados	Penicilina o eritromicina	Propuesta como efectiva
Endocarditis	Procedimientos dentales, orales o del tracto respiratorio superior[1] en pacientes en riesgo[2]	Amoxicilina o clindamicina	Propuesta como efectiva
Herpes simple genital	Infección recurrente (≥4 episodios por año)	Aciclovir	Excelente
Infección perinatal por herpes simple tipo 2	Madres con HSV primario o HSV genital frecuente recurrente	Aciclovir	Propuesto como efectivo
Infección por estreptococos del grupo B (GBS)	Madres con colonización cervical o vaginal de GBS y sus recién nacidos con uno o más de los siguientes elementos: a) inicio del parto o ruptura prematura de membranas antes de la semana 37 de gestación, b) ruptura prolongada de membranas (> 12 horas), c) fiebre materna intraparto, d) antecedentes de bacteriuria por GBS durante el embarazo, e) madres que han dado a luz a bebés que tuvieron una enfermedad por GBS temprana o con antecedentes de bacteriuria por estreptococos durante el embarazo	Ampicilina o penicilina	Excelente
Infección por *Haemophilus influenzae* tipo B	Contactos cercanos de un caso en niños inmunizados de manera incompleta (> 48 meses de edad)	Rifampicina	Excelente
Infección por VIH	Trabajadores de la salud en contacto con sangre después de una lesión por pinchazo con aguja	Tenofovir/emtricitabina y raltegravir	Buena
	Mujeres embarazadas infectadas por VIH que tienen ≥14 semanas de gestación; recién nacidos de mujeres infectadas por VIH durante las primeras 6 semanas de vida, comenzando 8-12 horas después del nacimiento	HAART[3]	Excelente
Influenza A y B	Pacientes geriátricos no vacunados, huéspedes inmunocomprometidos y trabajadores de la salud durante los brotes	Oseltamivir	Buena
Malaria	Viajeros que visitan áreas endémicas de enfermedad sensible a la cloroquina	Cloroquina	Excelente
	Viajeros que visitan áreas endémicas de enfermedad resistente a la cloroquina	Mefloquina, doxiciclina, o atovaquona/proguanil	Excelente
Infección meningocócica	Contactos cercanos de un caso	Rifampin, ciprofloxacina, o ceftriaxona	Excelente
Complejo *Mycobacterium avium*	Pacientes infectados por VIH con recuento de CD4 <75/μL	Azitromicina, claritromicina, o rifabutina	Excelente
Otitis media	Infección recurrente	Amoxicilina	Buena
Pertusis	Contactos cercanos de un caso	Azitromicina	Excelente
Peste	Contactos cercanos de un caso	Tetraciclina	Propuesta como efectiva
Plaga	Contactos cercanos de un caso	Tetraciclina	Propuesta como efectiva
Neumococemia	Niños con drepanocitosis o asplenia	Penicilina	Excelente
Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP, *Pneumocystis jiroveci pneumonia*)	Pacientes de alto riesgo (p. ej., SIDA, leucemia, trasplante)	Trimetoprim-sulfametoxazol, dapsona, o atovaquona	Excelente
Fiebre reumática	Historial de fiebre reumática o enfermedad cardiaca reumática conocida	Penicilina benzatínica	Excelente
Toxoplasmosis	Pacientes infectados por VIH con anticuerpo IgG contra *Toxoplasma* y recuento de CD4 <100/μL	Trimetoprim-sulfametoxazol	Buena
Tuberculosis	Personas con pruebas cutáneas positivas de tuberculina y una o más de las siguientes condiciones: a) infección por VIH, b) contactos cercanos con enfermedades recientemente diagnosticadas, c) conversión reciente de pruebas cutáneas, d) condiciones médicas que aumentan el riesgo de desarrollar tuberculosis, e) edad <35 años	Isoniazida o rifampicina o isoniazida + rifapentina	Excelente
Infecciones del tracto urinario (UTI)	Infección recurrente	Trimetoprim-sulfametoxazol	Excelente

[1] Se recomienda la profilaxis para lo siguiente: procedimientos dentales que implican manipulación del tejido gingival o la región periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral y procedimiento invasivo del tracto respiratorio que implica la incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, como amigdalectomía y adenoidectomía.
[2] La profilaxis debe dirigirse a aquellos con los siguientes factores de riesgo: válvulas cardiacas protésicas, endocarditis bacteriana previa, malformaciones congénitas cardiacas, pacientes con trasplante cardiaco que desarrollan valvulopatía cardiaca.
[3] Terapia antirretroviral muy activa. Véase aidsinfo.nih.gov/ para pautas actualizadas.

deben administrarse durante el intervalo que comienza 60 minutos antes de la incisión. En la cesárea, el antibiótico se administra después de fijar el cordón umbilical. Para muchos agentes antimicrobianos, las dosis deben repetirse si el procedimiento sobrepasa las dos a seis horas de duración. La profilaxis de dosis única es eficaz para la mayoría de los procedimientos y reduce la toxicidad y la resistencia a los antimicrobianos.

La administración inadecuada de profilaxis antimicrobiana conduce a niveles excesivos de infección de la herida quirúrgica. Los errores comunes en la profilaxis con antibióticos incluyen la selección del antibiótico incorrecto, la administración de la primera dosis demasiado temprano o demasiado tarde, la falta de repetición de la dosis durante los procedimientos prolongados, la duración excesiva de la profilaxis y el uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro.

Profilaxis no quirúrgica

La profilaxis no quirúrgica incluye la administración de antimicrobianos para prevenir la colonización o la infección asintomática, así como la administración de fármacos después de la colonización o la inoculación de patógenos, pero antes del desarrollo de la enfermedad. La profilaxis no quirúrgica está indicada en individuos que tienen un alto riesgo de exposición temporal a patógenos virulentos seleccionados y en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar una infección debido a una enfermedad subyacente (p. ej., huéspedes inmunocomprometidos). La profilaxis es más efectiva cuando se dirige contra organismos que son predeciblemente susceptibles a los agentes antimicrobianos. Las indicaciones comunes y los medicamentos para la profilaxis no quirúrgica se enumeran en el cuadro 51-8.

REFERENCIAS

Baddour LM, *et al*. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 2015;132:1435.

Baron EJ, *et al*. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect* Dis 2013;57:e22.

Blumberg HM, *et al*. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603.

Boucher HW. 10 × '20 Progress—Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1685.

Bratzler DW, *et al*. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:195.

Chow AW, *et al*. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012;54:e72.

Holmes AH, *et al*. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016;387:176.

Kalil AC, *et al*. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61.

Kaye KS, Kaye D. Antibacterial therapy and newer agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:757.

Mandell LA, *et al*. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27.

Martin RF. Surgical infections. *Surg Clin North Am* 2014;94:1135.

Mirakian R, *et al*. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300.

National Nosocomial Infections Surveillance System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992–June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

Peleg AY, *et al*. Hospital-acquired infections due to gram negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804.

Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S161.

Spellberg B, *et al*. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013;368:299.

Tunkel AR, *et al*. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267.

Wilson W, *et al*. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1736.

Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(RR-3):1.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este paciente está experimentando una infección del tracto urinario posterior al procedimiento, cuyo germen puede haberse introducido en el torrente sanguíneo en el momento de la cistoscopia. Es probable que el paciente experimente un síndrome similar a la sepsis y tenga una infección sistémica con un patógeno urinario que sea resistente al antibiótico que ha recibido. Las posibles bacterias responsables de los síntomas del paciente son *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, *Enterococcus* sp. y bacilos gramnegativos entéricos que son resistentes a la ciprofloxacina como *E. coli* ESBL-positiva o *Klebsiella pneumoniae* u otros organismos gramnegativos adquiridos en el hospital como *Pseudomonas aeruginosa*. El paciente fue tratado con vancomicina y meropenem y los cultivos de sangre y orina fueron positivos para la *E. coli* ESBL-positiva que era resistente a ciprofloxacina. La fiebre del paciente fue disminuyendo y éste se estabilizó hemodinámicamente durante las siguientes 48 horas. La *E. coli* ESBL-positiva es un patógeno emergente del tracto urinario que puede adquirirse en el entorno ambulatorio y el tratamiento con antibióticos orales puede que no sea eficaz; se recomienda la terapia empírica con carbapenémicos (ertapenem, doripenem, meropenem, imipenem) para infecciones graves debidas a este organismo.

CAPÍTULO

52

Fármacos antiprotozoarios

Philip J. Rosenthal, MD

CASO DE ESTUDIO

Una niña estadounidense de 5 años se presenta con antecedentes de 1 semana con escalofríos intermitentes, fiebre y sudoraciones. Ella había regresado a su hogar 2 semanas antes, después de salir de Estados Unidos por primera vez para pasar 3 semanas con sus abuelos en Nigeria. Recibió todas las inmunizaciones infantiles estándar, pero ningún tratamiento adicional antes del viaje, debido a que sus padres han regresado a su Nigeria natal con frecuencia sin consecuencias médicas. Hace tres días, la niña fue observada en una clínica para pacientes ambulatorios y se le diagnosticó un síndrome viral. El examen revela una niña letárgica, con una temperatura de 39.8 °C (103.6 °F) y esplenomegalia. Ella no tiene erupción en la piel, ni linfadenopatía. Los estudios iniciales de laboratorio son notables con un hematocrito en 29.8%, plaquetas 45 000/mm^3, creatinina 2.5 mg/dL (220 µmol/L) y bilirrubina y transaminasas levemente elevadas. Un frotis de sangre muestra formas de anillo de *Plasmodium falciparum* con 1.5% de parasitemia. ¿Con qué tratamiento se debería comenzar?

MALARIA

La malaria es la enfermedad parasitaria más importante de los humanos y causa cientos de millones de enfermos por año. Cuatro especies de *plasmodium* típicamente causan la malaria humana: el *Plasmodium falciparum*, el *P. vivax*, el *P. malariae* y el *P. ovale*. Una quinta especie, el *P. knowlesi*, es principalmente un patógeno de los monos, pero recientemente se ha reconocido que causa enfermedades en humanos, incluidas enfermedades graves, en Asia. Aunque todas estas últimas especies pueden causar enfermedades importantes, el *P. falciparum* es responsable de la mayoría de las complicaciones y muertes graves. La resistencia a los medicamentos es un problema terapéutico importante, sobre todo con el *P. falciparum*.

CICLO DE VIDA DEL PARÁSITO

Un mosquito *anopheles* inocula los esporozoitos de plasmodium para iniciar la infección humana (figura 52-1). Los esporozoitos circulantes invaden rápidamente las células hepáticas y los esquizontes tisulares en estado exoeritrocítico maduran en el hígado. Los merozoitos se liberan posteriormente del hígado e invaden los eritrocitos. Sólo los parásitos eritrocíticos causan enfermedad clínica. Los ciclos repetidos de infección pueden conducir a la infección de muchos eritrocitos y a enfermedad grave. Los gametocitos en etapa sexual también se desarrollan en los eritrocitos antes de ser absorbidos por los mosquitos, donde se convierten en esporozoitos infectantes.

En la infección por el *P. falciparum* y el *P. malariae*, sólo se produce un ciclo de invasión y multiplicación en las células hepáticas y la infección hepática cesa espontáneamente en menos de 4 semanas. Por tanto, el tratamiento que elimina los parásitos eritrocíticos curará estas infecciones. En las infecciones por el *P. vivax* y el *P. ovale*, la mayoría de los medicamentos no erradican un estadio hepático latente, el hipnozoito, y pueden producirse recaídas después del tratamiento dirigido contra los parásitos eritrocíticos. Se requiere la erradicación tanto de los parásitos eritrocíticos como hepáticos para curar estas infecciones.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Varias clases de medicamentos antimaláricos están disponibles (cuadro 52-1 y figura 52-2). Los medicamentos que eliminan las formas hepáticas en desarrollo o latentes se denominan **esquizonticidas tisulares**; aquellos que actúan sobre los parásitos eritrocíticos son los **esquizonticidas sanguíneos**; y aquellos que matan las etapas sexuales y previenen la transmisión a los mosquitos son los **gametocidas**. Ningún agente disponible individual puede efectuar con seguridad una **curación radical**, es decir, eliminar las etapas hepáticas y eritrocíticas. Pocos agentes disponibles son **fármacos profilácticos causales**, es decir, capaces de prevenir la infección eritrocítica. Sin embargo, todos los agentes quimioprofilácticos eficaces

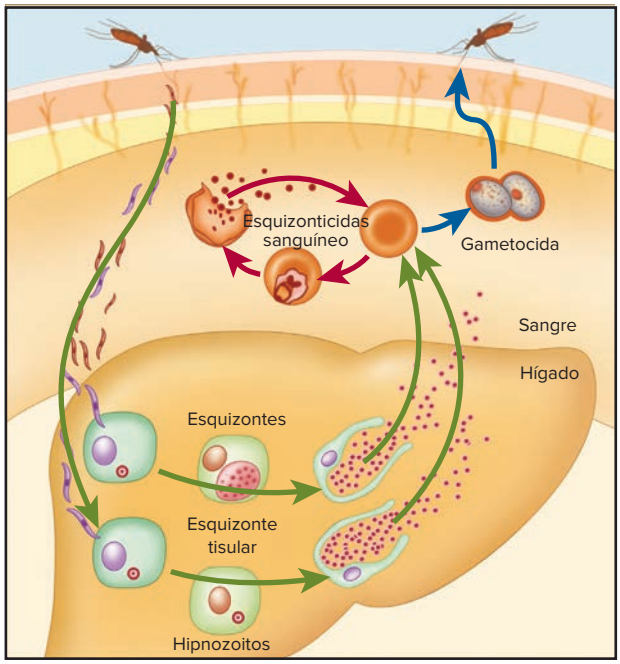


FIGURA 52-1 Ciclo de vida de los parásitos de la malaria. Sólo el estadio de infección eritrocítica asexual causa la malaria clínica. Todos los tratamientos antimaláricos efectivos son esquizonticidas sanguíneos que matan esta etapa. (Reproducida de Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med* 2005;352:1565)

matan a los parásitos eritrocíticos, antes de que aumenten lo suficiente en cantidad como para causar una enfermedad clínica.

QUIMIOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Cuando se aconseja a los pacientes sobre la prevención de la malaria, es imperativo enfatizar las medidas para prevenir las picaduras de los mosquitos (p. ej., con los repelentes de insectos, los insecticidas y los mosquiteros), porque los parásitos son cada vez más resistentes a múltiples medicamentos y el régimen no quimioprofiláctico es completamente protector. Las recomendaciones actuales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) de Estados Unidos incluyen el uso de la cloroquina para la quimioprofilaxis en las pocas áreas infestadas sólo por los parásitos de la malaria sensibles a la cloroquina (principalmente La Española y América Central al oeste del Canal de Panamá) y la mefloquina, Malarone,[1] o la doxiciclina para la mayoría de las otras áreas maláricas, prefiriéndose la doxiciclina para áreas con una alta prevalencia de la malaria por *el falciparum* resistente a múltiples fármacos (principalmente en las zonas fronterizas de Tailandia) (cuadro 52-2). Las recomendaciones del CDC deben verificarse regularmente (teléfono: 770-488-7788, después de las horas laborables 770-488-7100; Internet: www.cdc.gov/malaria), porque éstos pueden variar en respuesta a los patrones cambiantes de resistencia y al aumento de la experiencia con los medicamentos nuevos. En algunas circunstancias, puede ser apropiado que los viajeros lleven suministros de fármacos con ellos, en caso de que desarrollen una enfermedad febril cuando la atención médica no está disponible. Los regímenes de autotratamiento incluyen nuevas terapias combinadas basadas en la artemisinina (véase a continuación), que están ampliamente disponibles a nivel internacional (y, en el caso del Coartem,[2] en Estados Unidos); Malarone; la mefloquina; y la quinina. La mayoría de las autoridades no recomiendan la quimioprofilaxis terminal de rutina con la primaquina para erradicar las etapas hepáticas latentes del *P. vivax* y el *P. ovale* después del viaje, pero esto puede ser apropiado en algunas circunstancias, especialmente para los viajeros con mayor exposición a estos parásitos.

Múltiples medicamentos están disponibles para el tratamiento de la malaria que se presenta en Estados Unidos (cuadro 52-3). La mayoría de las infecciones por malaria no por el *falciparum* y por el *falciparum* en áreas sin resistencia conocida deben tratarse con la cloroquina. Para la malaria por el *vivax* en áreas con sospecha de resistencia a la cloroquina, incluidas Indonesia y Papúa Nueva Guinea, se pueden utilizar otras terapias efectivas contra la malaria por el *falciparum*. La malaria por el *vivax* y el *ovale* deben tratarse posteriormente con la primaquina para erradicar las formas hepáticas. La malaria por el *falciparum* sin complicaciones de la mayoría de las áreas se trata con mayor frecuencia con Malarone, pero las nuevas combinaciones basadas en la artemisinina son cada vez más el estándar internacional de atención, y una combinación, el Coartem, actualmente está disponible en Estados Unidos. Otros agentes que generalmente son eficaces contra la malaria resistente por el *falciparum* incluyen la mefloquina, la quinina y la halofantrina, todas las cuales tienen problemas de toxicidad con las dosis del tratamiento. La malaria grave por el *falciparum* se trata con el artesunato intravenoso, la quinidina o la quinina (la quinina intravenosa no está disponible en Estados Unidos).

CLOROQUINA

La cloroquina ha sido un fármaco de elección para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la malaria desde la década de 1940, pero su utilidad contra el *P. falciparum* se ha visto seriamente comprometida por la resistencia a los medicamentos. Sigue siendo el fármaco de elección en el tratamiento del *P. falciparum* sensible y otras especies de parásitos de la malaria humana.

Química y farmacocinética

La cloroquina es una 4-aminoquinolina sintética (figura 52-2) formulada con sal fosfato para uso oral. Se absorbe rápida y casi completamente del tracto gastrointestinal, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 3 horas y se distribuye rápidamente por los tejidos. Tiene un gran volumen de distribución aparente de 100-1 000 L/kg y se libera lentamente desde los tejidos y se metaboliza. La cloroquina se excreta principalmente en la orina con una inicial de 3-5 días, pero una semivida de eliminación terminal mucho más larga de 1-2 meses.

Acción antimalárica y resistencia

Cuando no está limitado por la resistencia, la cloroquina es un esquizonticida sanguíneo altamente efectivo. La cloroquina no es confiablemente activa contra los parásitos o gametocitos en el estadio hepático. El medicamento probablemente actúa concentrando las vacuolas de los alimentos del parásito, evitando la biocristalización del producto de degradación de la hemoglobina, hem, en hemozoína, y por tanto provoca toxicidad parasitaria debido a la acumulación de hem libre.

[1] El Malarone es una combinación patentada de atovaquona más proguanil.

[2] El Coartem es una formulación patentada de arteméter y lumefantrina.

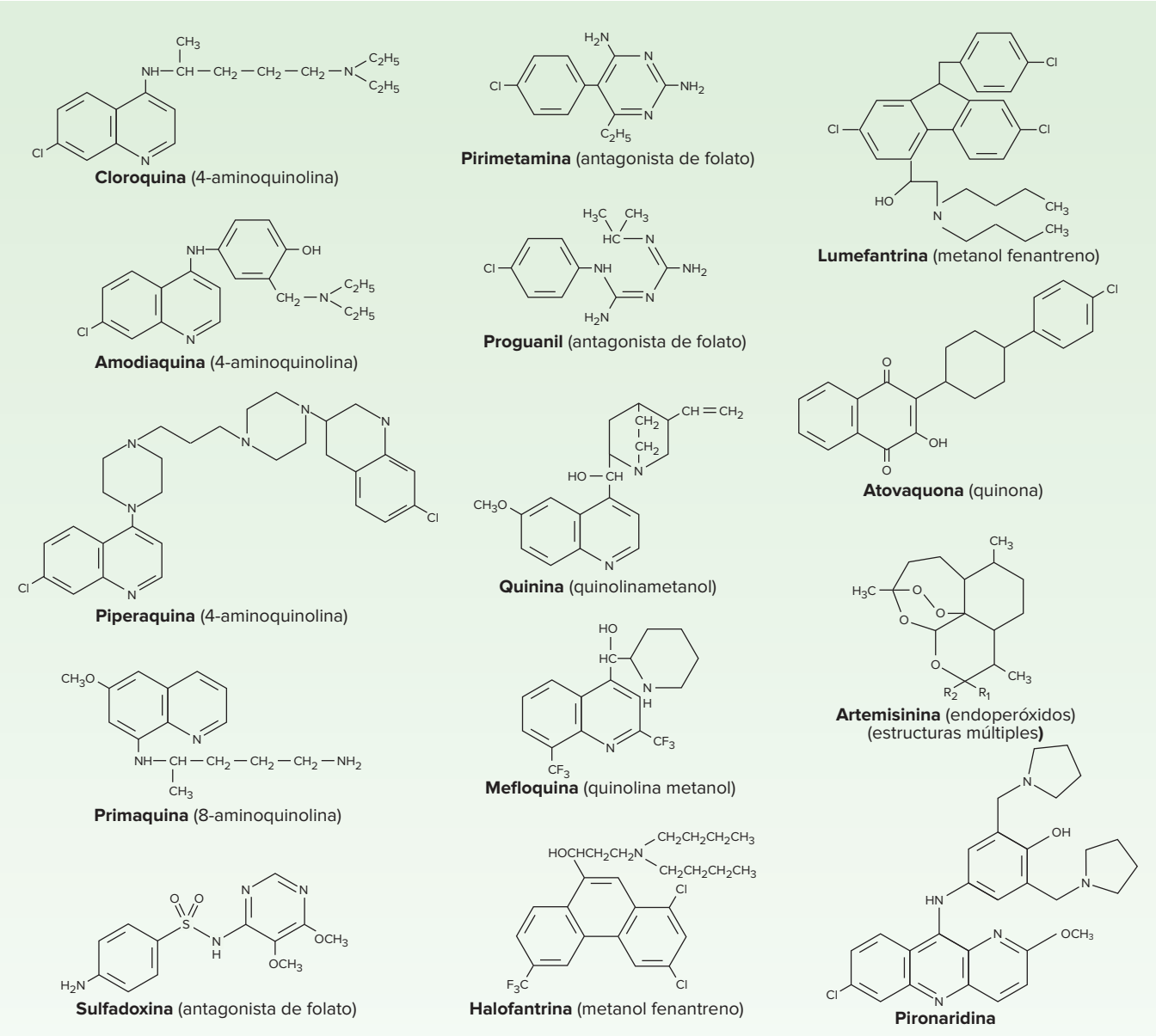


FIGURA 52-2 Fórmulas estructurales de algunos medicamentos antimaláricos

La resistencia a la cloroquina es ahora muy común entre las cepas del *P. falciparum,* y poco común, pero en aumento para el *P. vivax.* En el *P. falciparum*, las mutaciones en un transportador putativo, el PfCRT, son los principales mediadores de resistencia. La resistencia a la cloroquina puede revertirse por ciertos agentes, como el verapamilo, la desipramina y la clorfeniramina, pero en la clínica el valor de los medicamentos que revierten la resistencia no está establecido.

Usos clínicos

1. *Tratamiento:* La cloroquina es el fármaco de elección en el tratamiento de la malaria no causada por *falciparum* sin complicaciones y de la malaria causada por *falciparum* sensible. Termina rápidamente la fiebre (generalmente de 24-48 horas) y elimina la parasitemia (de 48-72 horas) causada por parásitos sensibles. La cloroquina ha sido reemplazada por otros medicamentos, principalmente las terapias combinadas basadas en la artemisinina, como la terapia estándar para tratar la malaria por el *falciparum* en la mayoría de los países endémicos. La cloroquina no elimina las formas hepáticas latentes del *P. vivax* y el *P. ovale* y por esa razón se debe agregar la primaquina para la curación radical de estas especies.

2. *Quimioprofilaxis:* La cloroquina es el agente quimioprofiláctico preferido en regiones sin resistencia a la malaria por el *falciparum*. La erradicación del *P. vivax* y *P. ovale* requiere un ciclo de primaquina para eliminar las etapas hepáticas.

3. *Absceso hepático amebiano:* La cloroquina alcanza altas concentraciones en el hígado y puede usarse para abscesos amebianos cuando se falla con la terapia inicial con el metronidazol (véase a continuación).

CUADRO 52-1 Principales medicamentos antimaláricos

Medicamento	Clase	Uso
Cloroquina	4-Aminoquinolina	Tratamiento y quimioprofilaxis de la infección por parásitos sensibles
Amodiaquina[1]	4-Aminoquinolina	Tratamiento de la infección por algunas cepas del *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y en combinación fija con el artesunato
Piperaquina[1]	Bisquinolina	Tratamiento de la infección por el *P. falciparum* en combinación fija con la dihidroartemisinina
Quinina	Metanolquinolina	Tratamiento oral e intravenoso[1] de infecciones por el *P. falciparum*
Quinidina	Metanolquinolina	La terapia intravenosa de infecciones graves por el *P. falciparum*
Mefloquina	Metanol quinolina	Quimioprofilaxis y tratamiento de infecciones por el *P. falciparum*
Primaquina	8-Aminoquinolina	Curación radical y profilaxis terminal de infecciones por el *P. vivax* y el *P. ovale*; quimioprofilaxis alternativa para todas las especies
Sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar)	Combinación de antagonistas de folato	Tratamiento de infecciones por el *P. falciparum* resistente a alguna cloroquina, incluida la combinación con el artesunato; la terapia preventiva intermitente en áreas endémicas
Atovaquona-proguanil (Malarone)	Combinación de antagonistas de quinona y folato	Tratamiento y quimioprofilaxis de la infección por el *P. falciparum*
Doxiciclina	Tetraciclina	Tratamiento (con la quinina) de infecciones por el *P. falciparum*; quimioprofilaxis
Halofantrina[1]	Metanol fenantreno	Tratamiento de infecciones por el *P. falciparum*
Lumefantrina[2]	Alcohol amílico	Tratamiento de la malaria por el *P. falciparum* en combinación fija con el arteméter (Coartem)
Pironaridina	Acridina de base de Mannich	Tratamiento de la malaria por el *P. falciparum* en combinación fija con el artesunato (Pyramax)
Artemisininas (artesunato, arteméter,[2] dihidroartemisinina[1])	Endoperóxidos sesquiterpeno lactona	Tratamiento de infecciones por el *P. falciparum*; las terapias de combinación oral para la enfermedad no complicada; el artesunato intravenoso para la enfermedad grave

[1] No disponible en Estados Unidos.

[2] Disponible sólo en Estados Unidos como la combinación fija Coartem.

CUADRO 52-2 Medicamentos para la prevención de la malaria en viajeros[1]

Medicamento	Uso[2]	Dosificación para adultos[3]
Cloroquina	Zonas sin resistencia al *P. falciparum*	500 mg semanales
Malarone	Zonas con el *P. falciparum* resistente a la cloroquina	1 tableta (250 mg de atovaquona/100 mg de proguanil) diaria
Mefloquina	Zonas con el *P. falciparum* resistente a la cloroquina	250 mg semanales
Doxiciclina	Áreas con el *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos	100 mg diario
Primaquina[4]	Profilaxis terminal de infecciones por el *P. vivax* y el *P. ovale*; alternativa para la prevención primaria	52.6 mg (30 mg base) diario durante 14 días después del viaje; para la prevención primaria 52.6 mg (30 mg base) diario

[1] Las recomendaciones pueden cambiar, a medida que aumenta la resistencia a todos los medicamentos disponibles. Consúltese el texto para obtener información adicional sobre toxicidades y precauciones. Para obtener detalles adicionales y la dosificación pediátrica, consúltese las pautas del CDC (teléfono: 877-FYI-TRIP; www.cdc.gov). Los viajeros a áreas remotas deben considerar llevar una terapia efectiva (véase texto) para usar, si desarrollan una enfermedad febril y no pueden obtener atención médica rápidamente.

[2] Las áreas sin el *P. falciparum* resistente a la cloroquina conocidas son: América Central al oeste del Canal de Panamá, Haití, República Dominicana, Egipto y la mayoría de los países maláricos del Oriente Medio. El malarone o la mefloquina se recomiendan actualmente para otras áreas de malaria, excepto en las zonas fronterizas de Tailandia, donde se recomienda la doxiciclina.

[3] Para medicamentos distintos a la primaquina, comience 1 o 2 semanas antes de la partida (excepto 2 días antes para la doxiciclina y el Malarone) y continúe durante 4 semanas después de abandonar el área endémica (excepto 1 semana para el Malarone). Todas las dosis se refieren a sales.

[4] Pesquisar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de usar la primaquina.

CUADRO 52-3 Tratamiento de la malaria

Entorno clínico	Terapia medicamentosa[1]	Medicamentos alternativos
Infecciones por el *P. falciparum y el P. malariae* sensibles a la cloroquina	Fosfato de cloroquina, 1 g, seguido de 500 mg a las 6, 24 y 48 horas o Fosfato de cloroquina, 1 g a las 0 y 24 horas, luego 0.5 g a las 48 horas	
Infecciones por el *P. vivax* y el *P. ovale*	Cloroquina (como se indicó arriba), luego (si es normal la G6P) primaquina, 52.6 mg (30 mg base) durante 14 días	Para infecciones en Indonesia, Papúa Nueva Guinea y otras áreas con sospecha de resistencia: terapias registradas para el *P. falciparum* sin complicaciones resistente a la cloroquina más la primaquina
Infecciones sin complicaciones el *por P. falciparum* resistente a la cloroquina	Coartem (arteméter, 20 mg, más lumefantrina, 120 mg), cuatro tabletas dos veces al día durante 3 días	Malarone, cuatro tabletas (total de 1 g de atovaquona, 400 mg de proguanil) diarias durante 3 días *o* Mefloquina, 15 mg/kg una vez o 750 mg, luego 500 mg en 6-8 horas *o* Sulfato de quinina, 650 mg 3 veces al día durante 3 días, más doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7 días, o clindamicina, 600 mg dos veces al día durante 7 días *o* Otros regímenes de combinación basados en la artemisinina (véase cuadro 52-4)
Infecciones graves o complicadas por el *P. falciparum*	Artesunato,[2] 2.4 mg/kg IV, cada 12 horas durante 1 día, luego diariamente durante 2 días adicionales; seguir con un curso oral de 7 días de doxiciclina o clindamicina o un curso de tratamiento completo con el Coartem, el Malarone o la mefloquina *o* Gluconato de quinidina,[4,5] 10 mg/kg IV durante 1 a 2 horas, luego 0.02 mg/kg IV/min *o* Gluconato de quinidina[4,5] 15 mg/kg IV durante 4 horas, luego 7.5 mg/kg IV durante 4 horas cada 8 horas	Arteméter,[3] 3.2 mg/kg IM, luego 1.6 mg/kg/d IM; seguir con la terapia oral en cuanto al artesunato *o* Dihidrocloruro de quinina,[3-5] 20 mg/kg IV, luego 10 mg/kg cada 8 horas

[1] Todas las dosis son orales y se refieren a sales a menos que se indique lo contrario. Consúltese el texto para obtener información adicional sobre todos los agentes, incluidas las toxicidades y precauciones. Véase las pautas del CDC (teléfono: 770-488-7788; www.cdc.gov) para obtener información adicional y la dosificación pediátrica.

[2] Disponible en Estados Unidos sólo sobre la base de investigación a través del CDC (teléfono: 770-488-7788).

[3] No disponible en Estados Unidos.

[4] La monitorización cardiaca debe realizarse durante la administración intravenosa de la quinidina o la quinina. Cambie a un régimen oral tan pronto como el paciente pueda tolerarlo.

[5] Evite dosis de carga en personas que hayan recibido quinina, quinidina o mefloquina en las últimas 24 horas.

G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Efectos adversos

La cloroquina generalmente es muy bien tolerada, incluso con un uso prolongado. El prurito es común, principalmente en los africanos. Las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal, la cefalea, la anorexia, el malestar general, la visión borrosa y la urticaria son poco comunes. La dosificación después de las comidas puede reducir algunos efectos adversos. Las reacciones raras incluyen hemólisis en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*), problemas de audición, confusión, psicosis, convulsiones, agranulocitosis, dermatitis exfoliativa, alopecia, blanqueamiento del cabello, hipotensión y cambios electrocardiográficos. La administración a largo plazo de altas dosis de cloroquina para las enfermedades reumatológicas (véase capítulo 36) puede ocasionar ototoxicidad irreversible, retinopatía, miopatía y neuropatía periférica, pero éstas raramente se observan con las dosis semanales de quimioprofilaxis estándar. Las inyecciones intramusculares o las infusiones intravenosas de hidrocloruro de cloroquina pueden provocar hipotensión grave y paro cardiaco y respiratorio y deben evitarse.

Contraindicaciones y precauciones

La cloroquina está contraindicada en pacientes con psoriasis o porfiria. Por lo general, no debe usarse en personas con anomalías retinianas o de campo visual o miopatía, y debe usarse con precaución en pacientes con trastornos hepáticos, neurológicos o hematológicos. El agente antidiarreico caolín y los antiácidos que contienen calcio y magnesio interfieren con la absorción de la cloroquina y no deben administrarse conjuntamente. La cloroquina se considera segura durante el embarazo y para los niños pequeños.

CUADRO 52-4 Recomendaciones de la WHO para el tratamiento de la malaria por *falciparum*

Régimen	Notas
Arteméter-lumefantrina (Coartem, Riamet)	Combinado; tratamiento de primera línea en muchos países; aprobado en Estados Unidos
Artesunato-amodiaquina (ASAQ, Arsucam, Coarsucam)	Combinado; tratamiento de primera línea en muchos países de África
Artesunato-mefloquina	Combinado; tratamiento de primera línea en partes del Sudeste Asiático y América del Sur
Dihidrioartemisina-piperaquina (Artekin, Duocotecxin)	Combinado; tratamiento de primera línea en algunos países del Sudeste Asiático
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina	Tratamiento de primera línea en algunos países, pero menos eficaz que otros regímenes en muchas áreas

Datos de la Organización Mundial de la Salud: *Guidelines for the Treatment of Malaria*. 3rd ed. World Health Organization, Geneva; 2015.

OTRAS QUINOLINAS

La **amodiaquina** está estrechamente relacionada con la cloroquina y probablemente comparte mecanismos de acción y resistencia. La amodiaquina se utilizó ampliamente para tratar la malaria debido a su bajo costo, toxicidad limitada y, en algunas áreas, y eficacia contra las cepas del *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, pero las toxicidades, que incluyen agranulocitosis, anemia aplásica y hepatotoxicidad, han limitado su uso. Sin embargo, la reevaluación reciente ha demostrado que la toxicidad grave de la amodiaquina es poco común. El uso actual más importante de la amodiaquina es en la terapia de combinación. La Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) inscribe al artesunato más la amodiaquina como la terapia recomendada para la malaria por el *P. falciparum* (cuadro 52-4). Esta combinación ahora está disponible como una sola tableta (ASAQ, Arsucam, Coarsucam) y es la terapia de primera línea para el tratamiento de la malaria no complicada por el *falciparum* en muchos países de África. La quimioprofilaxis a largo plazo con la amodiaquina es mejor evitarla debido a su aparente aumento de la toxicidad con el uso a largo plazo, pero a corto plazo la quimioprevención estacional de la malaria con la amodiaquina más la sulfadoxina-pirimetamina (dosis mensuales de tratamiento de 3-4 meses durante la temporada de transmisión) ahora se recomienda por la WHO para la subregión del Sahel en África.

La **piperaquina** es una bisquinolina que se usó ampliamente para tratar la malaria por el *falciparum* resistente a la cloroquina en China en los años setenta y ochenta, pero su uso disminuyó después de que la resistencia se generalizó. Más recientemente, la piperaquina combinada con la dihidroartemisinina (Artekin, Duocotecxin) mostró una excelente eficacia y seguridad para el tratamiento de la malaria por el *falciparum*, aunque recientemente se ha observado una disminución de la eficacia en el sudeste asiático, relacionada con el decrecimiento de la actividad de ambos componentes de la combinación. La piperaquina tiene una semivida más larga (~28 días) que la amodiaquina (~14 días), la mefloquina (~14 días) o la lumefantrina (~4 días), lo que conduce a un periodo más prolongado de profilaxis posterior al tratamiento con la dihidroartemisinina-piperaquina, que con las otras combinaciones principales basadas en la artemisinina; esta característica debería ser particularmente ventajosa en áreas de alta transmisión. La dihidroartemisinina-piperaquina es actualmente la terapia de primera línea para el tratamiento de la malaria no complicada por el *falciparum* en algunos países de Asia. Como la dihidroartemisinina-piperaquina ofrece una protección extendida contra la malaria, existe interés en la quimioprevención con la dosificación mensual del medicamento, que ha demostrado una excelente eficacia en niños y en mujeres embarazadas en África.

ARTEMISININA Y SUS DERIVADOS

La artemisinina (**qinghaosu**) es un endoperóxido de lactona sesquiterpénica (figura 52-2), el componente activo de un medicamento a base de hierbas que se ha utilizado como antipirético en China durante más de 2000 años. La artemisinina es insoluble y sólo puede usarse por vía oral. Los análogos se han sintetizado para incrementar la solubilidad y mejorar la eficacia antimalárica. Los más importantes de estos análogos son el **artesunato** (soluble en agua; administración oral, intravenosa, intramuscular y rectal), el **arteméter** (soluble en lípidos; administración oral, intramuscular y rectal), y la **dihidroartemisinina** (soluble en agua; administración oral).

Química y farmacocinética

La artemisinina y sus análogos son estructuras complejas de tres y cuatro anillos (figura 52-2). Se absorben rápidamente, con niveles plasmáticos máximos que se producen con prontitud. Las semividas después de la administración oral son de 30-60 minutos para el artesunato y la dihidroartemisinina, y de 2-3 horas para el arteméter. La artemisinina, el artesunato y el arteméter se metabolizan rápidamente al metabolito activo dihidroartemisinina. Los niveles de medicamentos parecen disminuir después de varios días de terapia.

Acción antimalárica y resistencia

Las artemisininas ahora están ampliamente disponibles, pero se *desaconseja* enfáticamente la monoterapia para el tratamiento de la malaria no complicada. Por el contrario, se recomiendan las terapias combinadas basadas en fórmulas con la artemisinina para mejorar la eficacia y prevenir la selección de parásitos resistentes a la artemisinina. El régimen de combinación oral Coartem (arteméter-lumefantrina) fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) en 2009, y puede considerarse la nueva terapia de primera línea en Estados Unidos para la malaria no complicada por el *falciparum*, aunque puede no estar ampliamente disponible. El artesunato intravenoso está disponible por el CDC; el uso se inicia contactando al CDC, que lo entregará para las indicaciones apropiadas (malaria por el *falciparum* con signos de enfermedad grave o incapacidad para tomar medicamentos orales) de las existencias almacenadas en Estados Unidos.

La artemisinina y sus análogos son esquizonticidas sanguíneos de acción muy rápida contra todos los parásitos de la malaria humana. Las artemisininas no tienen efecto sobre las etapas hepáticas. Son activas contra los gametocitos jóvenes, pero no los maduros. La actividad antimalárica de las artemisininas parece ser el resultado de la producción de radicales libres, que sigue a la escisión catalizada por el hierro del puente de endoperóxido de la artemisinina. La resistencia a la artemisinina aún no es un problema generalizado, pero la eliminación retardada de las infecciones por el *P. falciparum* y la disminución de la eficacia del tratamiento en partes del sudeste de Asia, demuestran un foco preocupante de resistencia.

Usos clínicos

La terapia combinada basada en la artemisinina es actualmente el tratamiento estándar para el tratamiento de la malaria no complicada por el *falciparum*, en casi todas las áreas endémicas. Los regímenes principales son altamente eficaces, seguros y bien tolerados. Estos regímenes se desarrollaron porque las semividas plasmáticas cortas de las artemisininas condujeron a tasas de recrudescencia inaceptablemente altas, después de la terapia de corta duración, que se revirtieron mediante la inclusión de fármacos de acción más prolongada. La terapia de combinación también ayuda a proteger contra la selección de la resistencia a la artemisinina. Sin embargo, con el fin de la dosificación después de 3 días, los componentes de la artemisinina se eliminan rápidamente, por lo que la selección de la resistencia a los medicamentos asociados es motivo de preocupación.

La WHO recomienda cinco combinaciones basadas en la artemisinina para el tratamiento de la malaria no complicada por el *falciparum* (cuadro 52-4). Uno de estos, la artesunato-sulfadoxina-pirimetamina no se recomienda en muchas áreas debido a los niveles inaceptables de resistencia a la sulfadoxina-pirimetamina, pero es la terapia de primera línea en algunos países. Los otros regímenes recomendados están disponibles como formulaciones de combinación, aunque los estándares de fabricación pueden variar. La artesunato-mefloquina es altamente efectiva en el sudeste asiático, donde la resistencia a muchos antimaláricos es común; es la terapia de primera línea en algunos países del sudeste de Asia y América del Sur. Este régimen es menos práctico para otras áreas, particularmente África, debido a su costo relativamente alto y su poca tolerancia. Ya sea la artesunato-amodiaquina o la arteméter-lumefantrina es el tratamiento estándar para la malaria no complicada por el *falciparum*, en la mayoría de los países de África y algunos países endémicos adicionales en otros continentes. La dihidroartemisinina-piperaquina es un régimen más nuevo que ha demostrado una excelente eficacia; es una terapia de primera línea para la malaria por el *falciparum* en zonas del sudeste de Asia. El artesunato-pironaridina (Pyramax) fue aprobado recientemente, y parece ofrecer una eficacia similar a la de otras combinaciones, pero los datos son limitados, especialmente para los niños pequeños. Es preocupante que en los últimos tiempos se haya informado un incremento en las tasas de fracaso de la artesunato-mefloquina y la dihidroartemisinina-piperaquina en zonas del sudeste asiático, en el marco de la disminución de la actividad de ambos componentes en los regímenes.

Las artemisininas también tienen una excelente eficacia en el tratamiento de la malaria complicada por el *falciparum.* Los numerosos ensayos aleatorizados y los metaanálisis han demostrado que el arteméter intramuscular tiene una eficacia equivalente a la de la quinina, y que el artesunato intravenoso es superior a la quinina intravenosa en términos de tiempo de eliminación del parásito y, lo más importante, en la supervivencia del paciente. El artesunato intravenoso también tiene un perfil superior de efectos secundarios, cuando se compara con la quinina o la quinidina intravenosa. Por tanto, el artesunato intravenoso ha reemplazado a la quinina como el estándar de atención para el tratamiento de la malaria grave por el *falciparum*. El artesunato y el arteméter también han sido eficaces en el tratamiento de la malaria grave, cuando se administran por vía rectal, al ofrecer una modalidad de tratamiento valiosa cuando no se dispone de la terapia parenteral.

Efectos adversos y precauciones

Las artemisininas generalmente son muy bien toleradas. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, diarrea y mareos, y estos a menudo se deben a la malaria subyacente, en vez de a los medicamentos. Las toxicidades serias raras incluyen la neutropenia, la anemia, la hemólisis, las enzimas hepáticas elevadas y las reacciones alérgicas. Además, la hemólisis tardía después de la artemisinina por la malaria severa parece ser bastante común (se estima en 13% de los casos), por lo general, comienza de 2-3 semanas después de la terapia, con 73% de los casos identificados que requieren de transfusión. Se ha observado neurotoxicidad irreversible en animales, pero sólo después de dosis mucho más altas, que las usadas para tratar la malaria. Las artemisininas han sido embriotóxicas en estudios con animales, pero las tasas de anormalidades congénitas, nacimientos de bebés muertos y abortos no fueron elevados en las mujeres que recibieron artemisininas durante el embarazo, en comparación con las de los controles. Basado en esta información y el riesgo significativo de la malaria durante el embarazo, la WHO recomienda terapias combinadas basadas en la artemisinina para el tratamiento de la malaria no complicada por el *falciparum* durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (se recomienda la quinina más la clindamicina durante el primer trimestre) y el artesunato intravenoso para el tratamiento de la malaria severa durante todas las etapas del embarazo.

QUININA Y QUINIDINA

La quinina y la quinidina siguen siendo terapias importantes para la malaria por el *falciparum*, —especialmente la enfermedad grave—, aunque la toxicidad puede complicar la terapia.

Química y farmacocinética

La quinina se deriva de la corteza del árbol de la *cinchona*, un remedio tradicional para las fiebres intermitentes de América del Sur. El alcaloide quinina se purificó en 1820 y se ha utilizado en el tratamiento y la prevención de la malaria desde ese momento. La quinidina, el estereoisómero dextrógiro de la quinina, es al menos tan eficaz como la quinina parenteral en el tratamiento de la malaria grave por el *falciparum*. Después de la administración oral, la quinina se absorbe rápidamente, alcanza los niveles plasmáticos máximos de 1-3 horas, y se distribuye ampliamente en los tejidos corporales. El uso de una dosis de carga en la malaria grave permite alcanzar los niveles máximos en unas pocas horas. Los individuos con malaria desarrollan mayores niveles plasmáticos de quinina que los controles sanos, pero la toxicidad no aumenta, aparentemente debido al incremento de la unión a las proteínas. La semivida de la quinina también es más prolongada en aquellos con malaria grave (18 horas), que en los controles sanos (11 horas). La quinidina tiene una semivida más corta que la quinina, principalmente como resultado de la reducción de la unión a las proteínas. La quinina se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta en la orina.

Acción antimalárica y resistencia

La quinina es un esquizonticida sanguíneo, altamente eficaz y de acción rápida contra las cuatro especies de parásitos de la malaria humana. El medicamento es gametocida contra el *P. vivax* y el *P. ovale*, pero no contra el *P. falciparum*. No es activo contra los parásitos del estadio hepático. El mecanismo de acción de la quinina es desconocido. La resistencia a la quinina es común en algunas áreas del sureste asiático, especialmente las áreas fronterizas de Tailandia, donde el medicamento puede fallar, si se usa sólo para tratar la malaria por el *falciparum*. Sin embargo, la quinina todavía propor-

ciona al menos un efecto terapéutico parcial en la mayoría de los pacientes.

Usos clínicos

1. *Tratamiento parenteral de la malaria grave por el falciparum:* Durante muchos años, el dihidrocloruro de quinina o el gluconato de quinidina fueron los tratamientos de elección para la malaria grave por el *falciparum*, aunque actualmente se prefiere el artesunato intravenoso. La quinina puede administrarse lentamente por vía intravenosa o, en una solución diluida, por vía intramuscular, pero las preparaciones parenterales no están disponibles en Estados Unidos. La quinidina está disponible (aunque no siempre con fácil acceso) en Estados Unidos para el tratamiento parenteral de la malaria grave por el *falciparum*. La quinidina se puede administrar en dosis divididas o por infusión intravenosa continua; el tratamiento debe comenzar con una dosis de carga para lograr rápidamente concentraciones plasmáticas efectivas. Debido a su toxicidad cardiaca (véase capítulo 14) y la relativa imprevisibilidad de su farmacocinética, la quinidina intravenosa debe administrarse lentamente con la monitorización cardiaca. La terapia debe cambiarse a un agente oral efectivo, tan pronto como el paciente haya mejorado lo suficiente.

2. *Tratamiento oral de la malaria por el falciparum:* El sulfato de quinina es la terapia apropiada para la malaria por el *falciparum*n o complicada, excepto cuando la infección se transmitió en un área sin resistencia a la cloroquina documentada. La quinina se usa comúnmente con un segundo medicamento (con mayor frecuencia la doxiciclina o, en niños, la clindamicina) para acortar la duración del uso (generalmente hasta 3 días) y limitar la toxicidad. La quinina generalmente no se usa para tratar la malaria no causada por el *falciparum*.

3. *Quimioprofilaxis contra la malaria:* La quinina generalmente no se utiliza en la quimioprofilaxis debido a su toxicidad, aunque una dosis de 325 mg diaria es efectiva.

4. *Babesiosis:* La quinina es la terapia de primera línea, en combinación con la clindamicina, en el tratamiento de la infección con la *Babesia microti*, u otras infecciones bacterianas humanas.

Efectos adversos

Las dosis terapéuticas de quinina y quinidina comúnmente causan *tinnitus*, cefalea, náuseas, mareos, sofocos y alteraciones visuales, una constelación de síntomas llamada **cinconismo**. Los síntomas leves del cinconismo no justifican la interrupción de la terapia. Los hallazgos más graves, a menudo después de una terapia prolongada, incluyen anomalías visuales y auditivas más pronunciadas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Las reacciones de hipersensibilidad contemplan erupciones cutáneas, urticaria, angioedema y broncoespasmo. Las anomalías hematológicas incluyen hemólisis (especialmente con deficiencia de la G6PD), leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia. Las dosis terapéuticas pueden causar hipoglucemia a través de la estimulación de la liberación de insulina; este es un problema particular en las infecciones graves y en las pacientes embarazadas, que pueden tener una mayor sensibilidad a la insulina. La quinina puede estimular las contracciones uterinas, especialmente en el tercer trimestre. Sin embargo, este efecto es leve, y la quinina y la quinidina siguen siendo apropiadas para el tratamiento de la malaria grave por el *falciparum* durante el embarazo. Las infusiones intravenosas de los medicamentos pueden causar tromboflebitis.

La hipotensión grave puede seguir a las infusiones intravenosas demasiado rápidas de quinina o quinidina. Las anormalidades electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT) son bastante comunes con la quinidina intravenosa, pero las arritmias peligrosas son poco comunes cuando el medicamento se administra adecuadamente en un ambiente monitorizado.

La **fiebre de aguas negras** es una rara enfermedad grave que incluye hemólisis marcada y hemoglobinuria en el marco de la terapia con quinina para la malaria. Parece ser debido a una reacción de hipersensibilidad al medicamento, aunque su patogenia es incierta.

Contraindicaciones y precauciones

La quinina (o quinidina) debe suspenderse, si aparecen signos de cinconismo severo, hemólisis o hipersensibilidad. Debe evitarse, si es posible, en pacientes con problemas visuales o auditivos subyacentes. Debe emplearse con gran precaución en aquellos con anomalías cardiacas subyacentes. La quinina no debe administrarse junto con la mefloquina y debe usarse con precaución en un paciente con malaria, que haya recibido mefloquina recientemente. La absorción puede ser bloqueada por los antiácidos que contienen aluminio. La quinina puede elevar los niveles plasmáticos de la warfarina y la digoxina. La dosis debe reducirse en la insuficiencia renal.

MEFLOQUINA

La mefloquina es una terapia eficaz para muchas cepas del *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y contra otras especies. Aunque la toxicidad es una preocupación, la mefloquina es uno de los medicamentos quimioprofilácticos recomendados para su uso en la mayoría de las regiones endémicas de la malaria con cepas resistentes a la cloroquina.

Química y farmacocinética

El hidrocloruro de mefloquina es un 4-quinolina metanol sintético químicamente relacionado con la quinina. Sólo se puede administrar por vía oral debido a que se produce una irritación local grave con el uso parenteral. Se absorbe bien, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 18 horas. La mefloquina está altamente unida a las proteínas, se distribuye ampliamente en los tejidos y se elimina lentamente, lo que permite un régimen de tratamiento de dosis única. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 20 días, lo que permite una dosificación semanal para la quimioprofilaxis. Con la dosificación semanal, los niveles de fármaco en estado estable se alcanzan a lo largo de varias semanas. La mefloquina y sus metabolitos se excretan lentamente, principalmente en las heces.

Acción antimalárica y resistencia

La mefloquina tiene una fuerte actividad esquizonticida sanguínea contra el *P. falciparum* y el *P. vivax*, pero no es activa contra las etapas hepáticas o los gametocitos. El mecanismo de acción es desconocido. La resistencia esporádica a la mefloquina se ha informado en muchas áreas, pero la resistencia parece ser poco común, excepto en las regiones del sudeste asiático con altas tasas de resistencia a múltiples fármacos (especialmente en las zonas fronterizas de Tailandia). La resistencia a la mefloquina no parece estar asociada con la resistencia a la cloroquina.

Usos clínicos

1. *Quimioprofilaxis:* La mefloquina es eficaz en la profilaxis contra la mayoría de las cepas del *P. falciparum* y probablemente todas las demás especies de la malaria humana. Por tanto, la mefloquina se encuentra entre los medicamentos recomendados por los CDC para la quimioprofilaxis en todas las áreas de malaria, excepto en aquellas que no tienen resistencia a la cloroquina (donde se prefiere la cloroquina) y en algunas áreas rurales del sudeste Asia con una alta prevalencia de resistencia a la mefloquina. Al igual que con la cloroquina, la erradicación del *P. vivax* y el *P. ovale* requiere un ciclo de primaquina.

2. *Tratamiento:* La mefloquina es efectiva en el tratamiento de la malaria no complicada por el *falciparum*. El medicamento no es apropiado para el tratamiento de personas con malaria grave o complicada, debido a que la quinina, la quinidina y la artemisinina se activan más rápidamente y la resistencia a los medicamentos es menos probable con esos agentes. La combinación del artesunato más la mefloquina mostró una excelente eficacia antimalárica en regiones del sudeste asiático con cierta resistencia a la mefloquina, y este régimen es actualmente una de las terapias combinadas recomendadas por la WHO para el tratamiento de la malaria no complicada por el *falciparum* (cuadro 52-4). El artesunato-mefloquina es la terapia de primera línea para la malaria no complicada por el *falciparum* en varios países de Asia y América del Sur.

Efectos adversos

La dosificación semanal de la mefloquina para la quimioprofilaxis puede causar náuseas, vómitos, mareos, trastornos del sueño y del comportamiento, dolor epigástrico, diarrea, dolor abdominal, cefalea, erupción cutánea y mareos. Las toxicidades neuropsiquiátricas han recibido mucha publicidad, pero a pesar de los frecuentes informes anecdóticos de convulsiones y psicosis, varios estudios controlados han encontrado que la frecuencia de los efectos adversos graves de la mefloquina es similar a la de otros síntomas comunes a los regímenes quimioprofilácticos antimaláricos. Sin embargo, la preocupación por los efectos a largo plazo informados del uso a corto plazo de la mefloquina condujo en 2013, a que la FDA añadiera una advertencia de caja negra con respecto a posibles toxicidades neurológicas y psiquiátricas. La leucocitosis, la trombocitopenia, y las elevaciones de las aminotransferasas también se han reportado.

Los efectos adversos son más comunes con las dosis más altas de mefloquina requeridas para el tratamiento. Estos efectos pueden atenuarse con la administración del medicamento en dos dosis separadas por 6-8 horas. La incidencia de síntomas neuropsiquiátricos parece ser aproximadamente diez veces mayor, que con la dosis quimioprofiláctica, con frecuencias ampliamente variables de hasta aproximadamente 50%. Se han notificado toxicidades neuropsiquiátricas graves (depresión, confusión, psicosis aguda o convulsiones) en menos de 1 de cada 1 000 tratamientos, pero algunas autoridades creen que estas toxicidades son en realidad más comunes. La mefloquina también puede alterar la conducción cardiaca, y se han reportado arritmias y bradicardia.

Contraindicaciones y precauciones

La mefloquina está contraindicada en un paciente con antecedentes de epilepsia, trastornos psiquiátricos, arritmias, defectos de la conducción cardiaca o sensibilidad a fármacos relacionados. No se debe administrar concomitantemente con la quinina, la quinidina o la halofantrina, y se requiere precaución, si se usa la quinina o la quinidina para tratar la malaria después de la quimioprofilaxis con la mefloquina. El CDC ya no aconseja contra el uso de la mefloquina en pacientes que reciben antagonistas de los adrenorreceptores beta. Actualmente, la mefloquina también se considera segura en niños pequeños, y es el único quimioprofiláctico, además de la cloroquina, aprobada para niños que pesen menos de 5 kg y para mujeres embarazadas. Los datos disponibles sugieren que la mefloquina es segura durante todo el embarazo, aunque la experiencia en el primer trimestre es limitada. Una recomendación anterior para evitar el uso de la mefloquina en aquellos que requieren habilidades motoras finas (por ejemplo, los pilotos de líneas aéreas) es controversial. La quimioprofilaxis con la mefloquina debe suspenderse si se desarrollan síntomas neuropsiquiátricos significativos.

PRIMAQUINA

La primaquina es el fármaco de elección para la erradicación de las formas hepáticas latentes del *P. vivax* y el *P. ovale*, y también se puede utilizar para la quimioprofilaxis contra todas las especies de malaria.

Química y farmacocinética

El fosfato de primaquina es una 8-aminoquinolina sintética (figura 52-2). El fármaco se absorbe bien por vía oral, alcanzando los niveles plasmáticos máximos de 1-2 horas. La semivida plasmática es de 3 a 8 horas. La primaquina se distribuye ampliamente a los tejidos, pero sólo una pequeña cantidad se une allí. Se metaboliza rápidamente y se excreta en la orina.

Acción antimalárica y resistencia

La primaquina es activa contra las etapas hepáticas de todos los parásitos humanos de la malaria. Es el único agente disponible activo contra las etapas latentes de hipnozoito del *P. vivax* y el *P. ovale*. El medicamento también es gametocida contra las cuatro especies de la malaria humana, y tiene una actividad débil contra los parásitos en etapa eritrocítica. El mecanismo de la acción antimalárica es desconocido.

Algunas cepas del *P. vivax* en Nueva Guinea, sudeste de Asia, América Central y del Sur, y otras áreas son relativamente resistentes a la primaquina. Las formas hepáticas de estas cepas no pueden ser erradicadas por un sólo tratamiento estándar y pueden requerir terapia repetida.

Usos clínicos

1. *Terapia (curación radical) de la malaria aguda por el* vivax *y el* ovale*:* La terapia estándar para estas infecciones incluye la cloroquina para erradicar las formas eritrocíticas y la primaquina para eliminar los hipnozoitos del hígado y prevenir una recaída posterior. La cloroquina se administra de forma aguda y se suspende la terapia con la primaquina hasta que se conoce el estado de la G6PD del paciente. Si el nivel de la G6PD es normal, se administra un ciclo de 14 días de primaquina. La pronta evaluación del nivel de la G6PD es útil, debido a que la primaquina parece ser más efectiva cuando se instituye antes de completar la dosificación con la cloroquina.

2. *Profilaxis terminal de la malaria por el* vivax *y el* ovale*:* La quimioprofilaxis estándar no previene una recaída de

la malaria por el *vivax* y el *ovale*, debido a que las formas de hipnozoito de estos parásitos no son erradicadas por los esquizonticidas sanguíneos disponibles. Para disminuir la probabilidad de recaída, algunas autoridades abogan por el uso de la primaquina después de completar el viaje a un área endémica.

3. *Quimioprofilaxis de la malaria:* El tratamiento diario con 30 mg (0.5 mg/kg) de primaquina base proporcionó una buena protección contra la malaria por el *P. falciparum* y el *vivax*, y el medicamento ahora figura como un régimen quimioprofiláctico alternativo por parte del CDC.

4. *Acción gametocida:* La primaquina contribuye a que los gametocitos del *P. falciparum* no sean infecciosos para los mosquitos. La inclusión de la primaquina con el tratamiento de la malaria por el *P. falciparum* se utiliza en algunas áreas para disminuir la transmisión, y se está estudiando la inclusión sistemática de dosis únicas bajas de primaquina (que puede ser segura sin pruebas de deficiencia de la G6PD).

5. *Infección por* Pneumocystis jirovecii*:* La combinación de la clindamicina y la primaquina es un régimen alternativo en el tratamiento de la neumocistosis, particularmente de la enfermedad leve a moderada. Este régimen ofrece una tolerancia mejorada en comparación con dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol o pentamidina, aunque su eficacia contra la neumonía neumocística grave no se ha estudiado bien.

Efectos adversos

La primaquina en las dosis recomendadas generalmente es bien tolerada. Raramente causa náuseas, dolor epigástrico, calambres abdominales y cefalea, y estos síntomas son más comunes con dosis más altas, y cuando el medicamento se toma con el estómago vacío. Los efectos adversos más graves, pero poco frecuentes son la leucopenia, la agranulocitosis, la leucocitosis y las arritmias cardiacas. Las dosis estándar de primaquina pueden causar hemólisis o metahemoglobinemia (manifestada por la cianosis), especialmente en personas con déficit de la G6PD u otros defectos metabólicos hereditarios.

Contraindicaciones y precauciones

La primaquina debe evitarse en pacientes con antecedentes de granulocitopenia o metahemoglobinemia, en aquellos que reciben fármacos potencialmente mielosupresores (p. ej., la quinidina) y en aquellos con trastornos que comúnmente incluyen la mielosupresión.

Los pacientes deben someterse a pruebas de deficiencia de la G6PD antes de recetar la primaquina. Cuando un paciente tiene déficit de la G6PD, las estrategias de tratamiento pueden incluir la suspensión de la terapia y el tratamiento de las recaídas posteriores, si ocurren, con la cloroquina; tratar a los pacientes con dosificación estándar, prestando especial atención a su estado hematológico; o tratar semanalmentecon la primaquina (45 mg base) durante 8 semanas. Los individuos deficientes de la G6PD del Mediterráneo y de ascendencia asiática es más probable que tengan una deficiencia grave, mientras que los de ascendencia africana suelen tener un defecto bioquímico más leve. Esta diferencia se puede tener en cuenta al elegir una estrategia de tratamiento. En cualquier caso, la primaquina debe suspenderse, si hay evidencia de hemólisis o anemia. La primaquina debe evitarse durante el embarazo porque el feto es relativamente deficiente de la G6PD y, por tanto, con riesgo de hemólisis.

ATOVAQUONA

La atovaquona, una hidroxinaftoquinona (figura 52-2), es un componente del **Malarone**, que se recomienda para el tratamiento y la prevención de la malaria. La atovaquona también ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la neumonía *P. jirovecii* de leve a moderada.

El medicamento sólo se administra por vía oral. Su biodisponibilidad es baja y errática, pero la absorción aumenta con los alimentos grasos. El medicamento está fuertemente unido a las proteínas, tiene una semivida de 2 a 3 días y, mayormente, se elimina inalterado en las heces. La atovaquona actúa contra los plasmodios al interrumpir el transporte mitocondrial de electrones. Es activa contra los esquizontes eritrocitarios y tisulares, lo que permite interrumpir la quimioprofilaxis sólo 1 semana después del final de la exposición (en comparación con 4 semanas para la mefloquina o la doxiciclina, que carecen de actividad contra los esquizontes tisulares).

El uso inicial de la atovaquona para tratar la malaria condujo a decepcionantes resultados, con fallas frecuentes debido a la selección de parásitos resistentes durante la terapia. Por el contrario, el Malarone, una combinación fija de la atovaquona (250 mg) y el proguanil (100 mg), es altamente eficaz tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis de la malariapor el *falciparum*, y ahora está aprobado para ambas indicaciones en Estados Unidos. Para la quimioprofilaxis, el Malarone debe tomarse diariamente (cuadro 52-2). Tiene una ventaja sobre la mefloquina y la doxiciclina al requerir periodos de tratamiento más cortos antes y después del periodo de riesgo de transmisión de la malaria, pero es más costoso que los otros agentes. Debe tomarse con la comida.

La atovaquona es una terapia alternativa para la infección por *P. jirovecii*, aunque su eficacia es menor que la del trimetoprim-sulfametoxazol. La dosificación estándar es de 750 mg tomados con alimentos dos veces al día durante 21 días. La atovaquona también ha sido efectiva en una pequeña cantidad de pacientes inmunocomprometidos con toxoplasmosis que no responde a otros agentes.

El Malarone es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, insomnio y erupción cutánea, y estos son más comunes con la dosis más alta requerida para el tratamiento. Se han reportado elevaciones reversibles en las enzimas hepáticas. La seguridad de la atovaquona en el embarazo es desconocida y su uso no se recomienda en mujeres embarazadas. Se considera seguro para su uso en niños con un peso corporal superior a 5 kg. Las concentraciones plasmáticas de la atovaquona disminuyen alrededor de 50% mediante la administración conjunta de la tetraciclina o la rifampicina.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE FOLATO

Los inhibidores de las enzimas involucradas en el metabolismo del folato se usan, generalmente en regímenes combinados, en el tratamiento y prevención de la malaria

Química y farmacocinética

La **pirimetamina** es una 2.4-diaminopirimidina relacionada con el trimetoprim (véase capítulo 46). El **proguanil** es un derivado de la biguanida (figura 52-2). Ambos medicamentos se absorben lenta, pero adecuadamente en el tracto gastrointestinal. La pirimetamina alcanza niveles plasmáticos máximos de 2-6 horas después de una dosis oral, se une a proteínas plasmáticas y tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 3.5 días. El proguanil alcanza los

niveles plasmáticos máximos aproximadamente 5 horas después de una dosis oral y tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 16 horas. Por tanto, el proguanil debe administrarse diariamente para la quimioprofilaxis, mientras que la pirimetamina puede administrarse una vez a la semana. La pirimetamina se metaboliza ampliamente antes de la excreción. El proguanil es un profármaco; su metabolitotriazina, el cicloguanil, es activo. El **Fansidar**, una combinación fija de la sulfonamida **sulfadoxina** (500 mg por tableta) y la **pirimetamina** (25 mg por tableta), se absorbe bien; sus componentes muestran niveles plasmáticos máximos dentro de 2-8 horas y se excretan principalmente por los riñones. La semivida promedio de la sulfadoxina es de aproximadamente 170 horas.

Acción antimalárica y resistencia

La pirimetamina y el proguanil actúan lentamente contra las formas eritrocíticas de las cepas susceptibles de las cuatro especies humanas de malaria. El proguanil también tiene actividad contra las formas hepáticas. Ninguno de los dos medicamentos es adecuadamente gametocida o efectivo contra los hipnozoitos del *P. vivax* o el *P. ovale*. Las sulfonamidas y las sulfonas son débilmente activas contra los esquizontes eritrocíticos, pero no contra los estadios hepáticos o los gametocitos.

La pirimetamina y el proguanil inhiben la dihidrofolato reductasa del plasmodio, una enzima clave en la ruta para la síntesis de folato. Las sulfonamidas y las sulfonas inhiben otra enzima en la ruta del folato, la dihidropteroato sintasa. Como se describe en el capítulo 46, los inhibidores de estas dos enzimas proporcionan actividad sinérgica cuando se usan juntos (véase figura 46-2).

La resistencia del *P. falciparum* a los antagonistas del folato y a las sulfonamidas es común en muchas áreas. La resistencia se debe principalmente a las mutaciones en la dihidrofolato reductasa y la dihidropteroato sintasa, con un número creciente de mutaciones que conducen a un aumento de los niveles de resistencia. La resistencia limita seriamente la eficacia de la sulfadoxina-pirimetamina para el tratamiento de la malaria en la mayoría de las áreas, pero en África la mayoría de los parásitos presentan un nivel intermedio de resistencia, por lo que los antifolatos pueden seguir ofreciendo cierta eficacia preventiva.

Usos clínicos

1. *Quimioprofilaxis:* La quimioprofilaxis con los antagonistas simples del folato ya no se recomienda debido a la resistencia y toxicidad frecuentes. Sin embargo, la combinación antifolato trimetoprim-sulfametoxazol se usa comúnmente como terapia profiláctica diaria para pacientes infectados por el VIH en países en desarrollo y este régimen ofrece una eficacia preventiva parcial contra la malaria en África.

2. *Terapia preventiva intermitente:* Una nueva estrategia para el control de la malaria es la terapia preventiva intermitente, en la que los pacientes de alto riesgo reciben tratamiento intermitente para la malaria, independientemente de su estado de infección. Esta práctica es más aceptada en el embarazo, con el uso de dos o más dosis de sulfadoxina-pirimetamina después de la política estándar actual del primer trimestre en África, aunque la eficacia es limitada. En los niños, la terapia preventiva intermitente no ha sido ampliamente aceptada, pero la WHO recomienda actualmente la quimioprevención estacional de la malaria con la amodiaquina más la sulfadoxina-pirimetamina en la subregión del Sahel en África, donde la malaria es altamente estacional y la resistencia a los antifolatos es relativamente poco común. En la mayoría de las otras áreas, la resistencia a los medicamentos limita seriamente la eficacia preventiva de los antifolatos.

3. *Tratamiento de la malaria por el* Plasmodium falciparum *resistente a la cloroquina:* El Fansidar ya no es una terapia recomendada para la malaria y, en particular, no debe utilizarse para la malaria grave, debido a que es de acción más lenta que otros agentes disponibles. El Fansidar tampoco es confiablemente eficaz en la malaria por el vivax y su utilidad contra el *P. ovale* y el *P. malariae* no se ha estudiado adecuadamente. La WHO inscribe el artesunato más la sulfadoxina-pirimetamina para tratar la malaria por el *P. falciparum* (cuadro 52-4), pero generalmente se prefieren otras combinaciones basadas en la artemisinina.

4. *Toxoplasmosis:* La pirimetamina, en combinación con la sulfadiazina, es la terapia de primera línea en el tratamiento de la toxoplasmosis, que incluye la infección aguda, la infección congénita y la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos. Para los pacientes inmunocomprometidos, se requiere la terapia de dosis alta seguida de la terapia supresora crónica. El ácido folínico está incluido para limitar la mielosupresión. El reemplazo de la sulfadiazina por la clindamicina proporciona un régimen alternativo efectivo. Los problemas recientes con la fijación de precios y la disponibilidad de la pirimetamina en Estados Unidos dificultan el uso de este medicamento.

5. *Neumocistosis:* El *P. jirovecii* es la causa de la neumocistosis humana y en la actualidad se reconoce como un hongo, pero este organismo se discute en este capítulo porque responde a los medicamentos antiprotozoarios, no a los antifúngicos. La terapia de primera línea de la neumocistosis es el trimetoprim más el sulfametoxazol (véase también capítulo 46). El tratamiento estándar incluye la terapia intravenosa u oral a altas dosis (15 mg/kg de trimetoprim y 75 mg/kg de sulfametoxazol por día en tres o cuatro dosis divididas) durante 21 días. La terapia de dosis alta conlleva a una toxicidad significativa, especialmente en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS, *acquired immune deficiency sindrome*). Las toxicidades importantes incluyen náuseas, vómitos, fiebre, erupción cutánea, leucopenia, hiponatremia, enzimas hepáticas elevadas, azoemia, anemia y trombocitopenia. Los efectos menos comunes incluyen reacciones cutáneas graves, cambios en el estado mental, pancreatitis e hipocalcemia. El trimetoprim-sulfametoxazol es también el fármaco quimioprofiláctico estándar para la prevención de la infección por el *P. jirovecii* en individuos inmunocomprometidos. La dosificación es una tableta de doble potencia diaria o tres veces por semana. El programa de dosificación quimioprofiláctica se tolera mucho mejor que el tratamiento con dosis altas, pero la erupción, la fiebre, la leucopenia o la hepatitis pueden requerir el cambio a otro medicamento.

Efectos adversos y precauciones

La mayoría de los pacientes tolera bien la pirimetamina y el proguanil. Los síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas y prurito son poco frecuentes. Se han descrito úlceras bucales y alopecia con el proguanil. El Fansidar pocas veces causa reacciones cutáneas severas, incluyendo el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis tóxica epidérmica. Las reacciones graves parecen ser mucho menos comunes con la terapia de dosis

única o intermitente, en comparación con la quimioprofilaxis regular, y el uso del fármaco se ha justificado por los riesgos asociados con la malaria por el *falciparum*.

Los efectos adversos pocos frecuentes con el Fansidar son aquellos asociados con otras sulfonamidas, que incluyen toxicidad hematológica, gastrointestinal, del sistema nervioso central, dermatológica y renal. Los antagonistas del folato deben usarse con precaución en presencia de la disfunción renal o hepática. Aunque la pirimetamina es teratogénica en animales, el Fansidar se ha utilizado con seguridad durante el embarazo. El Proguanil es considerado seguro en el embarazo. En mujeres embarazadas que reciben la terapia preventiva con el Fansidar, la administración de suplementos de folato en dosis altas (por ejemplo, 5 mg diarios) debe reemplazarse por la dosis estándar recomendada (0.4-0.6 mg diarios) para evitar la posible pérdida de eficacia protectora.

ANTIBIÓTICOS

Varios antibióticos son antimaláricos moderadamente activos. Los inhibidores de la síntesis proteica bacteriana parecen actuar contra los parásitos de la malaria mediante la inhibición de la síntesis de proteínas en un organelo de tipo procariota del plasmodio, el apicoplasto. Ninguno de los antibióticos debe usarse como agentes únicos en el tratamiento de la malaria, porque su acción es mucho más lenta que la de los antimaláricos estándares.

La tetraciclina y la doxiciclina (véase capítulo 44) son activas contra los esquizontes eritrocíticos de todos los parásitos de la malaria humana. No son activos contra las etapas hepáticas. La doxiciclina se usa en el tratamiento de la malaria por el *falciparum* junto con la quinina, lo que permite un curso más breve y mejor tolerado de ese medicamento. La doxiciclina también se usa para completar los cursos de tratamiento después del tratamiento inicial de la malaria grave con la quinina, la quinidina o el artesunato intravenoso. En todos estos casos, se lleva a cabo un ciclo de tratamiento de 1 semana con la doxiciclina. La doxiciclina también se ha convertido en un fármaco quimioprofiláctico estándar, especialmente para su uso en áreas del sudeste asiático con altas tasas de resistencia a otros antimaláricos, incluida la mefloquina. Los efectos adversos de la doxiciclina incluyen síntomas gastrointestinales, esofagitis, vaginitis por *candida* y fotosensibilidad. La clindamicina (véase capítulo 44) es lentamente activa contra los esquizontes eritrocíticos y puede usarse después de tratamientos con la quinina, la quinidina o el artesunato, en aquellos para quienes no se recomienda la doxiciclina, como los niños y las mujeres embarazadas. También se ha demostrado la actividad antimalárica de la azitromicina y las fluoroquinolonas, pero la eficacia para el tratamiento o la quimioprofilaxis de la malaria ha sido subóptima.

Los antibióticos también son activos contra otros protozoos. La tetraciclina y la eritromicina son terapias alternativas para el tratamiento de la amebiasis intestinal. La clindamicina, en combinación con otros agentes, es una terapia eficaz para la toxoplasmosis, la neumocistosis y la babesiosis. La espiramicina es un antibiótico macrólido que se usa para tratar la toxoplasmosis primaria adquirida durante el embarazo. El tratamiento reduce el riesgo del desarrollo de toxoplasmosis congénita.

HALOFANTRINA, LUMEFANTRINA Y PIRONARIDINA

El clorhidrato de halofantrina, un fenantreno metanol, es eficaz contra las etapas eritrocíticas (pero no para otras) de las cuatro especies humanas de malaria. La absorción oral es variable y aumenta con los alimentos. Debido a problemas de toxicidad, no debe tomarse con las comidas. La semivida es de aproximadamente 4 días y la excreción se produce principalmente en las heces. La halofantrina no está disponible en Estados Unidos (aunque ha sido aprobado por la FDA), pero está disponible en países con malaria endémica.

La halofantrina (tres dosis de 500 mg a intervalos de 6 horas, repetidas en 1 semana para individuos no inmunes) es rápidamente efectiva contra el *P. falciparum*, pero su uso está limitado por la toxicidad cardiaca. En general es bien tolerada. Los efectos adversos más comunes son dolor abdominal, diarrea, vómitos, tos, erupción cutánea, cefalea, prurito y enzimas hepáticas elevadas. De mayor preocupación, el fármaco altera la conducción cardiaca, con una prolongación de los intervalos QT y PR relacionada con la dosis. Se han informado casos poco frecuentes de arritmias peligrosas y muertes. El medicamento está contraindicado en pacientes que tienen defectos de la conducción cardiaca o que han tomado la mefloquina recientemente. La halofantrina es embriotóxica en animales y, por tanto, está contraindicada durante el embarazo.

La **lumefantrina**, un alcohol arílico, está disponible sólo como una combinación de dosis fija con el arteméter (Coartem, Riamet), que ahora es la terapia de primera línea en muchos países para la malaria no complicada por el *falciparum*. Además, el Coartem está aprobado en muchos países no endémicos, incluyendo a Estados Unidos. La semivida de la lumefantrina, cuando se usa en combinación, es de 3-4 días. Los niveles de los medicamentos pueden alterarse por las interacciones con otros medicamentos, incluidos aquellos que afectan el metabolismo del CYP3A4. La absorción oral es variable y mejora cuando el medicamento se toma con los alimentos. Debido a que la lumefantrina no está asociada con los problemas de toxicidad de la halofantrina, el Coartem debe administrarse con alimentos grasos para maximizar la eficacia antimalárica.

El Coartem es muy eficaz en el tratamiento de la malaria por el *falciparum* cuando se administra dos veces al día durante 3 días. El Coartem puede causar una prolongación menor del intervalo QT, pero esto parece ser clínicamente insignificante y el fármaco no conlleva el riesgo de arritmias peligrosas observadas con la halofantrina y la quinidina.

El Coartem se tolera muy bien. Los eventos adversos notificados con más frecuencia han sido trastornos gastrointestinales, cefalea, mareos, erupción cutánea y prurito, y en muchos casos estas toxicidades pueden deberse a la malaria subyacente o a medicamentos concomitantes en lugar del Coartem.

La **pironaridina**, una acridina de base Mannich, se ha estudiado como un antimalárico durante muchos años y se ha utilizado como monoterapia en China. Actualmente está disponible en combinación con el artesunato como Pyramax. La pironaridina se absorbe bien por vía oral sin efectos importantes con los alimentos. Tiene una semivida de aproximadamente 8 días, con eliminación principalmente renal. El artesunato-pironaridina generalmente ha demostrado una excelente eficacia contra la malaria por el *falciparum* y el *vivax*, aunque un informe reciente mostró una menor eficacia en Camboya. En general, ha sido bien tolerado. Los eventos adversos han incluido la eosinofilia y alteraciones en las transaminasas. Una recomendación general para el uso del artesunato-pironaridina para tratar la malaria en los niños espera una mayor evaluación de la eficacia y de la posible toxicidad hepática.

CUADRO 52-5 Tratamiento de la amebiasis. No todas las preparaciones están disponibles en Estados Unidos[1]

Entorno clínico	Medicamentos de elección y dosis para adultos	Medicamentos alternativos y dosis para adultos
Infección intestinal asintomática	Agente luminal: Furoato de diloxanida,[2] 500 mg 3 veces al día durante 10 días *o* Yodoquinol, 650 mg 3 veces al día durante 21 días *o* Paromomicina, 10 mg/kg 3 veces al día durante 7 días	
Infección intestinal de leve a moderada	Metronidazol, 750 mg 3 veces al día (o 500 mg IV cada 6 horas) durante 10 días *o* Tinidazol, 2 g diarios durante 3 días más Agente luminal (véase arriba)	Agente luminal (véase arriba) *más* Tetraciclina, 250 mg 3 veces al día durante 10 días *o* Eritromicina, 500 mg 4 veces al día durante 10 días
Infección intestinal grave	Metronidazol, 750 mg 3 veces al día (o 500 mg IV cada 6 horas) durante 10 días *o* Tinidazol, 2 g diarios durante 3 días *más* Agente luminal (véase arriba)	Agente luminal (véase arriba) *más* Tetraciclina, 250 mg 3 veces al día durante 10 días *o* Deshidroemetina[2] o emetina,[2] 1 mg/kg SC o IM durante 3-5 días
Absceso hepático, ameboma y otras enfermedades extraintestinales	Metronidazol, 750 mg 3 veces al día (o 500 mg IV cada 6 horas) durante 10 días *o* Tinidazol, 2 g diarios durante 5 días *más* Agente luminal (véase arriba)	Deshidroemetina[2] o emetina,[2] 1 mg/kg SC o IM durante 8-10 días, seguido de cloroquina, (para absceso hepático solamente) 500 mg dos veces al día durante 2 días, luego 500 mg diarios durante 21 días *más* Agente luminal (véase arriba)

[1] La vía es oral a menos que se indique lo contrario. Véase texto para detalles adicionales y precauciones.

[2] No disponible en Estados Unidos.

AMEBIASIS

La amebiasis es una infección por la *Entamoeba histolytica*. Este organismo puede causar infección intestinal asintomática, colitis de leve a moderada, infección intestinal grave (disentería), ameboma, absceso hepático y otras infecciones extraintestinales. La elección de los medicamentos para la amebiasis depende de la presentación clínica (cuadro 52-5).

Tratamiento de las formas específicas de la amebiasis

1. *Infección intestinal asintomática:* Los portadores asintomáticos generalmente no son tratados en las áreas endémicas, pero en las áreas no endémicas son tratados con un amebicida luminal. Un fármaco amebicida tisular es innecesario. Los amebicidas luminales estándar son el furoato de diloxanida, el yodoquinol y la paromomicina. Cada medicamento erradica la trasmisión en aproximadamente 80-90% de los pacientes. La terapia con un amebicida luminal también se requiere en el tratamiento de todas las otras formas de la amebiasis.

2. *Colitis amebiana:* El metronidazol más un amebicida luminal es el tratamiento de elección para la colitis amebiana y la disentería. Las tetraciclinas y la eritromicina son fármacos alternativos para la colitis moderada, pero no son efectivos contra la enfermedad extraintestinal. La deshidroemetina o la emetina también se pueden usar, pero es mejor evitarlas debido a la toxicidad.

3. *Infecciones extraintestinales:* El tratamiento de elección para las infecciones extraintestinales es el metronidazol más un amebicida luminal. Un ciclo de 10 días de metronidazol cura más de 95% de los abscesos hepáticos no complicados. Para casos inusuales en los que la terapia inicial con metronidazol ha fallado, deberían considerarse la aspiración del absceso y la adición de la cloroquina a un ciclo repetido de metronidazol. La deshidroemetina y la emetina son medicamentos tóxicos alternativos.

METRONIDAZOL Y TINIDAZOL

El metronidazol, un nitroimidazol (figura 52-3), es el fármaco de elección en el tratamiento de la amebiasis extraluminal; elimina a los trofozoítos, pero no a los quistes de la *E. histolytica* y erradica eficazmente las infecciones tisulares intestinales y extraintestinales. El tinidazol, un nitroimidazol relacionado, parece tener una actividad similar y un mejor perfil de toxicidad. Ofrece regímenes de dosificación más simples y puede ser sustituido por las indicaciones que se enumeran a continuación.

Farmacocinética y mecanismo de acción

El metronidazol y el tinidazol por la vía oral se absorben fácilmente y penetran todos los tejidos por difusión simple. Las concentraciones intracelulares se acercan rápidamente a los niveles extracelulares. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-3 horas. La unión a las proteínas de ambos fármacos es baja (10-20%); la semivida del medicamento inalterado es de 7.5 horas para el metronidazol y de 12-14 horas para el tinidazol. El metronidazol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. El aclaramiento plasmático del metronidazol disminuye en pacientes con insuficiencia hepática. El grupo nitro del metronidazol se reduce químicamente en bacterias anaerobias y protozoos sensibles.

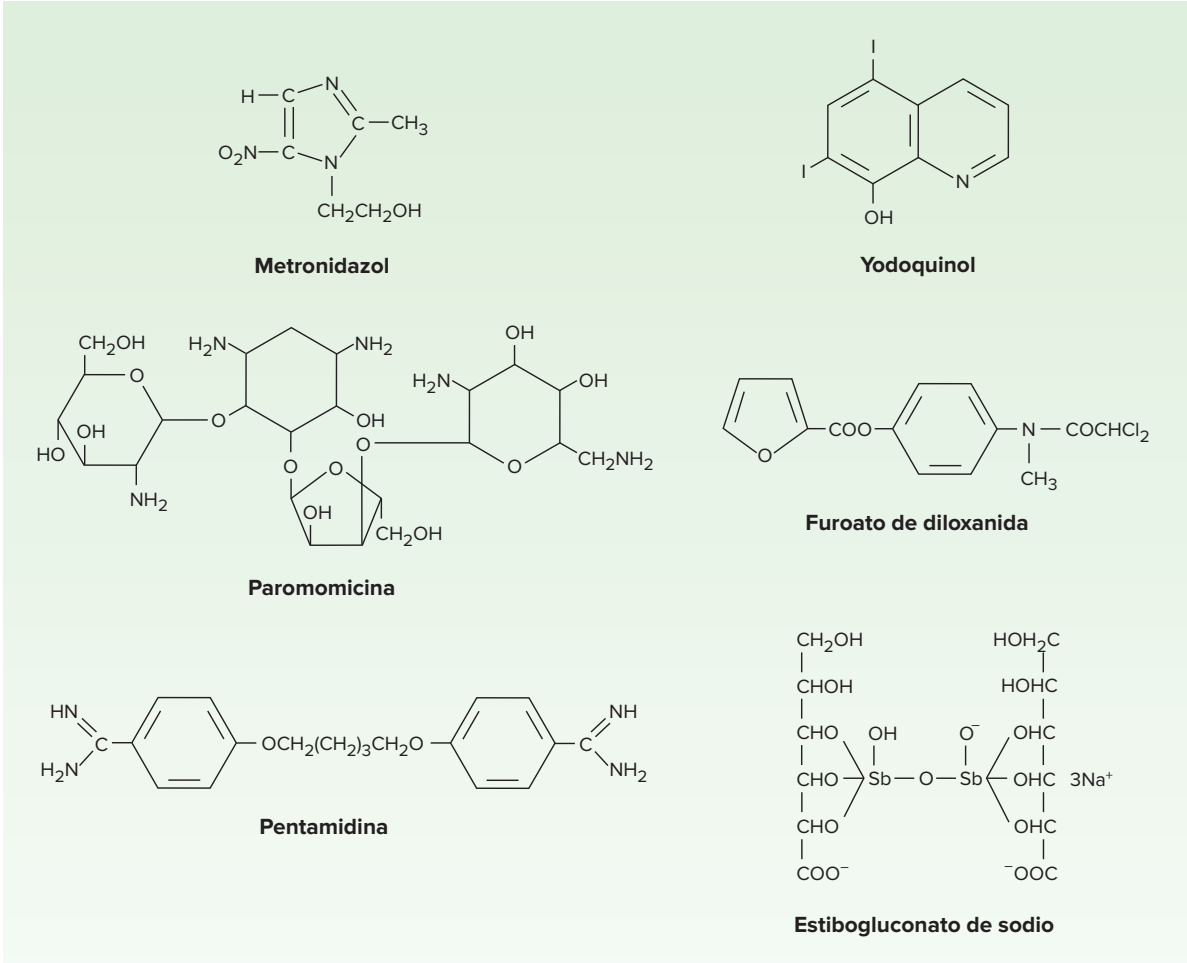


FIGURA 52-3 Fórmulas estructurales de otros medicamentos antiprotozoarios

Los productos de reducción reactiva parecen ser los responsables de la actividad antiprotozoaria y antibacteriana. Se supone que el mecanismo del tinidazol es el mismo.

Usos clínicos

1. *Amebiasis:* El metronidazol o el tinidazol es el fármaco de elección en el tratamiento de todas las infecciones tisulares por *E. histolytica*. Ninguno de los dos fármacos es confiablemente eficaz contra los parásitos luminales, por lo que se debe utilizar con un amebicida luminal para garantizar la erradicación de la infección.

2. *Giardiasis:* El metronidazol es el tratamiento de elección para la giardiasis. La dosis para la giardiasis es mucho más baja que la de la amebiasis y, por tanto, el medicamento es mejor tolerado. La eficacia después de un solo tratamiento es aproximadamente 90%. El tinidazol es al menos igualmente eficaz y se puede usar como una dosis única.

3. *Tricomoniasis:* El metronidazol es el tratamiento de elección. Una sola dosis de 2 g es efectiva. Los organismos resistentes al metronidazol pueden provocar fallas en el tratamiento. El tinidazol puede ser efectivo contra algunos de estos organismos resistentes.

Efectos adversos y precauciones

Ocurren comúnmente náuseas, cefalea, sequedad bucal y un sabor metálico en la boca. Los efectos adversos infrecuentes incluyen vómitos, diarrea, insomnio, debilidad, mareos, aftas, erupción cutánea, disuria, orina oscura, vértigo, parestesias, encefalopatía y neutropenia. La administración del medicamento con las comidas disminuye la irritación gastrointestinal.

La pancreatitis y la toxicidad grave del sistema nervioso central (ataxia, encefalopatía, convulsiones) son raras. El metronidazol tiene un efecto similar al disulfiram, por lo que pueden producirse náuseas y vómitos si se ingiere alcohol durante la terapia. El medicamento debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central. Las infusiones intravenosas rara vez han causado convulsiones o neuropatía periférica. La dosis debe ajustarse para pacientes con enfermedad hepática o renal grave. El tinidazol tiene un perfil de efectos adversos similar, aunque parece ser mejor tolerado que el metronidazol.

Se ha informado que el metronidazol potencia el efecto anticoagulante de los anticoagulantes de tipo cumarina. La fenitoína y el fenobarbital pueden acelerar la eliminación del fármaco, mientras que la cimetidina puede disminuir el aclaramiento plasmático. La toxicidad por litio puede ocurrir cuando el medicamento se usa con el metronidazol. El metronidazol y sus metabolitos son muta-

génicos en las bacterias y tumorigénicos en los ratones. Los datos sobre la teratogenicidad son inconsistentes. Por tanto, es mejor evitar el metronidazol en mujeres embarazadas o en la lactancia, aunque las anomalías congénitas no se han asociado claramente con su uso en humanos.

YODOQUINOL

El yodoquinol (diyodohidroxiquina), una hidroxiquinolina halogenada, es un amebicida luminal efectivo. Los datos farmacocinéticos son incompletos, pero 90% del fármaco se retiene en el intestino y se excreta en las heces. El resto ingresa a la circulación, tiene una semivida de 11 a 14 horas y se excreta en la orina como glucurónidos. El yodoquinol es efectivo contra los organismos en la luz intestinal, pero no contra los trofozoítos.

Los efectos adversos infrecuentes incluyen diarrea —que generalmente se detiene después de varios días—, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, erupción cutánea y prurito. Algunas hidroxiquinolinas halogenadas pueden producir neurotoxicidad severa con el uso prolongado. No se conoce que el yodoquinol produzca estos efectos a la dosis recomendada y esta dosis (cuadro 52-5) nunca debe excederse. El yodoquinol se debe tomar con las comidas para limitar la toxicidad gastrointestinal. Debe usarse con precaución en pacientes con neuropatía óptica, enfermedad renal o tiroidea, o enfermedad hepática no amebiana. El fármaco debe suspenderse si produce diarrea persistente o signos de toxicidad por el yodo (dermatitis, urticaria, prurito, fiebre). Está contraindicado en pacientes con intolerancia al yodo.

FUROATO DE DILOXANIDA

El furoato de diloxanida es un derivado de la dicloroacetamida. Es un amebicida luminal efectivo, pero no es activo contra los trofozoítos. En el intestino, el furoato de diloxanida se divide en diloxanida y ácido furoico; aproximadamente 90% de la diloxanida se absorbe rápidamente y luego se conjuga para formar el glucurónido, que se excreta rápidamente en la orina. La diloxanida no absorbida es la sustancia activa antiamebiana. El furoato de diloxanida no está disponible comercialmente en Estados Unidos, pero puede obtenerse en algunas farmacias de compuestos. No produce efectos adversos graves. La flatulencia es común, pero las náuseas y los calambres abdominales son poco frecuentes y las erupciones son raras. El medicamento no se recomienda en el embarazo.

SULFATO DE PAROMOMICINA

El sulfato de paromomicina es un antibiótico aminoglucósido (véase también capítulo 45), que no se absorbe significativamente en el tracto gastrointestinal. Se usa como amebicida luminal y no tiene efecto contra los organismos extraintestinales. La pequeña cantidad absorbida se excreta lentamente sin cambios, principalmente por filtración glomerular. Sin embargo, el medicamento puede acumularse en la insuficiencia renal y contribuir a la toxicidad renal. La paromomicina parece tener una eficacia similar y menos toxicidad que otros agentes luminales; en un estudio fue superior al furoato de diloxanida para eliminar infecciones asintomáticas. Como está disponible, la paromomicina puede considerarse el agente luminal antiamebiano de elección en Estados Unidos. Los efectos adversos incluyen dolor abdominal ocasional y diarrea. La paromomicina parenteral actualmente se usa para tratar la leishmaniasis visceral y se analiza por separado en el texto que sigue.

EMETINA Y DESHIDROEMETINA

La emetina, un alcaloide derivado de la ipecacuana, y la deshidroemetina, un análogo sintético, son efectivos contra los trofozoítos de *E. histolytica*, pero debido a su mayor toxicidad, su uso se limita a circunstancias inusuales en las que la amebiasis grave requiere un tratamiento eficaz, y no se puede usar el metronidazol. Se prefiere la deshidroemetina debido a su perfil de toxicidad algo mejor. Los medicamentos deben usarse durante el periodo mínimo necesario para aliviar los síntomas graves (por lo general de 3 a 5 días) y administrarse por vía subcutánea (preferentemente) o intramuscular en un entorno supervisado. Los efectos adversos, que generalmente son leves con el uso durante 3-5 días, pero aumentan con el tiempo, incluyen dolor, sensibilidad y abscesos estériles en el sitio de la inyección; diarrea, náuseas y vómitos; debilidad muscular y malestar; y cambios electrocardiográficos menores. Las toxicidades graves contemplan arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca e hipotensión.

OTROS FÁRMACOS ANTIPROTOZOARIOS

Los principales medicamentos utilizados para tratar la tripanosomiasis africana se enumeran en el cuadro 52-6, y los de otras infecciones por protozoos se ilustran en el cuadro 52-7. Los medicamentos antiprotozoarios importantes que no se incluyen en otros lugares se discuten a continuación.

PENTAMIDINA

La pentamidina tiene actividad contra los protozoos tripanosomátidos y contra el *P. jirovecii*, pero la toxicidad es significativa.

Química y farmacocinética

La pentamidina es una diamidina aromática (figura 52-3) formulada como una sal de isetionato. El medicamento sólo se administra por vía parenteral. Abandona la circulación rápidamente, con una

CUADRO 52-6 Tratamiento de la tripanosomiasis africana

Enfermedad	Estadio	Medicamentos de primera línea	Medicamentos alternativos
África occidental	Temprano Implicación del SNC	Pentamidina Eflornitina	Suramina, eflornitina Melarsoprol,[1] eflornitina-nifurtimox[1]
África oriental	Temprano Implicación del SNC	Suramina[1] Melarsoprol[1]	Pentamidina

[1] Disponible en Estados Unidos del Servicio de Medicamentos, CDC, Atlanta, Georgia (teléfono: 404-639-3670; www.cdc.gov/laboratory/drugservice/).

CUADRO 52-7 Tratamiento de otras infecciones por protozoos. No todas las preparaciones están disponibles en Estados Unidos[1]

Organismo o entorno clínico	Fármaco de elección[2]	Fármacos alternativos
Especie de Babesia	Clindamicina, 600 mg 3 veces al día durante 7 días *más* Quinina, 650 mg por 7 días	Atovaquona o azitromicina
Balantidium coli	Tetraciclina, 500 mg 4 veces al día durante 10 días	Metronidazol, 750 mg 3 veces al día durante 5 días
Especies de Cryptosporidium	Paromomicina, 500-750 mg 3 o 4 veces al día durante 10 días	Azitromicina, 500 mg al día durante 21 días
Cyclospora cayetanensis	Trimetoprim-sulfametoxazol, una tableta de doble potencia 4 veces al día durante 7-14 días	
Dientamoeba fragilis	Yodoquinol, 650 mg 3 veces al día durante 20 días	Tetraciclina, 500 mg 4 veces al día durante 10 días *o* Paromomicina, 500 mg 3 veces al día durante 7 días
Giardia lamblia	Metronidazol, 250 mg 3 veces al día o 500 mg dos veces al día durante 5 días *o* Tinidazol, 2 g una vez	Furazolidona, 100 mg 4 veces al día durante 7 días *o* Albendazol, 400 mg diarios durante 5 días
Isospora belli	Trimetoprim-sulfametoxazol, una tableta de doble potencia 4 veces al día durante 10 días, luego dos veces al día durante 21 días	Pirimetamina, 75 mg al día durante 14 días más Ácido folínico, 10 mg diarios durante 14 días
Microsporidia	Albendazol, 400 mg dos veces al día durante 20-30 días	
Leishmaniasis[3]		
Visceral *(L donovani, L chagasi, L infantum)* o mucosa *(L braziliensis)*	Estibogluconato de sodio, 20 mg/kg/d IV o IM durante 28 días *o* Anfotericina (se prefieren las preparaciones liposómicas (3 mg/kg/d IV los días 1-5, 14 y 21)); varios otros regímenes de dosificación, incluyendo dosis única *o* Miltefosina, 2.5 mg/kg/d durante 28 días *o* Paromomicina, 15 mg/kg durante 21 días	Antimoniato de meglumina *o* Pentamidina, 2-4 mg/kg IM diaria o cada dos días hasta 15 dosis *o* Combinaciones de medicamentos listados
Cutáneo (*L mayor, L tropica, L mexicana, L braziliensis*)	Estibogluconato sódico, 20 mg/kg/d IV o IM durante 20 días	Antimoniato de meglumina *o* Miltefosina *o* Terapias tópicas o intralesionales
Pneumocystis jirovecii, P carinii[4]	Trimetoprim-sulfametoxazol, 15-20 mg de componente de trimetoprim/kg/d IV, o dos tabletas de doble potencia cada 8 horas durante 21 días	Pentamidina *o* Trimetoprim-dapsona *o* Clindamicina más primaquina *o* Atovaquona
Toxoplasma gondii		
Inmunocomprometido agudo, congénito	Pirimetamina *más* clindamicina *más* ácido folínico	Pirimetamina *más* sulfadiazina *más* ácido folínico
Embarazo	Espiramicina, 3 g al día hasta el parto	
Tricomonas vaginalis	Metronidazol, 2 g una vez o 250 mg 3 veces al día durante 7 días *o* Tinidazol, 2 g una vez	

(*continúa*)

CUADRO 52-7 Tratamiento de otras infecciones por protozoos. No todas las preparaciones están disponibles en Estados Unidos[1] (*continuación*)

Organismo o entorno clínico	Fármaco de elección[2]	Fármacos alternativos
Trypanosoma cruzi	Nifurtimox o Benzinidazol	

[1] Se puede obtener información adicional del Servicio de Medicamentos de Enfermedades Parasitarias, División de Enfermedades Parasitarias, CDC, Atlanta, Georgia (teléfono: 404-639-3670; www.cdc.gov/laboratory/drugservice/).

[2] Se proporcionan regímenes de dosificación relativamente simples. La vía es oral a menos que se indique lo contrario. Consúltese el texto para obtener información adicional sobre toxicidades, precauciones y discusiones sobre la dosificación de los medicamentos que se usan con menos frecuencia, muchos de los cuales son altamente tóxicos.

[3] Las recomendaciones específicas para la leishmaniasis varían geográficamente. Los regímenes de combinación se usan cada vez más.

[4] El *Pjirovecii* (*carinii* en animales) se ha considerado tradicionalmente un protozoo debido a su morfología y sensibilidad a los medicamentos, pero los análisis moleculares han demostrado que está más estrechamente relacionado con los hongos.

semivida inicial de alrededor de 6 horas, pero se une ávidamente a los tejidos. La pentamidina se acumula y se elimina muy lentamente, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 12 días. Sólo pequeñas cantidades de pentamidina aparecen en el sistema nervioso central, por lo que no es eficaz contra la tripanosomiasis africana del sistema nervioso central SNC (CNS, *central nervous system*). La pentamidina también se puede inhalar como un polvo nebulizado para la prevención de la neumocistosis. La absorción en la circulación sistémica después de la inhalación parece ser mínima. Se desconoce el mecanismo de acción de la pentamidina.

Usos clínicos

1. *Neumocistosis:* La pentamidina es una terapia alternativa bien establecida para la enfermedad pulmonar y extrapulmonar causada por el *P. jirovecii*. El medicamento tiene una eficacia algo menor y una mayor toxicidad que el trimetoprim-sulfametoxazol. La dosis estándar es de 3 mg/kg/d por vía intravenosa durante 21 días. Las reacciones adversas significativas son comunes, y con múltiples regímenes disponibles ahora para tratar la infección por el *P. jirovecii*, la pentamidina se reserva mejor para los pacientes con enfermedad grave, que no pueden tolerar otros medicamentos.

La pentamidina es también un agente alternativo para la profilaxis primaria o secundaria contra la neumocistosis en individuos inmunocomprometidos, incluidos los pacientes con sida avanzado. Para esta indicación, la pentamidina se administra como un aerosol inhalado (300 mg inhalados mensualmente). El medicamento se tolera bien en esta forma. Su eficacia es buena, pero menor que la del trimetoprim-sulfametoxazol diario.

2. *Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño):* La pentamidina se ha utilizado desde 1940 y es el fármaco de elección para tratar el estadio hemolinfático temprano de la enfermedad causada por el *Trypanosoma brucei gambiense* (enfermedad del sueño del África occidental). El medicamento es inferior a la suramina para el tratamiento temprano de la enfermedad del sueño en África Oriental. La pentamidina no debe usarse para tratar la tripanosomiasis tardía con afectación del sistema nervioso central. Se han descrito varios regímenes de dosificación, que generalmente proporcionan de 2-4 mg/kg diarios o en días alternos para un total de 10-15 dosis. La pentamidina también se ha utilizado para la quimioprofilaxis contra la tripanosomiasis africana, con una dosis de 4 mg/kg cada 3-6 meses.

3. *Leishmaniasis:* La pentamidina es una alternativa al estibogluconato de sodio y agentes más nuevos para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. El medicamento ha sido exitoso en algunos casos en que ha fracasado la terapia con los antimoniales. La dosis es de 2-4 mg/kg por vía intramuscular diariamente, o cada dos días con hasta 15 dosis, y puede ser necesario un segundo ciclo. La pentamidina también ha demostrado tener éxito contra la leishmaniasis cutánea, pero no se usa de forma rutinaria con este propósito.

Efectos adversos y precauciones

La pentamidina es un fármaco altamente tóxico, con efectos adversos observados en aproximadamente 50% de los pacientes,que reciben 4 mg/kg/d. La administración intravenosa rápida puede provocar hipotensión grave, taquicardia, mareos y disnea, por lo que el medicamento debe administrarse lentamente (más de 2 horas), y los pacientes deben estar recostados y con estrecho control durante el tratamiento. Con la administración intramuscular, el dolor en el sitio de la inyección es común, y pueden desarrollarse abscesos estériles.

La toxicidad pancreática es común. La hipoglucemia debido a una liberación inapropiada de insulina, que a menudo aparece de 5 a 7 días después del inicio del tratamiento, puede persistir durante días hasta varias semanas, y puede estar seguida de hiperglucemia. La insuficiencia renal reversible también es común. Otros efectos adversos incluyen erupción cutánea, sabor metálico, fiebre, síntomas gastrointestinales, pruebas anormales de función hepática, pancreatitis aguda, hipocalcemia, trombocitopenia, alucinaciones y arritmias cardiacas. La pentamidina inhalada generalmente se tolera bien, pero puede causar tos, disnea y broncoespasmo.

ESTIBOGLUCONATO DE SODIO

Los antimoniales pentavalentes, incluidos el estibogluconato sódico (el pentostam, figura 52-3) y el antimoniato de meglumina, son agentes de primera línea para la leishmaniasis cutánea y visceral, excepto en partes de India, donde la eficacia de estos fármacos ha disminuido considerablemente. Los fármacos se absorben rápidamente y se distribuyen después de la administración intravenosa (preferida) o intramuscular y se eliminan en dos fases, con una semivida inicial corta (alrededor de 2 horas) y semivida terminal (>24 horas) mucho más larga. El tratamiento se administra en una dosis de 20 mg/kg una vez al día por vía intravenosa o intramuscular durante 20 días en la leishmaniasis cutánea y 28 días en la enfermedad visceral y mucocutánea.

El mecanismo de acción de los antimoniales es desconocido. Su eficacia contra diferentes especies puede variar, posiblemente en función de los patrones locales de resistencia a los medicamentos. Las tasas de curación son generalmente bastante buenas, pero la resistencia al estibogluconato sódico está aumentando en algunas áreas endémicas, especialmente en India, donde generalmente se recomiendan otros agentes (p. ej., la anfotericina o la miltefosina).

Inicialmente ocurren pocos efectos adversos, pero la toxicidad del estibogluconato incrementa en el curso de la terapia. Los más comunes son síntomas gastrointestinales, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias y erupción cutánea. Las inyecciones intramusculares pueden ser muy dolorosas y conducir a abscesos estériles. Pueden producirse cambios electrocardiográficos, con mayor frecuencia cambios en la onda T y la prolongación del intervalo QT. Estos cambios son generalmente reversibles, pero la terapia continuada puede producir arritmias peligrosas. Por tanto, el electrocardiograma debe controlarse durante la terapia. La anemia hemolítica y los graves efectos hepáticos, renales y cardiacos, son poco frecuentes.

NITAZOXANIDA

La nitazoxanida es un profármaco de nitrotiazolil-sialicilamida. Está aprobada en Estados Unidos para su uso contra la *Giardia lamblia* y el *Cryptosporidium parvum*. Se absorbe rápidamente y se convierte en tizoxanida y conjugados de tizoxanida y, que posteriormente se excretan en la orina y las heces. El metabolito activo, la tizoxanida, inhibe la ruta piruvato-ferredoxin oxidorreductasa. La nitazoxanida parece tener actividad contra las cepas de protozoos resistentes al metronidazol y es bien tolerada. A diferencia del metronidazol, la nitazoxanida y sus metabolitos parecen estar libres de efectos mutagénicos. Otros organismos que pueden ser susceptibles a la nitazoxanida incluyen a la *E. histolytica*, el *Helicobacter pylori*, el *Ascaris lumbricoides*, a varias tenias y a la *Fasciola hepática*. La dosis recomendada para adultos es de 500 mg dos veces al día durante 3 días.

OTROS MEDICAMENTOS PARA LA TRIPANOSOMIASIS Y LA LEISHMANIASIS

Las terapias actuales para todas las formas de tripanosomiasis son seriamente deficientes en eficacia, seguridad o ambas. La disponibilidad de estas terapias también es una preocupación, debido a que se suministran por compañías farmacéuticas, principalmente a través de la donación o la producción sin fines de lucro. Para la leishmaniasis visceral, son efectivas la anfotericina liposomal,la miltefosina y la paromomicina, y las combinaciones de estos agentes han mostrado resultados prometedores.

Suramina

La suramina es una naftilamina sulfatada que se introdujo en la década de los años veinte. Es la terapia de primera línea para la tripanosomiasis hemolinfática temprana de África Oriental (infección por el *T. brucei rhodesiense*), pero como no ingresa al sistema nervioso central, no es efectiva contra la enfermedad avanzada. La suramina es menos efectiva que la pentamidina para la tripanosomiasis temprana de África occidental. Se desconoce el mecanismo de acción del medicamento. Se administra por vía intravenosa y muestra una farmacocinética compleja con una unión a las proteínas muy estrecha. La suramina tiene una semivida inicial corta, pero una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 50 días. El medicamento se elimina lentamente por excreción renal.

La suramina se administra después de una dosis de prueba intravenosa de 200 mg. Los regímenes que se han utilizado incluyen 1 g los días 1, 3, 7, 14 y 21 o 1 g cada semana durante 5 semanas. La terapia de combinación con la pentamidina puede mejorar la eficacia. La suramina también puede usarse para la quimioprofilaxis contra la tripanosomiasis africana. Los efectos adversos son comunes. Las reacciones inmediatas pueden incluir fatiga, náuseas, vómitos y, más raramente, convulsiones, choque y muerte. Las reacciones posteriores incluyen fiebre, erupción cutánea, cefalea, parestesias, neuropatías, anomalías renales que incluyen proteinuria, diarrea crónica, anemia hemolítica y agranulocitosis.

Melarsoprol

El melarsoprol es un arsénico trivalente que ha estado disponible desde 1949 y es la terapia de primera línea para la tripanosomiasis avanzada del sistema nervioso central, del África oriental y la terapia de segunda línea (después de la eflornitina) para la tripanosomiasis avanzada del África occidental. Después de la administración intravenosa, se excreta rápidamente, pero se acumulan concentraciones clínicamente relevantes en el sistema nervioso central en 4 días. El melarsoprol se administra como propilenglicol por infusión intravenosa lenta a una dosis de 3.6 mg/kg/día durante 3-4 días, con ciclos repetidos a intervalos semanales, si es necesario. Un nuevo régimen de 2.2 mg/kg diarios durante 10 días tuvo una eficacia y toxicidad similar a la observada con tres ciclos durante 26 días. El melarsoprol es extremadamente tóxico. El uso de tal medicamento tóxico se justifica sólo por la severidad de la tripanosomiasis avanzada y la falta de alternativas disponibles. Los efectos adversos inmediatos incluyen fiebre, vómitos, dolor abdominal y artralgias. La toxicidad más importante es una encefalopatía reactiva, que generalmente aparece dentro de la primera semana de la terapia (en 5-10% de los pacientes) y probablemente se deba a una alteración de los tripanosomas en el sistema nervioso central. La coadministración de los corticosteroides puede disminuir la probabilidad de encefalopatía. Las consecuencias comunes de la encefalopatía incluyen edema cerebral, convulsiones, coma y muerte. Otras toxicidades graves incluyen enfermedad renal y cardiaca y reacciones de hipersensibilidad. Las tasas de fracaso con el melarsoprol parecen haber aumentado recientemente en algunas partes de África, lo que sugiere resistencia a los medicamentos.

Eflornitina

La eflornitina (difluorometilornitina), un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, es el único medicamento nuevo registrado para tratar la tripanosomiasis africana en el último medio siglo. Ahora es el medicamento de primera línea para la tripanosomiasis avanzada de África occidental, pero no es efectiva para la enfermedad en el este de África. La eflornitina se administra por vía intravenosa y se logran buenos niveles de fármaco en el sistema nervioso central. La semivida de eliminación es de aproximadamente 3 horas. El régimen habitual es de 100 mg/kg por vía intravenosa cada 6 horas durante 7-14 días (14 días fue superior para una infección recién diagnosticada). La eflornitina parece ser tan efectiva como el melarsoprol contra la infección avanzada por el *T. brucei gambiense*, pero su eficacia contra el *T. brucei rhodesiense* está limitada por la resistencia a los medicamentos. La combinación de la eflornitina con un ciclo de 10 días de nifurtimox proporcionó eficacia contra la tripanosomiasis de África occidental similar a un régimen de 14 días de eflornitina sola, con un tratamiento más simple y más corto (inyecciones cada 12 horas durante 7 días). La toxicidad de la eflorni-

tina es significativa, pero considerablemente menor que la del melarsoprol. Los efectos adversos incluyen diarrea, vómitos, anemia, trombocitopenia, leucopenia y convulsiones. Estos efectos son generalmente reversibles. Una mayor experiencia con la eflornitina y una mayor disponibilidad del compuesto en áreas endémicas pueden llevar al reemplazo de la suramina, la pentamidina y el melarsoprol en el tratamiento de la infección por el *T. brucei gambiense.*

Benzinidazol

El benzinidazol es un nitroimidazol administrado por vía oral para el tratamiento de la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) que probablemente haya mejorado la eficacia y la seguridad en comparación con el nifurtimox. Estos medicamentos pueden eliminar parásitos y prevenir la progresión cuando se usan para tratar infecciones agudas, pero la actividad contra la enfermedad de Chagas crónica es subóptima. En un ensayo reciente aleatorio, el tratamiento de la miocardiopatía de Chagas con el benzinidazol no ofreció beneficio clínico. La dosificación estándar es de 5 mg/kg/d en dos o tres dosis divididas durante 60 días, administrada con las comidas. Las toxicidades importantes, que generalmente son reversibles, incluyen erupción cutánea (en 20-30% de los pacientes tratados), neuropatía periférica, síntomas gastrointestinales y mielosupresión.

Nifurtimox

El nifurtimox, un nitrofurano, es un medicamento estándar para la enfermedad de Chagas. El nifurtimox también se usa en el tratamiento de la tripanosomiasis africana en combinación con la eflornitina. El nifurtimox se absorbe bien después de la administración oral y se elimina con una semivida plasmática de aproximadamente 3 horas. El medicamento se administra a una dosis de 8-10 mg/kg/d en tres dosis divididas con comidas durante 60-90 días. La toxicidad relacionada con el nifurtimox es común. Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, erupción cutánea, cefalea, inquietud, insomnio, neuropatías y convulsiones. Estos efectos son generalmente reversibles, pero a menudo conducen a la interrupción de la terapia antes de completar un curso estándar.

Anfotericina

Este importante medicamento antimicótico (véase capítulo 48) es una terapia alternativa para la leishmaniasis visceral, especialmente en partes de India con alto nivel de resistencia al estibogluconato de sodio. La anfotericina liposomal ha demostrado una excelente eficacia a una dosis de 3 mg/kg/d por vía intravenosa en los días 1-5, 14 y 21. Otros regímenes que han demostrado buena eficacia en India incluyen 4 dosis de 5 mg/kg durante 4-10 días y una dosis única de 15 mg/kg. Con la terapia de dosis única, una emulsión de anfotericina lipídica tuvo una eficacia similar a la de la formulación liposomal. La eficacia de la anfotericina parece ser menor en África. La anfotericina no liposomal (1 mg/kg por vía intravenosa cada dos días durante 30 días) es más tóxica, menos costosa, también eficaz y ampliamente utilizada en India. Sin embargo, en un ensayo en India, una sola infusión de anfotericina liposomal mostró una eficacia no inferior y costo reducido en comparación con un curso estándar de anfotericina de 30 días. La anfotericina también se usa para la leishmaniasis cutánea en algunas áreas. El uso de la anfotericina, y especialmente de las preparaciones liposomales, es limitado en los países en desarrollo por dificultad de administración, costo y toxicidad.

Miltefosina

La miltefosina es un análogo de la alquilfosfocolina que es el primer fármaco oral eficaz contra la leishmaniasis visceral. Recientemente ha demostrado una excelente eficacia en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en India, donde se administra por vía oral (2.5 mg/kg/día con diversos esquemas de dosificación) durante 28 días. También se ha demostrado recientemente que es eficaz en regímenes que incluyen una dosis única de anfotericina liposomal seguida de 7-14 días de miltefosina. Un ciclo de 28 días de miltefosina (2.5 mg/kg/d) también fue efectivo para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo. Los vómitos y la diarrea son comunes, pero en general son toxicidades de corta duración. También se observan aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y la nefrotoxicidad. El medicamento debe evitarse durante el embarazo (o en mujeres que pueden quedar embarazadas dentro de los 2 meses posteriores al tratamiento) debido a sus efectos teratogénicos. La miltefosina está registrada para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en India y en otros países, y —teniendo en cuenta las serias limitaciones de otros medicamentos, incluida la administración parenteral, la toxicidad y la resistencia— puede convertirse en el tratamiento de elección para esa enfermedad. La miltefosina también puede tener una función en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea; el fármaco no fue inferior a la meglumina antimoniada para esta indicación en niños sudamericanos. La resistencia a la miltefosina se desarrolla fácilmente *in vitro*.

Paromomicina

El sulfato de paromomicina es un antibiótico aminoglucósido que hasta hace poco se utilizaba en parasitología, sólo para el tratamiento oral de las infecciones parasitarias intestinales (véase texto anterior). Recientemente se ha desarrollado para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Es mucho menos costoso que la anfotericina o la miltefosina. Un ensayo en India mostró una excelente eficacia, con una dosis intramuscular diaria de 11 mg/kg durante 21 días, produciendo una tasa de curación de 95%, y no inferioridad en comparación con la anfotericina. Sin embargo, un ensayo reciente mostró una peor eficacia en África, con una tasa de curación para la paromomicina significativamente inferior a la del estibogluconato de sodio. En estudios iniciales, la paromomicina fue bien tolerada, con un común dolor leve por la inyección, ototoxicidad poco común y elevaciones de las enzimas hepáticas reversibles y sin nefrotoxicidad. La paromomicina también ha demostrado una buena eficacia cuando se aplica por vía tópica, sola o con gentamicina, para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

Combinaciones de medicamentos usados en el tratamiento de la leishmaniasis visceral

El uso de combinaciones de medicamentos para mejorar la eficacia del tratamiento, acortar los ciclos de tratamiento y reducir la selección de parásitos resistentes ha sido un área activa de investigación. En un ensayo reciente en India, en comparación con un curso estándar de anfotericina de 30 días (tratamiento en días alternos), se observó una eficacia no inferior y una disminución de los eventos adversos con una sola dosis de anfotericina liposomal más un ciclo de 7 días de miltefosina, una dosis única de anfotericina liposomal más un ciclo de 10 días de paromomicina, o un ciclo de 10 días de miltefosina más la paromomicina. En un ensayo en el este de África, en comparación con un curso estándar de 30 días de estibogluconato de sodio, se observó una eficacia similar con un ciclo de 17 días de estibogluconato de sodio más paromomicina.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Arteméter/lumefantrina	Coartem, Riamet
Artesunato*	
Artesunato-pironaridina	Pyramax
Atovaquona	Genérico, Mepron
Atovaquona-proguanil	Malarone
Benzinidazol*	
Clindamicina	Genérico, Cleocin
Cloroquina	Genérico, Aralen
Doxiciclina	Genérico, Vibramycin
Eflornitina	Vaniqa, Ornidyl
Estibogluconato de sodio*	
Gluconato de quinidina	Genérico
Mefloquina	Genérico, Lariam
Melarsoprol*	Mel B
Metronidazol	Genérico, Flagyl
Nifurtimox*	
Nitazoxanida	Alinia
Paromomicina	Genérico, Humatin
Pentamidina	Pentam 300, Pentacarinat, pentamidina isetionato, Nebupent (aerosol)
Pirimetamina	Daraprim
Primaquina	Genérico
Quinina	Genérico
Sulfadoxina-pirimetamina	Fansidar
Suramina*	
Tinidazol	Genérico, Tindamax
Yodoquinol	Diquinol, Yodoxin

* Disponible sólo en Estados Unidos del Servicio de Medicamentos, CDC, Atlanta, Georgia (teléfono: 404-639-3670; www.cdc.gov/laboratory/drugservice/).

REFERENCIAS

General

Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86:561.

Medical Letter.Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 2013; Supplement.

Malaria

Ashley EA, *et al*. Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC). Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2014;371:411.

Baird KJ, Maguire JD, Price RN. Diagnosis and treatment of *Plasmodium vivax* malaria. *Adv Parasitol* 2012;80:203.

Boggild AK, *et al*. Atovaquone-proguanil: Report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:208.

Bukirwa H, *et al*. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3): CD006404.

Dondorp AM, *et al*. Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376:1647.

Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 2010;40:405.

German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:91.

Hill DR, *et al*. Primaquine: Report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:402.

John GK, *et al*. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: A critical review of the literature. *Malar J* 2012;11:280.

McGready R, *et al*. Adverse effects of *falciparum* and *vivax* malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: A population-based study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:388.

Morris CA, *et al*. Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration. *Malar J* 2011;10:263.

Nadjm B, Behrens RH. Malaria: An update for physicians. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:243.

Nosten F, *et al*. Antimalarial drugs in pregnancy: A review. *Curr Drug Saf* 2006;1:1.

Rehman K, *et al*. Haemolysis associated with the treatment of malaria with artemisinin derivatives: a systematic review of current evidence. *Int J Infect Dis* 2014;29:268.

Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe *falciparum malaria*. *N Engl J Med* 2008;358:1829.

Rosenthal PJ. The interplay between drug resistance and fitness in malaria parasites. *Mol Microbiol* 2013;89:1025.

Stepniewska K, White NJ. Pharmacokinetic determinants of the window of selection for antimalarial drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1589.

Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: A review. *Drug Saf* 2004;27:25.

Tilley L, *et al*. Artemisinin Action and Resistance in *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol* 2016 32:682.

White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* 2007;7:549.

White NJ, *et al*. Malaria. *Lancet* 2014;383:723.

Whitty CJ, Chiodini PL, Lalloo DG. Investigation and treatment of imported malaria in non-endemic countries. *BMJ* 2013;346:f2900.

World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva.2015. Available at: www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/.

Infecciones intestinales protozoarias

Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005;40:1173.

Granados CE, *et al*. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(12):CD007787.

Leitsch D. Drug resistance in the microaerophilic parasite Giardia lamblia. *Curr Trop Med Rep* 2015;2:128.

Marcos LA, Gotuzzo E. Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:295.

Pierce KK, *et al*. Update on human infections caused by intestinal protozoa. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:12.

Pritt BS, Clark DG. Amebiasis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1154.

Ross AG, *et al*. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. N Engl J Med 2013;368:1817.

Rossignol JF. *Cryptosporidium* and Giardia: Treatment options and prospects for new drugs. *Exp Parasitol* 2010;124:45.

Wright SG. Protozoan infections of the gastrointestinal tract. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:323.

Tripanosomiasis y Leishmaniasis

Aronson NE, *et al*. A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e628.

Ben Salah A, *et al*. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* 2013;368:524.

Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med* 2015;373:456.

Bhattacharya SK, *et al*. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 2007;196:591.

Bisser S, *et al*. Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *J Infect Dis* 2007;195:322.

Brun R, Blum J. Human African trypanosomiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:261.

Brun R, *et al*. Human African trypanosomiasis. *Lancet* 2010;375:148.

Burza S, *et al*. Five-year field results and long-term effectiveness of 20 mg/kg liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2603.

Goto H, Lauletta Lindoso JA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:293.

Hailu A, *et al*. Geographical variation in the response of visceral leishmaniasis to paromomycin in East Africa: A multicentre, open-label, randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e709.

Jackson Y, *et al*. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2010;51:e69.

Kennedy PG. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Lancet Neurol* 2013;12:186.

Lescure FX, *et al*. Chagas disease: Changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 2010;10:556.

Lutje V, Seixas J, Kennedy A. Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD006201.

Morillo CA, *et al*. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:1295.

Murray HW. Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:434.

Murray HW, *et al*. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005;366:1561.

Musa A, *et al*.Sodium stibogluconate (SSG) & paromomycin combination compared to SSG for visceral leishmaniasis in East Africa: A randomised controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1674.

Priotto G, *et al*. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: A multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:56.

Rassi A Jr, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:275.

Rassi A, *et al*. C hagas disease. *Lancet* 2010;375:1388.

Rubiano LC, *et al*. Noninferiority of miltefosine *versus* meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis* 2012;205:684.

Sosa N, *et al*. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg* 2013;89:557.

Sundar S, *et al*. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:477.

Sundar S, *et al*: Efficacy of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in India after a decade of use. Clin Infect Dis 2012;55:543.

Sundar S, *et al*. Efficacy and safety of amphotericin B emulsion versus liposomal formulation in Indian patients with visceral leishmaniasis: a randomized, open-label study. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3169.

Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:98.

Sundar S, *et al*. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2010;362:504.

van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:309.

van Griensven J, *et al*. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:184.

Vélez I, *et al*. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:351.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Esta niña tiene malaria aguda por el *falciparum* y su letargo y las pruebas de laboratorio anormales son consistentes con la progresión a la enfermedad grave. Debe ser hospitalizada y tratada con urgencia con el artesunato intravenoso o, si no está disponible, la quinina o la quinidina intravenosa. Se le debe seguir de cerca para detectar la progresión de la malaria grave, en particular las complicaciones neurológicas, renales o pulmonares, y si se trata con la quinina o la quinidina, debe realizarse un control cardiaco para detectar posibles efectos tóxicos.

CAPÍTULO

53 Farmacología clínica de los fármacos antihelmínticos

Philip J. Rosenthal, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre peruano de 29 años de edad presenta el descubrimiento incidental de un quiste hepático de 10 × 8 × 8 cm en una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominal. El paciente había notado desde hacía dos días dolor abdominal y fiebre, y su evaluación clínica y de la tomografía computarizada se correspondieron con apendicitis. Sus resultados clínicos se resolvieron después de la apendicectomía laparoscópica. El paciente emigró a Estados Unidos hace 10 años de un área rural del Perú donde su familia comercia con pieles de oveja. Su padre y su hermana han sido sometidos a la extirpación de masas abdominales, pero los detalles de sus diagnósticos no están disponibles. ¿Cuál es su diagnóstico diferencial? ¿Cuáles son sus planes diagnóstico y terapéutico?

QUIMIOTERAPIA DE LAS INFECCIONES HELMINTICAS

Los helmintos (gusanos) son organismos multicelulares que infectan a un gran número de humanos y causan una amplia gama de enfermedades. Más de mil millones de personas están infectadas con nemátodos intestinales, y muchos millones están infectados con nemátodos filariales, duelas y tenias en otros órganos. Muchos fármacos, dirigidos contra una serie de objetivos diferentes, están disponibles para tratar las infecciones helmínticas. En muchos casos, especialmente en el mundo en desarrollo, el objetivo es el control de la infección, con la eliminación de la mayoría de los parásitos, aliviando los síntomas de la enfermedad y disminuyendo la transmisión de la infección. En otros casos, la meta de la terapia es la eliminación completa de los parásitos, aunque este objetivo puede ser desafiante con ciertas infecciones helmínticas, debido tanto a la eficacia limitada de los fármacos como a la reinfección frecuente en áreas endémicas después del tratamiento.

El cuadro 53-1 enumera las principales infecciones helmínticas y proporciona una guía sobre el fármaco de elección y los fármacos alternativos para cada infección. En el texto que sigue, estos medicamentos están ordenados alfabéticamente. En general, los parásitos deben identificarse antes de comenzar el tratamiento.

ALBENDAZOL

El albendazol, un antihelmíntico oral de amplio espectro, es el fármaco de elección y está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la hidatidosis y la cisticercosis. También se usa en el tratamiento de las infecciones debido a la lombriz intestinal y los anquilostomas, la ascariasis, la tricuriasis y la estrongiloidiasis.

Farmacología básica

El albendazol es un carbamato de bencimidazol. Después de la administración oral, se absorbe erráticamente (aumenta con una comida rica en grasas) y luego se metaboliza rápidamente en el metabolismo de primer paso en el hígado dando el metabolito activo albendazol sulfóxido. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas variables aproximadamente 3 horas después de una dosis oral de 400 mg, y su semivida plasmática es de 8 a 12 horas. El sulfóxido está principalmente unido a las proteínas, se distribuye bien en los tejidos y entra en la bilis, el líquido cefalorraquídeo y los quistes hidatídicos. Los metabolitos del albendazol se excretan en la orina.

Se cree que los benzimidazoles actúan contra los nemátodos al inhibir la síntesis de los microtúbulos. El albendazol también tiene efectos larvicidas en la enfermedad hidatídica, cisticercosis, ascariasis y anquilostomiasis y efectos ovicidales en la ascariasis, la anquilostomiasis y la tricuriasis.

CUADRO 53-1 Fármacos para el tratamiento de las infecciones helmínticas[1]

Organismo infectante	Fármaco de elección	Fármacos alternativos
Lombrices intestinales (nemátodos)		
Ascaris lumbricoides (lombriz intestinal)	Albendazol o pamoato de pirantel o mebendazol	Ivermectina, piperazina
Trichuris trichiura (tricocéfalos)	Mebendazol o albendazol	Ivermectina, pamoato de oxantel, combinaciones de fármacos
Necator americanus (anquilostoma); *Ancylostoma duodenale* (anquilostoma)	Albendazol o mebendazol o pamoato de pirantel	
Strongyloides stercoralis (lombriz)	Ivermectina	Albendazol o tiabendazol
Enterobius vermicularis (lombriz intestinal)	Mebendazol o pamoato de pirantel	Albendazol
Trichinella spiralis (triquinosis)	Mebendazol o albendazol; agregue los corticosteroides para la infección severa	
Especies *Trichostrongylus*	Pamoato de pirantel o mebendazol	Albendazol
Larva migrans cutánea (erupción progresiva)	Albendazol o ivermectina	Tiabendazol (tópico)
Larva visceral migrans	Albendazol	Mebendazol
Angiostrongylus cantonensis	Albendazol o mebendazol	
Wuchereria bancrofti (filariasis); *Brugia malayi* (filariasis); eosinofilia tropical; *Loa loa* (loiasis)	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Onchocerca volvulus (oncocercosis)	Ivermectina	
Dracunculus medinensis (gusano de Guinea)	Metronidazol	Tiabendazol o mebendazol
Capillaria philippinensis (capilariasis intestinal)	Albendazol	Mebendazol
Duelas (tremátodos)		
Schistosoma haematobium (bilharziasis)	Praziquantel	Metrifonato
Schistosoma mansoni	Praziquantel	Oxamniquina
Schistosoma japonicum	Praziquantel	
Clonorchis sinensis (duela hepática); Especies de *Opisthorchis*	Praziquantel	Albendazol
Paragonimus westermani (duela pulmonar)	Praziquantel	Bitionol
Fasciola hepática (duela de hígado de oveja)	Bitionol o triclabendazol	
Fasciolopsis buski (duela intestinal grande)	Praziquantel o niclosamida	
Heterophyes heterophyes; *Metagonimus yokogawai* (duelas del intestino delgado)	Praziquantel o niclosamida	
Tenias (céstodos)		
Taenia saginata (tenia de res)	Praziquantel o niclosamida	Mebendazol
Diphyllobothrium latum (tenia de pescado)	Praziquantel o niclosamida	
Taenia solium (tenia de cerdo)	Praziquantel o niclosamida	
Cisticercosis (etapa larval de la tenia del cerdo)	Albendazol	Praziquantel
Hymenolepis nana (tenia enana)	Praziquantel	Niclosamida, nitazoxanida
Echinococcus granulosus (enfermedad hidatídica); *Echinococcus multilocularis*	Albendazol	

[1] Se puede obtener información adicional del Servicio de Fármacos para Enfermedades Parasitarias, Sección de Enfermedades Parasitarias, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, 30333. Teléfono: (404) 639-3670. Algunos de los medicamentos enumerados generalmente no están disponibles en Estados Unidos.

Usos clínicos

El albendazol se administra con el estómago vacío cuando se usa contra parásitos intraluminales pero con una comida grasa cuando se usa contra parásitos tisulares.

1. *Ascariasis, tricuriasis e infecciones por anquilostomas y lombrices intestinales:* Para adultos y niños mayores de 2 años con infecciones por ascariasis y lombrices intestinales, el tratamiento para la ascariasis es una dosis única de 400 mg por vía oral (se repite diariamente durante 2 a 3 días para infecciones fuertes y en 2 semanas para infecciones por oxiuros). Estos tratamientos generalmente logran buenas tasas de curación y una marcada reducción en los conteos de huevos en aquellos que no se curan. Para las infecciones por anquilostoma y la tricuriasis, ahora se recomienda albendazol a 400 mg por vía oral una vez al

día durante 3 días, y el albendazol muestra una eficacia mejorada con respecto al mebendazol. Para la tricuriasis, la combinación de mebendazol o albendazol con ivermectina y la combinación de albendazol con pamoato de oxantel mejoró notablemente los resultados del tratamiento.

2. *Enfermedad hidatídica:* El albendazol es el tratamiento de elección para la terapia médica y es un complemento útil para la eliminación quirúrgica o la aspiración de los quistes. Es más activo contra *Echinococcus granulosus* que contra *Echinococcus multilocularis*. La dosis es de 400 mg dos veces al día con las comidas durante 1 mes o más. La terapia diaria por más de 6 meses ha sido bien tolerada. Un reporte sobre la estrategia terapéutica consiste en tratar con albendazol y praziquantel, para evaluar la respuesta después de 1 mes o más, y, dependiendo de la respuesta, tratar al paciente con quimioterapia continua o terapia quirúrgica y farmacológica combinada.

3. *Neurocisticercosis:* Las indicaciones para el tratamiento médico de la neurocisticercosis son controvertidas, ya que la terapia antihelmíntica no es claramente superior a la terapia con corticosteroides sólos y puede exacerbar la enfermedad neurológica. La terapia es probablemente la más adecuada para los quistes parenquimatosos o intraventriculares sintomáticos. Los corticosteroides generalmente se administran con el medicamento antihelmíntico para disminuir la inflamación causada por los organismos moribundos. Actualmente, el albendazol se considera el fármaco de elección frente al praziquantel debido a su curso más corto, menor costo, penetración mejorada en el espacio subaracnoideo y aumento de los niveles del fármaco (en oposición a los niveles disminuidos del praziquantel) cuando se administra con corticosteroides. El albendazol se administra en una dosis de 400 mg dos veces al día hasta los 21 días. El albendazol combinado con praziquantel mejora la eficacia en pacientes con quistes cerebrales múltiples.

4. *Otras infecciones:* El albendazol es el fármaco de elección en el tratamiento de la larva migrans cutánea (400 mg diarios durante 3 días), la larva migrans visceral (400 mg dos veces al día durante 5 días), la capilariasis intestinal (400 mg al día durante 10 días), las infecciones microsporidiales (400 mg dos veces al día durante 2 semanas o más) y gnatostomiasis (400 mg dos veces al día durante 3 semanas). También tiene actividad contra la teniasis (400 mg al día durante 3 días), la triquinosis (400 mg dos veces al día durante 1 a 2 semanas) y la clonorquiasis (400 mg dos veces al día durante 1 semana). Ha habido informes de efectividad en el tratamiento de la opistorquiasis, la toxocariasis y la loiasis. El albendazol está incluido en los programas para controlar la filariasis linfática. Parece ser menos activo que la dietilcarbamazina o la ivermectina para este fin, pero se incluye en combinación con cualquiera de esos medicamentos en los programas de control. El albendazol se ha recomendado como terapia empírica para tratar a los que regresan de los trópicos con eosinofilia inexplicable persistente. El albendazol tiene actividad contra la giardiasis, pero con una eficacia disminuida en comparación con el tinidazol.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Cuando se usa durante 1-3 días, el albendazol está casi libre de efectos adversos significativos. Puede haber dolor epigástrico leve y transitorio, diarrea, dolor de cabeza, náuseas, mareos, lasitud e insomnio. En el uso a largo plazo para la enfermedad hidatídica, el albendazol es bien tolerado, pero puede causar malestar abdominal, dolores de cabeza, fiebre, fatiga, alopecia, aumentos en las enzimas hepáticas y pancitopenia.

Los recuentos sanguíneos y la función hepática deben controlarse durante la terapia a largo plazo. El medicamento no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a otros medicamentos con benzimidazol o a aquellos con cirrosis. La seguridad del albendazol en el embarazo y en niños menores de 2 años no ha sido establecida. La dexametasona, el praziquantel y la cimetidina aumentan la exposición al albendazol y la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina y el ritonavir la disminuyen.

BITIONOL

El bitionol es una alternativa al triclabendazol para el tratamiento de la fascioliasis (trematódo del hígado de las ovejas) y una alternativa al praziquantel para el tratamiento de la paragonimiasis.

Farmacología básica y usos clínicos

Después de la ingestión, el bitionol alcanza los niveles sanguíneos máximos en 4-8 horas. La excreción parece ser principalmente a través del riñón.

Para el tratamiento de la paragonimiasis y la fascioliasis, la dosis de bitionol es de 30-50 mg/kg en dos o tres dosis divididas, administradas por vía oral después de las comidas en días alternos durante 10 a 15 dosis. Para la paragonimiasis pulmonar, las tasas de curación son superiores a 90%. Para la paragonimiasis cerebral, puede ser necesario repetir los cursos de tratamiento.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Los efectos adversos, que ocurren hasta en 40% de los pacientes, son generalmente leves y transitorios, pero ocasionalmente su gravedad requiere la interrupción de la terapia. Estos problemas incluyen diarrea, calambres abdominales, anorexia, náuseas, vómitos, mareos y dolor de cabeza. Las erupciones cutáneas pueden ocurrir después de una semana o más de terapia, lo que sugiere una reacción a los antígenos liberados por los gusanos moribundos. El bitionol debe usarse con precaución en niños menores de 8 años porque hay una experiencia limitada en este grupo de edad.

DIETILCARBAMAZINA CITRATO

La dietilcarbamazina es un fármaco de elección en el tratamiento de la filariasis, la loiasis y la eosinofilia tropical. Ha sido reemplazado por la ivermectina para el tratamiento de la oncocercosis.

Farmacología básica

La dietilcarbamazina, un derivado sintético de la piperazina, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; después de una dosis de 0.5 mg/kg, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan dentro de 1 a 2 horas. La semivida plasmática es de 2 a 3 horas en presencia de orina ácida, pero alrededor de 10 horas si la orina es alcalina, un efecto de atrapamiento de Henderson-Hasselbalch (véase capítulo 1). El medicamento se equilibra rápidamente en todos los tejidos excepto en la grasa. Se excreta, principalmente en la orina, como fármaco inalterado y metabolito de *N*-óxido. La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal.

La dietilcarbamazina inmoviliza las microfilarias y altera su estructura superficial, desplazándolas de los tejidos y haciéndolas más susceptibles a la destrucción por los mecanismos de defensa del huésped. Se desconoce el modo de acción contra los gusanos adultos.

Usos clínicos

El medicamento debe tomarse después de las comidas.

1. *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori* y *Loa loa:* La dietilcarbamazina es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones con estos parásitos debido a su eficacia y falta de toxicidad grave. Las microfilarias de todas las especies son rápidamente destruidas; los parásitos adultos son destruidos más lentamente, a menudo requieren varios cursos de tratamiento. La droga es altamente efectiva contra *L. loa* adulta. Se desconoce hasta qué punto se destruyen los adultos de *W. bancrofti* y *B. malayi*, pero después de la terapia adecuada, las microfilarias no reaparecen en la mayoría de los pacientes. La filariasis linfática se trata con 2 mg/kg tres veces al día durante 12 días, y la loiasis se trata con el mismo régimen durante 2 a 3 semanas. Se pueden administrar antihistamínicos durante los primeros días de la terapia para limitar las reacciones alérgicas, y se deben iniciar los corticosteroides, y las dosis de dietilcarbamazina disminuyen o se interrumpen si se producen reacciones severas. Las curas pueden requerir varios cursos de tratamiento. Para pacientes con cargas altas de gusanos *L. loa* (más de 2 500 parásitos circulantes/mL), las estrategias para disminuir el riesgo de toxicidad severa incluyen *a*) aféresis, si está disponible, para eliminar las microfilarias antes del tratamiento con dietilcarbamazina, o *b*) terapia con albendazol, que es de acción más lenta y mejor tolerado, seguido de terapia con dietilcarbamazina o ivermectina. La dietilcarbamazina también se puede usar para la quimioprofilaxis contra las infecciones por filarias (300 mg semanales o 300 mg en 3 días sucesivos cada mes para la loiasis, 50 mg mensuales para la filariasis de bancroft y Malaya).

2. *Otros usos:* Para la eosinofilia tropical, la dietilcarbamazina se administra por vía oral a una dosis de 2 mg/kg tres veces al día durante 2 a 3 semanas. La dietilcarbamazina es efectiva en las infecciones por *Mansonella streptocerca*, ya que mata tanto a los adultos como a las microfilarias. Sin embargo, información limitada sugiere que el medicamento no es efectivo contra *Mansonella ozzardi* o *Mansonella perstans* adultas y que tiene actividad limitada contra las microfilarias de estos parásitos. Una aplicación importante de la dietilcarbamazina ha sido el tratamiento masivo para reducir la prevalencia de infección por *W. bancrofti*, generalmente en combinación con ivermectina o albendazol. Esta estrategia ha llevado a un excelente progreso en el control de la enfermedad en varios países.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Las reacciones a la dietilcarbamazina, que generalmente son leves y transitorias, incluyen dolor de cabeza, malestar general, anorexia, debilidad, náuseas, vómitos y mareos. También se producen efectos adversos como resultado de la liberación de las proteínas de las microfilarias moribundas o de los gusanos adultos. Las reacciones pueden ser particularmente severas en la oncocercosis, pero la dietilcarbamazina ya no se usa comúnmente para esta infección porque la ivermectina es igualmente eficaz y menos tóxica. Las reacciones a las microfilarias moribundas suelen ser leves en *W. bancrofti*, más intensas en *B. malayi* y ocasionalmente graves en las infecciones por *L. loa*. Las reacciones incluyen fiebre, malestar general, erupción papular, dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales, tos, dolor en el pecho y dolor muscular o articular. La leucocitosis es común y la eosinofilia puede aumentar con el tratamiento. La proteinuria también puede ocurrir. Es más probable que los síntomas ocurran en pacientes con grandes cargas de microfilarias. Se han descrito hemorragias retinianas y, en raras ocasiones, encefalopatía. Las reacciones locales pueden ocurrir cerca de los gusanos adultos o inmaduros moribundos. Estos incluyen linfangitis con inflamaciones localizadas en *W. bancrofti* y *B. malayi*, pequeñas ronchas en la piel en *L. loa,* y pápulas planas en las infecciones por *M. streptocerca*. Los pacientes con ataques de linfangitis por *W. bancrofti* o *B. malayi* deben tratarse durante un periodo de inactividad entre los ataques. Se recomienda precaución cuando se usa dietilcarbamazina en pacientes con hipertensión o enfermedad renal.

DOXICICLINA

Este antibiótico de la familia de las tetraciclinas se describe con más detalle en el capítulo 44. Se ha demostrado recientemente que la doxiciclina tiene una actividad macrofilaricida significativa contra *W. bancrofti*, lo que sugiere una mejor actividad que cualquier otro fármaco disponible contra los gusanos adultos. La actividad también se observa contra la oncocercosis. La doxiciclina actúa de forma indirecta, matando a la *Wolbachia*, un simbionte bacteriano intracelular de los parásitos filáricos. Puede demostrar ser un fármaco importante para la filariasis y la oncocercosis, tanto para el tratamiento de la enfermedad activa como en campañas masivas de quimioterapia.

IVERMECTINA

La ivermectina es el fármaco de elección en la estrongiloidiasis y la oncocercosis. También es un medicamento alternativo para varias otras infecciones por helmintos (cuadro 53-1).

Farmacología básica

La ivermectina, una lactona macrocíclica semisintética derivada del actinomiceto del suelo *Streptomyces avermitilis*, es una mezcla de la avermectina B_{1a} y B_{1b}. La ivermectina está disponible sólo para administración oral en humanos. El fármaco se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas 4 horas después de una dosis de 12 mg. La ivermectina tiene una amplia distribución tisular y un volumen de distribución de aproximadamente 50 L. Su semivida es de aproximadamente 16 horas. La excreción de la droga y sus metabolitos es casi exclusivamente en las heces.

La ivermectina parece paralizar a los nemátodos y artrópodos mediante la intensificación de la transmisión de señales mediadas por el ácido γ-aminobutírico (GABA) en los nervios periféricos. En la oncocercosis, la ivermectina es microfilaricida. No mata efectivamente a los gusanos adultos, pero bloquea la liberación de las microfilarias hasta algunos meses después de la terapia. Después de una única dosis estándar, las microfilarias en la piel disminuyen rápidamente en 2-3 días, permanecen bajas durante meses y luego aumentan gradualmente; las microfilarias en la cámara anterior del ojo disminuyen lentamente durante meses, finalmente desaparecen y luego vuelven gradualmente. Con dosis repetidas de la ivermectina, el fármaco parece tener una acción macrofilaricida de bajo nivel y reducir permanentemente la producción de microfilarias.

Usos clínicos

1. *Oncocercosis:* El tratamiento se realiza con una sola dosis oral de ivermectina, 150 mcg/kg, con agua, con el estómago vacío. Las dosis se repiten; los regímenes varían de programas mensuales a menos frecuentes (cada 6-12 meses). Después de la terapia aguda, el tratamiento se repite a intervalos de 12 meses hasta que los gusanos adultos mueren, lo que puede demorar 10 años o más. Sólo con el primer tratamiento, los pacientes con las microfilarias en la córnea o en la cámara anterior pueden tratarse con corticosteroides para evitar reacciones inflamatorias oculares.

La ivermectina también juega ahora un papel clave en el control de la oncocercosis. Los tratamientos masivos anuales han conducido a importantes reducciones en la transmisión de la enfermedad. Sin embargo, la evidencia de una capacidad de respuesta disminuida después de la administración masiva de la ivermectina ha generado preocupación con respecto a la selección de parásitos resistentes a los medicamentos.

2. *Estrongiloidiasis:* El tratamiento consiste en 200 mcg/kg una vez al día durante 2 días. En pacientes inmunodeprimidos con infección diseminada, a menudo se necesita un tratamiento repetido y es posible que no sea posible la curación. En este caso, puede ser útil la terapia supresiva, es decir, una vez al mes.

3. *Otros parásitos:* La ivermectina reduce las microfilarias en las infecciones por *B. malayi* y *M. ozzardi*, pero no en las infecciones por *M. perstans*. Se ha utilizado con dietilcarbamazina y albendazol para el control de *W. bancrofti*, pero no mata a los gusanos adultos. En la loiasis, aunque el fármaco reduce las concentraciones de microfilaria, ocasionalmente puede provocar reacciones graves y parece ser más peligroso en este sentido que la dietilcarbamazina. La ivermectina también es efectiva en el control de la sarna, los piojos y la larva migrans cutánea y en la eliminación de una gran proporción de los gusanos de los ácaros.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

En el tratamiento de la estrongiloidiasis, los efectos adversos infrecuentes de la ivermectina incluyen fatiga, mareos, náuseas, vómitos, dolor abdominal y erupciones cutáneas. En el tratamiento de la oncocercosis, los efectos adversos provienen principalmente de la muerte de las microfilarias y pueden incluir fiebre, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, debilidad, erupción cutánea, aumento del prurito, diarrea, dolores articulares y musculares, hipotensión, taquicardia, linfadenitis, linfangitis y edema. Esta reacción comienza el primer día y alcanza su punto máximo el segundo día después del tratamiento. Ocurre en 5-30% de las personas y generalmente es leve, pero puede ser más frecuente y más grave en individuos que no son residentes de largo tiempo en las áreas con oncocercosis endémica. Una reacción más intensa se produce en 1-3% de las personas y una reacción grave en 0.1%, que incluye fiebre alta, hipotensión y broncoespasmo. Los corticosteroides están indicados en estos casos, a veces durante varios días. La toxicidad disminuye con la dosificación repetida. Las inflamaciones y los abscesos ocasionalmente ocurren de 1-3 semanas, presumiblemente en los sitios de los gusanos adultos. Algunos pacientes desarrollan opacidades corneales y otras lesiones oculares varios días después del tratamiento. Raras veces son graves y generalmente se resuelven sin tratamiento con corticosteroides. Lo mejor es evitar el uso concomitante de ivermectina con otros medicamentos que mejoran la actividad de GABA, por ejemplo, barbitúricos, benzodiacepinas y ácido valpróico. La ivermectina no debe usarse durante el embarazo. La seguridad en niños menores de 5 años no ha sido establecida.

MEBENDAZOL

El mebendazol es un benzimidazol sintético que tiene un amplio espectro de actividad antihelmíntica y una baja incidencia de efectos adversos.

Farmacología básica

Menos de 10% del mebendazol administrado por vía oral se absorbe. El fármaco absorbido está unido a las proteínas (>90%), se convierte rápidamente en metabolitos inactivos (principalmente durante su primer paso en el hígado) y tiene una semivida de 2-6 horas. Se excreta mayormente en la orina, principalmente como derivados descarboxilados, así como en la bilis. La absorción aumenta si el medicamento se ingiere con una comida rica en grasas.

El mebendazol probablemente actúa inhibiendo la síntesis de los microtúbulos; el medicamento original parece ser la forma activa. La eficacia del fármaco varía con el tiempo de tránsito gastrointestinal, con la intensidad de la infección, y tal vez con la cepa del parásito. La droga mata los huevos de anquilostoma, *Ascaris* y *Trichuris*.

Usos clínicos

El mebendazol está indicado para su uso en infecciones por ascariasis, tricuriasis, anquilostomas y oxiuros, y algunas otras infecciones por helmintos. Se puede tomar antes o después de las comidas; las tabletas deben masticarse antes de tragarlas. Para la infección con la lombriz intestinal, la dosis es de 100 mg una vez, repetida a las 2 semanas. Para las infecciones por ascariasis, tricuriasis, anquilostomas y *Trichostrongylus*, se usa una dosis de 100 mg dos veces al día durante 3 días para adultos y para niños mayores de 2 años. Las tasas de curación son buenas para las infecciones por parásitos y la ascariasis, pero han sido decepcionantes en estudios recientes de tricuriasis, aunque la eficacia para la tricuriasis es mejor que la del albendazol. Las tasas de curación también son bajas para las infecciones por anquilostomas, pero se produce una marcada reducción en la carga de gusanos en las personas que no se curan. Para la capilariasis intestinal, el mebendazol se usa a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 21 o más días. En la triquinosis, informes limitados sugieren la eficacia contra los gusanos adultos en el tracto intestinal y las larvas en los tejidos. El tratamiento es tres veces al día, con alimentos grasos, a 200 a 400 mg por dosis durante 3 días y luego a 400 a 500 mg por dosis durante 10 días; los corticosteroides deben ser coadministrados para infecciones severas.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

El tratamiento a corto plazo con mebendazol para los nemátodos intestinales está casi libre de efectos adversos. Se han notificado con poca frecuencia casos de náuseas leves, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Los efectos secundarios raros, generalmente con terapia de dosis alta, son reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria), agranulocitosis, alopecia y elevación de las enzimas hepáticas.

El mebendazol es teratogénico en animales y, por tanto, se contraindica durante el embarazo. Se debe utilizar con precaución en

niños menores de 2 años debido a la experiencia limitada y los informes inusuales de convulsiones en este grupo de edad. Los niveles plasmáticos pueden disminuir con el uso concomitante de la carbamazepina, la fenitoína o el ritonavir, y aumentarse con la cimetidina. El mebendazol debe usarse con precaución en pacientes con cirrosis.

METRIFONATO (TRICLORFON)

El metrifonato es un fármaco alternativo seguro y de bajo costo para el tratamiento de infecciones por *Schistosoma haematobium*. No es activo contra *Schistosoma mansoni* o *Schistosoma japonicum*. No está disponible en Estados Unidos.

Farmacología básica

El metrifonato, un organofosforado, se absorbe rápidamente después de la administración oral. Después de la dosis oral estándar, los niveles máximos en sangre se alcanzan en 1-2 horas; la semivida es de unas 1.5 horas. La eliminación parece ser a través de la transformación no enzimática a diclorvos, su metabolito activo. El metrifonato y el diclorvos se distribuyen bien en los tejidos y se eliminan por completo en 24-48 horas.

Se piensa que el modo de acción es la inhibición de la colinesterasa, que paraliza temporalmente a los gusanos adultos, lo que da lugar a su tránsito desde la vasculatura vesical a las pequeñas arteriolas en los pulmones, donde son eliminados. El medicamento no es efectivo contra los huevos de *S. haematobium*; los huevos vivos continúan pasando a la orina durante varios meses después de que todos los gusanos adultos han sido eliminados.

Usos clínicos

En el tratamiento de *S. haematobium*, se administra una dosis oral de 7.5-10 mg/kg tres veces a intervalos de 14 días. Las tasas de curación en este programa son de 44-93%, con marcadas reducciones en los recuentos de huevos en los que no se curan. El metrifonato también fue efectivo como agente profiláctico cuando se administra mensualmente a niños en un área altamente endémica, y se ha utilizado en programas de tratamiento masivo. En infecciones mixtas con *S. haematobium* y *S. mansoni*, el metrifonato se ha combinado con éxito con la oxamniquina.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Algunos estudios notan síntomas colinérgicos leves y transitorios, que incluyen náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal, broncoespasmo, dolor de cabeza, sudoración, fatiga, debilidad, mareos y vértigo. El metrifonato no debe usarse después de la exposición reciente a insecticidas o drogas que puedan potenciar la inhibición de la colinesterasa. Está contraindicado en el embarazo.

NICLOSAMIDA

La niclosamida es un medicamento de segunda línea para el tratamiento de la mayoría de las infecciones por tenias, pero no está disponible en Estados Unidos.

Farmacología básica

La niclosamida es un derivado de la salicilamida. Parece que se absorbe mínimamente en el tracto gastrointestinal; ni el medicamento ni sus metabolitos se han recuperado de la sangre o la orina. Los gusanos adultos (pero no los óvulos) se matan rápidamente, presumiblemente debido a la inhibición de la fosforilación oxidativa o la estimulación de la actividad de ATPasa.

Usos clínicos

La dosis para adultos de la niclosamida es de 2 g una vez, administrada por la mañana con el estómago vacío. Las tabletas deben masticarse completamente y luego tragarse con agua.

1. *Taenia saginata (tenia de la carne), Taenia solium (tenia del cerdo) y Diphyllobothrium latum (tenia del pescado):* Una dosis única de 2 g de la niclosamida da como resultado tasas de curación de más de 85% para *D. latum* y alrededor de 95% para *T. saginata*. Probablemente sea igualmente efectivo contra *T. solium*. Teóricamente puede ocurrir la cisticercosis después del tratamiento de las infecciones por *T. solium*, porque los óvulos viables se liberan en la luz intestinal después de la digestión de los segmentos, pero no se han informado casos de este tipo.

2. *Otras tenias:* La mayoría de los pacientes tratados con la niclosamida para *Hymenolepis diminuta* y las infecciones por *Dipylidium caninum* se curan con un ciclo de tratamiento de 7 días; algunos requieren un segundo curso. El praziquantel es superior para la infección por *Hymenolepis nana* (tenia enana). La niclosamida no es efectiva contra la cisticercosis o la hidatidosis.

3. *Infecciones de tremátodos intestinales:* La niclosamida puede usarse como un fármaco alternativo en el tratamiento de las infecciones por *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*. La dosis estándar se administra cada dos días durante tres dosis.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Los eventos adversos son infrecuentes, leves y transitorios, incluyen náuseas, vómitos, diarrea e incomodidad abdominal. El alcohol no debe consumirse durante el tratamiento ni un día después de este. No se ha establecido la seguridad durante el embarazo o para niños menores de dos años.

OXAMNIQUINA

La oxamniquina es una alternativa al praziquantel para el tratamiento de las infecciones por *S. mansoni*. También se ha usado ampliamente para el tratamiento masivo. No es efectivo contra *S. haematobium* o *S. japonicum*. No está disponible en Estados Unidos.

Farmacología básica

La oxamniquina, una tetrahidroquinolina semisintética, se absorbe fácilmente por vía oral; debe tomarse con la comida. Su semivida en el plasma es de aproximadamente 2.5 horas. El fármaco se metaboliza extensamente a metabolitos inactivos y se excreta en la orina, hasta 75% en las primeras 24 horas. Se han observado variaciones intersubjetos en la concentración sérica, lo que puede explicar algunos fallos del tratamiento.

La oxamniquina es activa contra las etapas maduras e inmaduras de *S. mansoni*, pero no parece ser cercaricida. El mecanismo de acción es desconocido. La contracción y la parálisis de las lombrices resultan en el desprendimiento de las vénulas terminales en el mesenterio y el tránsito al hígado, donde muchas mueren; las hem-

bras supervivientes regresan a los vasos mesentéricos, pero dejan de poner huevos. Las cepas de *S. mansoni* en diferentes partes del mundo varían en susceptibilidad. La oxamniquina ha sido efectiva en casos de resistencia al praziquantel.

Usos clínicos

La oxamniquina es segura y efectiva en todas las etapas de la enfermedad con *S. mansoni*, incluida la hepatoesplenomegalia avanzada. El medicamento generalmente es menos efectivo en niños, que requieren dosis más altas que los adultos. Es mejor tolerado con los alimentos.

Los horarios óptimos de dosificación varían para las diferentes regiones del mundo. En el hemisferio occidental y África occidental, la dosis de oxamniquina para adultos es de 12-15 mg/kg administrada de una vez. En el norte y el sur de África, los esquemas estándar son 15 mg/kg dos veces al día durante dos días. En África oriental y la península arábiga, la dosis estándar es de 15-20 mg/kg dos veces en un día. Las tasas de curación son de 70-95%, con marcada reducción en la excreción de los huevos en aquellos que no se curan. En las infecciones mixtas de esquistosomas, la oxamniquina se ha utilizado con éxito en combinación con el metrifonato.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Se producen síntomas leves en más de un tercio de los pacientes que reciben oxamniquina. Los síntomas del sistema nervioso central (mareos, dolor de cabeza, somnolencia) son los más comunes, también náuseas y vómitos, diarrea, cólicos, prurito y urticaria. Los efectos adversos infrecuentes son la fiebre baja, coloración de la orina de naranja a rojo, proteinuria, hematuria microscópica y leucopenia transitoria. Las convulsiones se han reportado raramente.

Debido a que la droga produce mareos o adormece a muchos pacientes, se debe usar con precaución en pacientes cuyo trabajo o actividad requiera estado de alerta mental (p. ej., no conducir durante 24 horas). Debe usarse con precaución en aquellos con antecedentes de epilepsia. La oxamniquina está contraindicada en el embarazo.

PIPERAZINA

La piperazina es una alternativa para el tratamiento de la ascariasis, con tasas de curación superiores a 90% cuando se toma durante dos días, pero no se recomienda para otras infecciones por helmintos. La piperazina está disponible como el hexahidrato y como una variedad de sales. Se absorbe fácilmente y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 2-4 horas. La mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en la orina en 2-6 horas, y la excreción se completa dentro de las 24 horas. La piperazina causa la parálisis del ascaris al bloquear la acetilcolina en la unión mioneural; los gusanos vivos son expulsados por peristalsis.

Para la ascariasis, la dosificación de la piperazina (como el hexahidrato) es de 75 mg/kg (dosis máxima, 3.5 g) por vía oral una vez al día durante dos días. Para infecciones graves, el tratamiento debe continuarse durante 3-4 días o repetirse después de una semana.

Los efectos adversos leves y ocasionales incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos y dolor de cabeza. La neurotoxicidad y las reacciones alérgicas son raras. La piperazina no debe administrarse a mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal o función hepática, o aquellos con antecedentes de epilepsia o enfermedad neurológica crónica.

PRAZIQUANTEL

El praziquantel es eficaz en el tratamiento de las infecciones por esquistosomas de todas las especies y la mayoría de las otras infecciones por trematodos y cestodos, incluida la cisticercosis. La seguridad y efectividad del fármaco como una sola dosis oral también lo han hecho útil en el tratamiento masivo de varias infecciones.

Farmacología básica

El praziquantel es un derivado sintético de la isoquinolina-pirazina. Se absorbe rápidamente, con una biodisponibilidad de alrededor de 80% después de la administración oral. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan 1 a 3 horas después de una dosis terapéutica. Las concentraciones de praziquantel en el líquido cefalorraquídeo alcanzan 14-20% de la concentración plasmática del fármaco. Aproximadamente 80% del fármaco está unido a las proteínas plasmáticas. La mayoría del medicamento se metaboliza rápidamente a productos inactivos mono y polihidroxilados después de un primer paso en el hígado. La semivida es de 0.8-1.5 horas. La excreción se produce principalmente a través de los riñones (60-80%) y la bilis (15-35%). Las concentraciones plasmáticas del praziquantel aumentan cuando el medicamento se toma con una comida rica en carbohidratos o con cimetidina; la biodisponibilidad se reduce notablemente por la fenitoína, la carbamazepina o los corticosteroides.

El praziquantel parece aumentar la permeabilidad de las membranas celulares de los trematodos y los cestodos al calcio, lo que produce parálisis, desaparición y muerte. En las infecciones por esquistosomas en animales experimentales, el prazicuantel es eficaz contra gusanos adultos y estados inmaduros, y tiene un efecto profiláctico contra la infección por cercaria.

Usos clínicos

Las tabletas de praziquantel se toman con líquido después de una comida; deben tragarse sin masticar, ya que su sabor amargo puede provocar arcadas y vómitos.

1. *Esquistosomiasis:* El praziquantel es el fármaco de elección para todas las formas de esquistosomiasis. La dosis es de 20 mg/kg por dosis para dos (*S. mansoni* y *S. haematobium*) o tres (*S. japonicum* y *S. mekongi*) dosis a intervalos de 4-6 horas. Se alcanzan altas tasas de curación (75-95%) cuando los pacientes se evalúan a los 3-6 meses; hay una marcada reducción en los conteos de huevos en aquellos que no se curan. El fármaco es eficaz en adultos y niños y generalmente es bien tolerado por los pacientes en el estadio hepatoesplénico de la enfermedad avanzada. No existe un régimen estándar para la esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama), pero se recomiendan las dosis estándar descritas anteriormente, a menudo con corticosteroides para limitar la inflamación a partir de la respuesta inmune aguda y de los gusanos moribundos. El aumento de la evidencia indica una resistencia rara al fármaco por parte de *S. mansoni*, que puede contrarrestarse con cursos de terapia prolongados (p. ej., 3-6 días con la dosificación estándar) o tratamiento con oxamniquina. La efectividad del praziquantel para la quimioprofilaxis no ha sido establecida.

2. *Clonorquiasis, opistorquiasis y paragonimiasis:* La dosificación estándar es de 25 mg/kg tres veces al día durante 2 días por cada una de estas infecciones del trematodo.

3. *Taeniasis y difilobotriasis:* Una dosis única de praziquantel, 5 a 10 mg/kg, resulta en tasas de curación de casi 100% para las infecciones con *T. saginata*, *T. solium* y *D. latum*. Debido a que el praziquantel no mata los huevos, es teóricamente posible que las larvas de *T. solium* liberadas de los huevos en el intestino grueso puedan penetrar en la pared intestinal y dar lugar a cisticercosis, pero este riesgo es probablemente mínimo.

4. *Neurocisticercosis:* El albendazol es ahora el fármaco preferido, pero cuando no es apropiado o no está disponible, el praziquantel tiene una eficacia similar. Las indicaciones para el praziquantel son similares a las del albendazol. La dosis de praziquantel es de 100 mg/kg/d en tres dosis divididas durante un día, luego 50 mg/kg/d para completar un ciclo de 2 a 4 semanas. Las respuestas clínicas a la terapia varían desde mejoras dramáticas de las convulsiones y otros resultados neurológicos hasta la ausencia de respuesta e incluso la progresión de la enfermedad. El praziquantel, pero no el albendazol, tiene una biodisponibilidad disminuida cuando se toma al mismo tiempo que un corticosteroide. Las recomendaciones sobre el uso de los antihelmínticos y los corticosteroides en la neurocisticercosis varían.

5. *Hymenolepis nana:* El praziquantel es el fármaco de elección para las infecciones por *H. nana* y el primer fármaco en ser altamente efectivo. Una dosis única de 25 mg/kg se toma inicialmente y se repite en una semana.

6. *Enfermedad hidatídica:* En la hidatidosis, el prazicuantel mata las protoscolezas pero no afecta la membrana germinal. El praziquantel se puede usar como un complemento con el albendazol antes y después de la cirugía. Además de su acción directa, el praziquantel mejora la concentración plasmática del albendazol.

7. *Otros parásitos:* Ensayos limitados demostraron la eficacia del praziquantel a una dosis de 25 mg/kg tres veces al día durante 1-2 días contra la fasciolopsiasis, la metagonimiasis y otras formas de heterofiasis. Sin embargo, el praziquantel no fue eficaz para la fascioliasis, incluso a dosis tan altas como 25 mg/kg tres veces al día durante 3-7 días.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Los efectos adversos leves y transitorios son comunes. Comienzan pocas horas después de la ingestión del praziquantel y pueden persistir durante aproximadamente un día. Los más comunes son dolor de cabeza, mareos, somnolencia y lasitud; otros incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, heces blandas, prurito, urticaria, artralgias, mialgias y fiebre baja. Se han informado elevaciones leves y transitorias de las enzimas hepáticas. Varios días después de comenzar con el praziquantel, puede aparecer fiebre leve, prurito y erupciones cutáneas (macular y urticariana), a veces asociadas con el empeoramiento de la eosinofilia, probablemente debido a la liberación de las proteínas de los gusanos moribundos en lugar de a la toxicidad directa del medicamento. La intensidad y la frecuencia de los efectos adversos aumentan con la dosis, de modo que se producen hasta en 50% de los pacientes que reciben 25 mg/kg tres veces al día.

En la neurocisticercosis, las anomalías neurológicas pueden verse exacerbadas por las reacciones inflamatorias en torno a los parásitos moribundos. Los resultados comunes en pacientes que no reciben corticosteroides, generalmente durante o poco después del tratamiento, son dolor de cabeza, meningismo, náuseas, vómitos, cambios mentales y convulsiones (a menudo acompañadas de un aumento de la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo). También pueden ocurrir reacciones más graves, que incluyen aracnoiditis, hipertermia e hipertensión intracraneal. Los corticosteroides se utilizan comúnmente con el praziquantel en el tratamiento de la neurocisticercosis para disminuir la respuesta inflamatoria, pero esto es controvertido y complicado por el conocimiento de que los corticosteroides disminuyen el nivel plasmático del praziquantel hasta en un 50%. El praziquantel está contraindicado en la cisticercosis ocular, porque la destrucción del parásito en el ojo puede causar daños irreparables. Algunos investigadores también advierten contra el uso del fármaco en la neurocisticercosis espinal.

El praziquantel es seguro y bien tolerado en niños. Datos recientes sugieren que el medicamento puede administrarse de manera segura durante el embarazo. Debido a que el praziquantel induce mareos y somnolencia, los pacientes no deben conducir durante la terapia y deben ser advertidos sobre las actividades que requieren una coordinación física especial o estado de alerta.

PAMOATO DE PYRANTEL

El pamoato de pirantel es un antihelmíntico de amplio espectro altamente eficaz para el tratamiento de las infecciones por oxiuros, ascaris y *Trichostrongylus orientalis*. Es moderadamente efectivo contra ambas especies de anquilostoma. No es efectivo en tricuriasis o estrongiloidiasis. El pamoato de oxantel, un análogo del pirantel no disponible en Estados Unidos, ha demostrado una mejor eficacia contra la tricuriasis que cualquier otro agente único y una actividad prometedora en combinación con el albendazol o la ivermectina para esta indicación. Las combinaciones de pamoato de pirantel/pamoato de oxantel son ampliamente utilizadas en medicina veterinaria y se han estudiado para algunas indicaciones en humanos.

Farmacología básica

El pamoato de pirantel es un derivado de la tetrahidropirimidina. Se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y es activo principalmente contra los organismos luminales. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 1-3 horas. Más de la mitad de la dosis administrada se recupera sin cambios en las heces. El pirantel es efectivo contra formas maduras e inmaduras de helmintos susceptibles dentro del tracto intestinal, pero no contra etapas migratorias en los tejidos o contra los óvulos. El fármaco es un agente bloqueante neuromuscular que causa la liberación de la acetilcolina y la inhibición de la colinesterasa; esto da como resultado la parálisis de los gusanos, seguida de la expulsión.

Usos clínicos

La dosis estándar es de 11 mg (base)/kg (máximo, 1 g), administrada por vía oral una vez con o sin alimentos. Para la lombriz intestinal, la dosis se repite en dos semanas y las tasas de curación son superiores a 95%. El medicamento está disponible en Estados Unidos sin receta médica para esta indicación.

Para la ascariasis, una sola dosis produce tasas de curación de 85-100%. El tratamiento debe repetirse si los huevos se encuentran dos semanas después del tratamiento. Para las infecciones por anquilostoma, una sola dosis es efectiva contra infecciones leves; pero para las infecciones graves, especialmente con *Necator ameri-*

canus, es necesario un curso de tres días para lograr tasas de curación de 90%. Un curso de tratamiento se puede repetir en dos semanas.

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

Los efectos adversos del pirantel son infrecuentes, leves y transitorios. Pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, insomnio, erupción cutánea, fiebre y debilidad. El pirantel debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática, ya que se han observado elevaciones transitorias de las aminotransferasas. La experiencia con el medicamento en mujeres embarazadas y niños menores de dos años es limitada.

TIABENDAZOL

El tiabendazol es una alternativa a la ivermectina o al albendazol para el tratamiento de la estrongiloidiasis y la larva migrans cutánea.

Farmacología básica

El tiabendazol es un compuesto del bencimidazol. Aunque es un agente quelante que forma complejos estables con varios metales, incluido el hierro, no se une al calcio. El tiabendazol se absorbe rápidamente después de la ingestión. Con una dosis estándar, las concentraciones pico del fármaco en el plasma ocurren de 1-2 horas; la semivida es de 1.2 horas. El fármaco se metaboliza casi por completo en el hígado a la forma 5-hidroxi; 90% se excreta en la orina en 48 horas, en gran medida como glucurónido o conjugado de sulfonato. El tiabendazol también se puede absorber de la piel. El mecanismo de acción del tiabendazol es probablemente el mismo que el de otros benzimidazoles (inhibición de la síntesis de los microtúbulos). El fármaco tiene efectos ovicidales contra algunos parásitos.

Usos clínicos

La dosis estándar, 25 mg/kg (máximo 1.5 g) dos veces al día, debe administrarse después de las comidas. Las tabletas deben masticarse. Para la infección por *Strongyloides*, el tratamiento es por dos días. Las tasas de curación son, según los informes, de 93%. Un curso puede repetirse en una semana si está indicado. En pacientes con síndrome de hiperinfección, la dosis estándar se continúa dos veces al día durante 5-7 días. Para la larva migrans cutánea, la crema de tiabendazol se puede aplicar por vía tópica, o el fármaco por vía oral puede administrarse durante dos días (aunque el albendazol es menos tóxico y, por tanto, se prefiere).

Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones

El tiabendazol es mucho más tóxico que otros benzimidazoles y más tóxico que la ivermectina, por lo que ahora se prefieren otros agentes para la mayoría de las indicaciones. Los efectos adversos comunes incluyen mareos, anorexia, náuseas y vómitos. Los problemas menos comunes son dolor epigástrico, calambres abdominales, diarrea, prurito, dolor de cabeza, somnolencia y síntomas neuropsiquiátricos. Se informaron casos de insuficiencia hepática irreversible y síndrome fatal de Stevens-Johnson. La experiencia con tiabendazol es limitada en niños que pesan menos de 15 kg. El medicamento no debe usarse durante el embarazo o en presencia de enfermedad hepática o renal.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Albendazol	Albenza
Bitionol	Bitin
Dietilcarbamazina	Hetrazan
Ivermectina	Mectizan, Stromectol
Mebendazol	Genérico, Vermox
Metrifonato	Triclorfon, Bilarcil
Niclosamida	Niciclocida
Oxamniquina	Vansil, Mansil
Oxantel/pamoato de pirantel	Telopar
Pamoato de oxantel	Quantrel
Pamoato de pirantel	Ascarel, Pamix, Pin Rid, Pin-X
Piperazina	Genérico, Vermizine
Praziquantel	Biltricide; otros fuera de Estados Unidos
Tiabendazol	Mintezol

REFERENCIAS

Ashrafi K, *et al*. Fascioliasis: A worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. *Travel Med Infect Dis* 2014;12:636.

Bagheri H, *et al*. Adverse drug reactions to anthelmintics. *Ann Pharmacother* 2004;38:383.

Brunetti E, White AC Jr. Cesto de infestations: Hydatid disease and cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:421.

Colley DG, *et al*. Human schistosomiasis. *Lancet* 2014;383:2253.

Danso-Appiah A, *et al*. Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. Cochrane *Database Syst Rev* 2013;2:CD000528.

Debrah AY, *et al.* Doxycycline leads to sterility and enhanced killing of female *Onchocerca volvulus* worms in an area with persistent microfilaridermia after repeated ivermectin treatment: A randomized, placebo-controlled, double- blind trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:517.

Del Brutto OH. Clinical management of neurocysticercosis. *Expert Rev Neurother* 2014;14:389.

Fox LM. Ivermectin: Uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:588.

Fürst T, *et al.* Manifestation, diagnosis, and management of foodborne trematodiasis. *BMJ* 2012;344:e4093.

Garcia HH, *et al*. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:687.

Henriquez-Camacho C, *et al*. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD007745.

Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86:561.

Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 299:1937.

Kincaid L, *et al*. Management of imported cutaneous larva migrans: A case series and mini-review. *Travel Med Infect Dis* 2015;13:382.

Knopp S, *et al.* Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against Trichuris trichiura: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:1420.

Knopp S, *et al*. Nematode infections: Filariases. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26:359.

Knopp S, *et al.* Nematode infections: Soil-transmitted helminths and trichinella. Infect Dis Clin North Am 2012;26:341.

Levecke B, *et al*. Assessment of anthelmintic efficacy of mebendazole in school children in six countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3204.

Matthaiou DK, *et al*. Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: A meta-analysis of comparative trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:e194.

McManus DP, *et al*. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ* 2012;344:e3866.

Medical Letter. Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 2013; Supplement.

Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:458.

Metzger WG, Mordmüller B. *Loa loa*-does it deserve to be neglected? *Lancet Infect Dis* 2014;14:353.

Moser W, *et al*. Efficacy and safety of oxantel pamoate in school-aged children infected with *Trichuris trichiura* on Pemba Island, Tanzania: A parallel, randomised, controlled, dose-ranging study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:53.

Nash TE, Garcia HH. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:584.

Olveda RM, *et al*. Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:199.

Pawluk SA, *et al*. A review of pharmacokinetic drug-drug interactions with the anthelmintic medications albendazole and mebendazole. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:371.

Qian MB, *et al*. Clonorchiasis. *Lancet* 2016;387:800.

Reddy M, *et al*. Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: A systematic review. *JAMA* 2007;298:1911.

Soukhathammavong PA, *et al*. Low efficacy of single-dose albendazole and mebendazole against hookworm and effect on concomitant helminth infection in Lao PDR. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1417.

Speich B, *et al*. Efficacy and safety of albendazole plus ivermectin, albendazole plus mebendazole, albendazole plus oxantel pamoate, and mebendazole alone against *Trichuris trichiura* and concomitant soil-transmitted helminth infec- tions: A four-arm, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:277.

Speich B, *et al*. Oxantel pamoate-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. *N Engl J Med* 2014;370:610.

Steinmann P, *et al*. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia* spp.: A randomized controlled trial. PLoS One 2011;6:e25003.

Supali T, *et al.* Doxycycline treatment of Brugia malayi-infected persons reduces microfilaremia and adverse reactions after diethylcarbamazine and albendazole treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46:1385.

Tamarozzi F, *et al*. Acceptance of standardized ultrasound classification, use of albendazole, and long-term follow-up in clinical management of cystic echinococcosis: A systematic review. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:425.

Taylor MJ, *et al*. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet* 2010;376: 1175.

Zwang J, Olliaro PL. Clinical efficacy and tolerability of praziquantel for intestinal and urinary schistosomiasis-a meta-analysis of comparative and non-comparative clinical trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3286.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La presentación es altamente sugestiva de la enfermedad hidatídica quística (infección con *Echinococcus granulosus*), que se transmite por los huevos en las heces de los perros en contacto con el ganado. Otras causas para las acumulaciones de líquido hepático incluyen los abscesos amebianos y piógenos, pero estos generalmente no son de apariencia quística. Para la equinococosis, apoya el diagnóstico una lesión quística típica y la serología positiva, el tratamiento generalmente implica el albendazol junto con una cirugía preventiva o la aspiración percutánea. Un enfoque implica el tratamiento con el albendazol seguido de la aspiración para confirmar el diagnóstico y, si se confirma, para eliminar la mayoría de los gusanos infectantes.

CAPÍTULO

54 Cáncer de quimioterapia

Edward Chu, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 55 años se presenta con un aumento de la fatiga, una pérdida de peso de 15 libras y una anemia microcítica. La colonoscopia identifica una masa en el colon ascendente, y las muestras de biopsia revelan cáncer colorrectal bien diferenciado (CRC, *colorectal cancer*). Se somete a una resección quirúrgica y se encuentra que tiene un CRC en estadio III de alto riesgo con cinco ganglios linfáticos positivos. Después de la cirugía, se siente completamente bien sin síntomas. Debe señalarse que él no tiene otras enfermedades. ¿Cuál es el pronóstico general de este paciente? De acuerdo con su pronóstico, ¿Cuáles son los posibles beneficios de la quimioterapia adyuvante? El paciente recibe una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU, *5-fluorouracil*), leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX) como terapia adyuvante. Una semana después de recibir el primer ciclo de terapia, experimenta una toxicidad significativa en forma de mielosupresión, diarrea y alteración del estado mental. ¿Cuál es la explicación más probable para este aumento de la toxicidad? ¿Hay alguna función para las pruebas genéticas para determinar la etiología del aumento de la toxicidad?

En 2016, aproximadamente 1.68 millones de nuevos casos de cáncer fueron diagnosticados en Estados Unidos y se espera que casi 600 000 personas mueran a causa de esta enfermedad. El cáncer es la segunda causa de muerte más común en Estados Unidos y representa una de cada cuatro muertes. Es una enfermedad caracterizada por un defecto en los mecanismos de control normales que gobiernan la supervivencia, proliferación y diferenciación celular. Las células que se han sometido a una transformación neoplásica por lo general expresan antígenos de la superficie celular que pueden ser de tipo fetal normal y pueden mostrar otros signos de aparente inmadurez. Pueden exhibir anomalías cromosómicas cualitativas o cuantitativas que incluyen diversas translocaciones y la aparición de secuencias de genes amplificados. Ahora está bien establecido que una pequeña subpoblación de células, denominadas *células madre tumorales*, residen dentro de una masa tumoral. Mantienen la capacidad de experimentar ciclos repetidos de proliferación, así como de migrar a sitios distantes en el cuerpo para colonizar varios órganos en el proceso llamado *metástasis*. Tales células madre tumorales pueden expresar capacidad clonogénica (formación de colonias) y se caracterizan por anomalías cromosómicas que reflejan su inestabilidad genética, lo que conduce a la selección progresiva de subclones que pueden sobrevivir más fácilmente en el entorno multicelular del huésped. Esta inestabilidad genética también les permite hacerse resistente a la quimioterapia y la radioterapia. Los procesos invasivos y metastásicos, así como una serie de anomalías metabólicas asociadas con el cáncer, provocan síntomas relacionados con el tumor y la muerte del paciente, a menos que la neoplasia se pueda erradicar con tratamiento.

CAUSAS DEL CÁNCER

La incidencia, la distribución geográfica y el comportamiento de tipos específicos de cáncer están relacionados con múltiples factores incluidos el sexo, la edad, la raza, la predisposición genética y la exposición a carcinógenos ambientales. De estos factores, **la exposición ambiental** es probablemente la más importante. La exposición a la radiación ionizante ha sido bien documentada como un factor de riesgo significativo para una serie de cánceres, incluyendo leucemias agudas, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de pulmón, sarcoma de tejidos blandos y cánceres de piel de células basales y de células escamosas. Los carcinógenos químicos (en especial los que se encuentran en el humo del tabaco), así como los colorantes azoicos, las aflatoxinas, asbestos, el benceno y el radón han sido bien registrados ya que conducen a una amplia gama de cánceres humanos.

Varios **virus** han sido implicados en la etiología de diversos cánceres humanos. Por ejemplo, la hepatitis B (HBV, *hepatitis B*) y la hepatitis C (HCV, *hepatitis C*) están asociadas con el desarrollo de cáncer hepatocelular; el HIV está asociado con linfomas de Hodgkin y no Hodgkin; el virus del papiloma humano (HPV *human pa-*

SIGLAS

ABVD	Doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina
BCNU	Carmustina
CCNU	Lomustina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), vincristina (oncovin), prednisona
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo
COP	Ciclofosfamida, vincristina (oncovin), prednisona
CRC	Cáncer colorrectal
FAC	5-Fluorouracilo, doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), ciclofosfamida
FEC	5-Fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida
5-FU	5-Fluorouracilo
FOLFIRI	5-Fluorouracilo, leucovorina, irinotecán
FOLFOX	5-Fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino
MP	Melfalan, prednisona
6-MP	6-Mercaptopurine
MOPP	Mecloretamina, vincristina (oncovin), procarbazina, prednisona
MTX	Metotrexato
NSCLC	Cáncer de pulmón no microcítico
PCV	Procarbazina, lomustina, vincristina
PEB	Cisplatino (platino), etopósido, bleomicina
6-TG	6-tioguanina
VAD	Vincristina, doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), dexametasona
XELOX	Capecitabina, oxaliplatino

pillomavirus) se asocia con cáncer de cuello uterino, cáncer anal y de pene, y cáncer de cabeza y cuello orofaringeo; el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), también conocido como herpes-virus humano 4 (HHV-4, *human herpesvirus 4*), se asocia con cáncer nasofaríngeo, linfoma de Burkitt y linfoma de Hodgkin; y el poliomavirus de células de Merkel (MCV, *Merkel cell polyomavirus*) causa el cáncer de células de Merkel, una forma rara pero agresiva de cáncer de piel. La expresión de neoplasias inducidas por virus también puede depender de factores hospedadores y ambientales adicionales que modulen el proceso de transformación. Se conocen genes celulares que son homólogos a los genes transformantes de los retrovirus, una familia de virus RNA, e inducen la transformación oncogénica. Se ha demostrado que estos genes celulares de mamíferos, conocidos como **oncogenes**, codifican factores de crecimiento específicos y sus correspondientes receptores. Estos genes pueden amplificarse (aumentar el número de copias de genes) o mutarse, lo que puede conducir a la sobreexpresión constitutiva en células malignas. La familia de genes bcl-2 representa una serie de genes pro-supervivencia que promueve la supervivencia al inhibir directamente la apoptosis, una vía clave de la muerte celular programada.

Otra clase de genes, conocidos como **genes supresores de tumores**, puede eliminarse o mutarse, lo que da lugar al fenotipo neoplásico. El gen *p53* es el gen supresor tumoral mejor establecido identificado hasta la fecha y el gen natural de tipo salvaje parece desempeñar un papel importante en la supresión de la transformación maligna. Es de destacar que *p53* está mutado en hasta 50% de todos los tumores sólidos humanos, incluidos el hígado, mama, colon, pulmón, cuello uterino, vejiga, próstata y piel.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Con los métodos actuales de tratamiento, cuando el tumor permanece localizado en el momento del diagnóstico, aproximadamente un tercio de los pacientes se cura con estrategias de tratamiento local, como cirugía o radioterapia. El diagnóstico temprano puede conducir a un aumento de las tasas de curación con dicho tratamiento local. En los casos restantes, sin embargo, la micrometástasis temprana es un rasgo característico, lo que indica que se requiere un enfoque sistémico con quimioterapia para un tratamiento eficaz del cáncer. En pacientes con enfermedad localmente avanzada, la quimioterapia a menudo se combina con radioterapia para permitir la posterior resección quirúrgica, y tal enfoque de modalidad combinada ha llevado a mejores resultados clínicos. En la actualidad, casi 50% de los pacientes diagnosticados inicialmente con cáncer se pueden curar. En contraste, la quimioterapia sola es capaz de curar a menos del 10% de todos los pacientes con cáncer cuando el tumor se diagnostica en una etapa avanzada.

La quimioterapia en la actualidad se usa en tres entornos clínicos principales: 1) tratamiento de inducción primaria para la enfermedad avanzada o para cánceres para los cuales no hay otros enfoques de tratamiento efectivos, 2) tratamiento neoadyuvante para pacientes que presentan enfermedad localizada, para quienes las formas locales de la terapia como la cirugía o la radiación, o ambas, son inadecuadas por sí mismas, 3) tratamiento adyuvante para los métodos locales de tratamiento, incluida la cirugía, la radioterapia o ambas.

La **quimioterapia primaria** se refiere a la quimioterapia administrada como tratamiento primario en pacientes que presentan cáncer avanzado para el que no existe tratamiento alternativo. Este ha sido el enfoque principal en el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica avanzada, y en la mayoría de los casos, los objetivos de la terapia son aliviar los síntomas relacionados con el tumor, mejorar la calidad de vida general y prolongar el tiempo hasta la progresión tumoral. Los estudios en una amplia gama de tumores sólidos han demostrado que la quimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada confiere un beneficio de supervivencia en comparación con la atención de apoyo, proporcionando una base sólida para el inicio temprano del tratamiento farmacológico. Sin embargo, la quimioterapia contra el cáncer puede ser curativa sólo en un pequeño subconjunto de pacientes que presentan enfermedad avanzada. En los adultos, estos cánceres curables incluyen linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, leucemia mielógena aguda, cáncer de células germinales y coriocarcinoma, mientras que los cánceres infantiles curables incluyen leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt, tumor de Wilms y rabdomiosarcoma embrionario.

La **quimioterapia neoadyuvante** se refiere al uso de quimioterapia en pacientes que presentan cáncer localizado para el cual existen terapias locales alternativas, como la cirugía, pero que han demostrado ser menos que completamente efectivas. En la actualidad, la terapia neoadyuvante se administra con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer gastroesofágico, cáncer de laringe, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado, sarcoma osteogénico y

cáncer rectal localmente avanzado. Para enfermedades como el cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de laringe, NSCLC y cáncer de recto, se obtiene un beneficio clínico óptimo cuando la quimioterapia se administra con radioterapia de forma concurrente o secuencial. El objetivo del enfoque neoadyuvante es reducir el tamaño del tumor primario para que la resección quirúrgica se pueda hacer más fácil y más efectiva. Además, con cáncer rectal y cáncer de laringe, la administración de la terapia de modalidad combinada antes de la cirugía puede dar como resultado la preservación de órganos vitales normales, como el recto o la laringe. En general, se administra quimioterapia adicional durante un periodo definido, por lo general de 3 a 4 meses, después de que se haya realizado la cirugía.

Uno de los roles más importantes para la quimioterapia del cáncer es como un adyuvante de las modalidades de tratamiento local, como la cirugía, y esto se ha denominado **quimioterapia adyuvante**. En este contexto, la quimioterapia se administra después de la cirugía y el objetivo de la quimioterapia es reducir la incidencia de la reaparición local y sistémica y mejorar la supervivencia general de los pacientes. En general, los regímenes de quimioterapia con actividad clínica contra la enfermedad avanzada pueden tener un potencial curativo después de la resección quirúrgica del tumor primario, siempre que se administre la dosis y el programa apropiados. La quimioterapia adyuvante es eficaz para prolongar la supervivencia sin enfermedad (DFS, *disease-free survival*) y la supervivencia general (OS, *overall survival*) en pacientes con cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico, NSCLC, tumor de Wilms, astrocitoma anaplásico y sarcoma osteogénico. Los pacientes con melanoma maligno primario con alto riesgo de recurrencia local o sistémica obtienen beneficios clínicos del tratamiento adyuvante con el agente biológico interferón α (IFN-α, *interferon* α), aunque este tratamiento debe administrarse durante un año para la máxima eficacia clínica. Finalmente, los agentes antihormonales tamoxifeno, anastrozol y letrozol son efectivos en la terapia adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en etapa inicial cuyos tumores de mama expresan el receptor de estrógeno (véase el capítulo 40 para obtener detalles adicionales). Sin embargo, debido a que estos agentes son citostáticos en lugar de citocidas, deben administrarse a largo plazo, siendo la recomendación estándar de 5 años de duración.

EL PAPEL DE LA CINÉTICA DEL CICLO CELULAR Y EL EFECTO ANTICÁNCER

Los principios clave de la cinética del ciclo celular se desarrollaron inicialmente utilizando la leucemia murina L1210 como el sistema modelo experimental (figura 54-1). Sin embargo, el tratamiento farmacológico de los cánceres humanos requiere una comprensión clara de las diferencias entre las características de esta leucemia de roedores y de los cánceres humanos, así como una comprensión de las diferencias en las tasas de crecimiento de los tejidos blanco normales entre ratones y humanos. Por ejemplo, L1210 es una leucemia de rápido crecimiento con un alto porcentaje de células que sintetizan DNA, medida por la absorción de timidina tritiada (el índice etiquetado). Debido a que la leucemia L1210 tiene una fracción de crecimiento del 100% (es decir, todas sus células están progresando activamente a través del ciclo celular), su ciclo de vida es constante y predecible.

Con base en el modelo murino L1210, los efectos citotóxicos de los fármacos anticancerosos siguen la cinética de logaritmo de células muertas. Como tal, se predice que un agente dado matará a una fracción constante de células en oposición a un número constante.

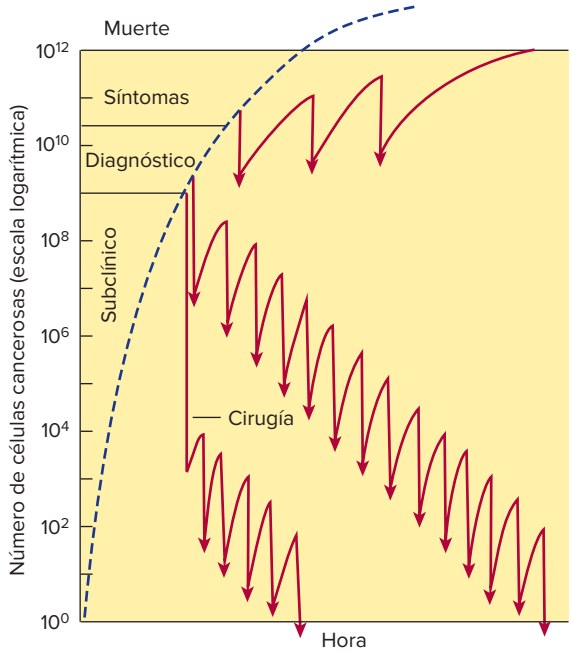


FIGURA 54-1 Hipótesis Log-kill: relación del número de células tumorales para medir el diagnóstico, los síntomas, el tratamiento y la supervivencia. Se muestran tres enfoques alternativos al tratamiento farmacológico para comparar con el curso del crecimiento tumoral cuando no se administra ningún tratamiento (línea punteada). En el protocolo diagramado en la parte superior, el tratamiento (indicado por las flechas) se administra con poca frecuencia, y el resultado se manifiesta como la prolongación de la supervivencia, pero con la recurrencia de los síntomas entre los ciclos de tratamiento y la muerte del paciente. El tratamiento combinado de quimioterapia diagramado en la sección central se inició antes y es más intensivo. La muerte de las células tumorales excede el rebrote, la resistencia a los medicamentos no se desarrolla y da como resultado la "cura". En este ejemplo, el tratamiento se ha prolongado mucho después de que todas las pruebas clínicas de cáncer hayan desaparecido (1 a 3 años). Este enfoque se ha establecido como eficaz en el tratamiento de la leucemia aguda infantil, el cáncer testicular y el linfoma de Hodgkin. En el tratamiento diagramado cerca de la parte inferior del gráfico, se utilizó cirugía temprana para extirpar el tumor primario y se administró quimioterapia adyuvante intensiva durante el tiempo suficiente (hasta 1 año) para erradicar las células tumorales restantes que comprenden las micrometástasis ocultas.

Por tanto, si una dosis particular de un fármaco individual conduce a una muerte de 3 logaritmos de células cancerosas y reduce la carga tumoral de 10^{10} a 10^{7} células, la misma dosis utilizada en una carga tumoral de 10^{5} células reduce la masa tumoral a 10^{2} células. La muerte celular es, por tanto, proporcional, independientemente de la carga tumoral. La regla cardinal de la quimioterapia, la relación inversa invariable entre el número de células y la curabilidad, se estableció con el modelo de leucemia murina L1210, y esta relación es claramente aplicable a las neoplasias malignas hematológicas, como las leucemias y los linfomas agudos.

Aunque el crecimiento de las leucemias murinas simula la cinética celular exponencial, los datos de modelos matemáticos sugieren que la mayoría los tumores sólidos humanos no crecen de manera exponencial. Por el contrario, los datos experimentales en cánceres sólidos humanos apoyan un modelo de Gompertzian de crecimiento y regresión tumoral. La distinción crítica entre Gompertzian y crecimiento exponencial es que la fracción de crecimiento del tumor no es constante con la cinética de Gompertzian pero en cambio disminuye exponencialmente con el tiempo (crecimiento exponencial se combina con retraso exponencial de crecimiento, debido a limitaciones de suministro de sangre y otros factores). La fracción de crecimiento alcanza su máximo cuando el tumor es aproximadamente de un tercio de su tamaño máximo. Según el modelo de Gompertzian, cuando se trata a un paciente con cáncer avanzado, la masa tumoral es más grande, su fracción de crecimiento es baja y, por tanto, la fracción de células muertas es pequeña. Una característica importante del crecimiento de Gompertzian es que la respuesta a la quimioterapia en tumores sensibles a los medicamentos depende, en gran medida, de dónde se encuentra el tumor en su curva de crecimiento particular.

La información sobre la cinética celular y poblacional de las células cancerosas explica, en parte, la efectividad limitada de la mayoría de los medicamentos contra el cáncer disponibles. En la figura 54-2 se presenta un resumen esquemático de la cinética del ciclo celular. Esta información es relevante para el modo de acción, las indicaciones y la programación de los fármacos específicos del ciclo celular (CCS, *cell cycle–specific*) y del ciclo celular no específico (CCNS, *cell cycle–nonspecific*). Los agentes que se incluyen en estas dos clases principales se resumen en el cuadro 54-1.

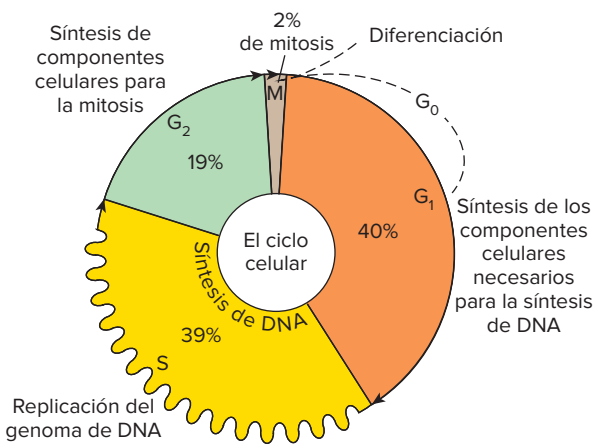


FIGURA 54-2 Ciclo celular y cáncer. Una representación conceptual de las fases del ciclo celular que todas las células, normales y neoplásicas, deben atravesar antes y durante la división celular. Los porcentajes dados representan el porcentaje aproximado de tiempo pasado en cada fase por una célula maligna típica; la duración de G_1, sin embargo, puede variar notablemente. Muchos de los fármacos anticancerígenos efectivos ejercen su acción sobre las células que atraviesan el ciclo celular y se denominan fármacos específicos del ciclo celular (CCS) (véase el cuadro 54-1). Un segundo grupo de agentes llamados fármacos no específicos del ciclo celular (CCNS) puede esterilizar células tumorales ya sea que estén ciclando o descansando en el compartimiento G_0. Los fármacos CCNS pueden matar células ambas G_0 y cíclicas (aunque las células cíclicas son más sensibles).

CUADRO 54-1 Efectos del ciclo celular de las principales clases de fármacos contra el cáncer

Agentes específicos del ciclo celular (CCS)	Agentes no específicos del ciclo celular (CCNS)
Antimetabolitos (fase S)	**Agentes alquilantes**
Capecitabina	Altretamina
Cladribina	Bendamustina
Clofarabina	Busulfano
Citarabina (ara-C)	Carmustina
Fludarabina	Clorambucil
5-Fluorouracilo	Ciclofosfamida
Gemcitabina	Dacarbazina
6-Mercaptopurina	Lomustina
Metotrexato	Mecloretamina
Nelarabina	Melfalan
Pralatrexato	Temozolomida
6-tioguanina	Tiotepa
Inhibidora de Topoisomerasa II (fase G_1-S)	**Antibióticos antitumoral**
Etopósido	Dactinomicina
Inhibidores de la Topoisomerasa I (camptotecinas, G_2-M)	Mitomicina
Irinotecán	**Análogos de platino**
Topotecán	Carboplatino
Taxanos (Fase M)	Cisplatino
Paclitaxel unido a albúmina	Oxaliplatino
Cabazitaxel	**Antraciclinas**
Docetaxel	Daunorrubicina
Paclitaxel	Doxorrubicina
Alcaloides de la vinca (fase M)	Epirrubicina
Vinblastina	Idarubicina
Vincristina	Mitoxantrona
Vinorelbina	
Inhibidor de antimicrotúbulos (fase M)	
Ixabepilona	
Eribulina	
Antibióticos antitumorales (fase G_2-M)	
Bleomicina	

La función de las combinaciones de fármacos

Con raras excepciones (p. ej., coriocarcinoma y linfoma de Burkitt), los medicamentos individuales no pueden curar el cáncer cuando se encuentran en una etapa avanzada. En la década de 1960 y principios de 1970, los regímenes de combinación de fármacos se desarrollaron basado en las acciones bioquímicas conocidas de los fármacos anticáncer disponibles más que en su eficacia clínica. Tales regímenes fueron, sin embargo, en gran medida ineficaces. La era de la quimioterapia combinada efectiva comenzó cuando varios

medicamentos activos de diferentes clases se volvieron disponibles para su uso en combinación en el tratamiento de leucemias y linfomas agudos. Después de este éxito inicial con neoplasias malignas hematológicas, la quimioterapia combinada se amplió al tratamiento de tumores sólidos.

El uso de quimioterapia combinada es importante por varias razones. En primer lugar, proporciona la muerte celular máxima dentro del rango de toxicidad tolerado por el huésped para cada medicamento siempre que la dosificación no se vea comprometida. En segundo lugar, proporciona un rango más amplio de interacción entre los fármacos y las células tumorales con diferentes anomalías genéticas en una población tumoral heterogénea. Finalmente, puede prevenir y/o ralentizar el posterior desarrollo de la resistencia a los medicamentos celulares. Cabe destacar que estos mismos conceptos se aplican a la terapia de infecciones crónicas, como el HIV y la tuberculosis.

Ciertos principios han guiado la selección de medicamentos en las combinaciones de medicamentos más efectivas, y proporcionan un paradigma para el desarrollo de nuevos programas terapéuticos de drogas.

1. **Eficacia:** Sólo los fármacos que se sabe que tienen algún nivel de eficacia clínica cuando se usan solos contra un tumor dado deben seleccionarse para su uso en combinación. Si está disponible, los medicamentos que producen remisión completa en una fracción de pacientes son preferibles a aquellos que producen sólo respuestas parciales.
2. **Toxicidad:** Cuando varios medicamentos de una clase dada están disponibles y son igualmente efectivos, un medicamento debe seleccionarse en función de la toxicidad que no se superpone con la toxicidad de otros medicamentos en la combinación. Aunque tal selección conduce a una gama más amplia de efectos adversos, minimiza el riesgo de un efecto letal causado por múltiples insultos al mismo sistema orgánico por diferentes fármacos y permite maximizar la intensidad de la dosis.
3. **Programación óptima:** Los medicamentos deben usarse en su dosis y horario óptimos, y las combinaciones de medicamentos deben administrarse a intervalos regulares. Debido a que los intervalos largos entre ciclos afectan de manera negativa a la intensidad de la dosis, el intervalo libre de tratamiento entre ciclos debe ser el menor tiempo necesario para la recuperación del tejido objetivo normal más sensible, que por lo general es la médula ósea.
4. **Mecanismo de interacción:** Debe haber una comprensión clara de los mecanismos bioquímicos, moleculares y farmacocinéticos de interacción entre los fármacos individuales en una combinación dada, para permitir el máximo efecto antitumoral. La omisión de un medicamento de una combinación puede permitir el crecimiento excesivo de un clon tumoral sensible a ese medicamento sólo y resistente a otros medicamentos en la combinación.
5. **Evitar cambios arbitrarios de dosis:** Una reducción arbitraria en la dosis de un fármaco eficaz para agregar otros medicamentos menos efectivos puede reducir la dosis del agente más eficaz por debajo del umbral de eficacia y destruir la capacidad de la combinación para curar enfermedades en un paciente dado.

Factores de dosificación

La intensidad de la dosis es uno de los principales factores que limitan la capacidad de la quimioterapia o la radioterapia para lograr la curación. Como se describe en el capítulo 2, la curva de dosis-respuesta en los sistemas biológicos suele ser de forma sigmoidal, con un umbral, una fase lineal y una fase de meseta. Para la quimioterapia, la selectividad terapéutica depende de la diferencia entre las curvas dosis-respuesta de los tejidos normales y tumorales. En modelos de animales experimentales, la curva dosis-respuesta suele ser pronunciada en la fase lineal, y una reducción en la dosis cuando el tumor se encuentra en la fase lineal de la curva dosis-respuesta casi siempre da como resultado una pérdida en la capacidad para curar el tumor de manera efectiva antes de que se observe una reducción en la actividad antitumoral. Aunque pueden continuar observándose remisiones completas con reducciones de dosis tan bajas como 20% de la dosis óptima, las células tumorales residuales pueden no eliminarse por completo, lo que permite una eventual recaída. Debido a que las toxicidades por lo general se asocian con medicamentos contra el cáncer, a menudo es conveniente para los médicos evitar la toxicidad aguda simplemente reduciendo la dosis y/o aumentando el intervalo de tiempo entre cada ciclo de tratamiento. Sin embargo, tales modificaciones empíricas en la dosis representan una causa importante de fracaso del tratamiento, especialmente en pacientes con tumores sensibles a los medicamentos.

Se ha documentado una relación positiva entre la intensidad de la dosis y la eficacia clínica en varios tumores sólidos, incluidos cánceres avanzados de ovario, mama, pulmón y colon, así como en neoplasias hematológicas, como los linfomas. En la actualidad, existen tres enfoques principales para la administración intensa de dosis de quimioterapia. El primer enfoque, la **intensificación de la dosis**, implica aumentar las dosis de los respectivos agentes anticancerosos. La segunda estrategia es la administración de agentes anticancerígenos de una manera intensa en cuanto a la dosis mediante la **reducción del intervalo** entre los ciclos de tratamiento, mientras que el tercer enfoque implica la **programación secuencial** de cualquiera de los agentes o regímenes de combinación. Cada una de estas estrategias se está aplicando actualmente para el tratamiento de una amplia gama de cánceres sólidos, incluidos los de mama, colorrectal y NSCLC, y, en general, tales regímenes intensos en dosis han mejorado los resultados clínicos de manera significativa

RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS

Un problema fundamental en la quimioterapia del cáncer es el desarrollo de resistencia celular a los medicamentos. La *resistencia primaria* o *inherente* se refiere a la resistencia a los medicamentos en ausencia de una exposición previa a los agentes estándar disponibles. Goldie y Coleman propusieron por primera vez la presencia de resistencia farmacológica inherente a principios de la década de 1980 y se pensó que era el resultado de la inestabilidad genómica asociada con el desarrollo de la mayoría de los cánceres. Por ejemplo, las mutaciones en el gen supresor tumoral *p53* ocurren en hasta 50% de todos los tumores humanos. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la pérdida de la función de *p53* conduce a la resistencia a la radioterapia, así como a la resistencia a una amplia gama de agentes anticancerosos. Los defectos en la familia de enzimas reparadoras de desajustes, que están estrechamente vinculados con el desarrollo de cáncer colorrectal familiar y esporádico, se asocian con resistencia a varios agentes anticancerígenos no relacionados, como fluoropirimidinas, tiopurinas y cisplatino/carboplatino. A diferencia de la resistencia primaria, *la resistencia adquirida* se desarrolla en respuesta a la exposición a un agente anticancerígeno dado. Experimentalmente, la resistencia a los medicamentos puede ser altamente específica para un solo fár-

maco y, por lo general, se basa en un cambio específico en la maquinaria genética de una célula tumoral dada con amplificación o expresión aumentada de uno o más genes. En otros casos, se produce un fenotipo resistente a múltiples fármacos, asociado con una mayor expresión del gen MDR1, que codifica una glucoproteína transportadora de la superficie celular (glucoproteína P, véase el capítulo 5). Esta forma de resistencia a los fármacos conduce a un flujo de salida mejorado del fármaco y una menor acumulación intracelular de una amplia gama de agentes anticancerígenos no relacionados estructuralmente, que incluyen las antraciclinas, los alcaloides de la vinca, los taxanos, las camptotecinas, las epipodofilotoxinas e incluso los inhibidores de moléculas pequeñas, como el imatinib.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS DEL CÁNCER

AGENTES ALQUILANTES

Los principales agentes alquilantes clínicamente útiles (figura 54-3) tienen una estructura que contiene un resto bis (cloroetil) amina, etilenimina o nitrosourea, y se clasifican en varios grupos diferentes. Entre las bis (cloroetil) aminas, la ciclofosfamida, la mecloretamina, el melfalán y el clorambucilo son los más útiles. La ifosfamida está estrechamente relacionada con la ciclofosfamida, pero tiene un espectro de actividad y toxicidad algo diferente. La tiotepa y busulfan se usan para tratar el cáncer de mama y de ovario y la leucemia mieloide crónica, respectivamente. Las principales nitrosoureas son carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU).

Mecanismo de acción

Como clase, los agentes alquilantes ejercen sus efectos citotóxicos mediante la transferencia de sus grupos alquilo a diversos constituyentes celulares. La alquilación del DNA dentro del núcleo probablemente represente la principal interacción que conduce a la muerte celular. Sin embargo, estos fármacos reaccionan químicamente con grupos sulfhidrilo, amino, hidroxilo, carboxilo y fosfato de otros nucleófilos celulares también. El mecanismo general de acción de estos fármacos implica la ciclación intramolecular para formar un ion etilenimonio que puede directamente o mediante la formación de un ion carbonio transferir un grupo alquilo a un constituyente celular. Además de la alquilación, un mecanismo secundario que se produce con nitrosoureas implica carbamoilación de residuos de lisina de proteínas a través de la formación de isocianatos.

El sitio principal de alquilación dentro del DNA es la posición N7 de la guanina; sin embargo, otras bases también se alquilan

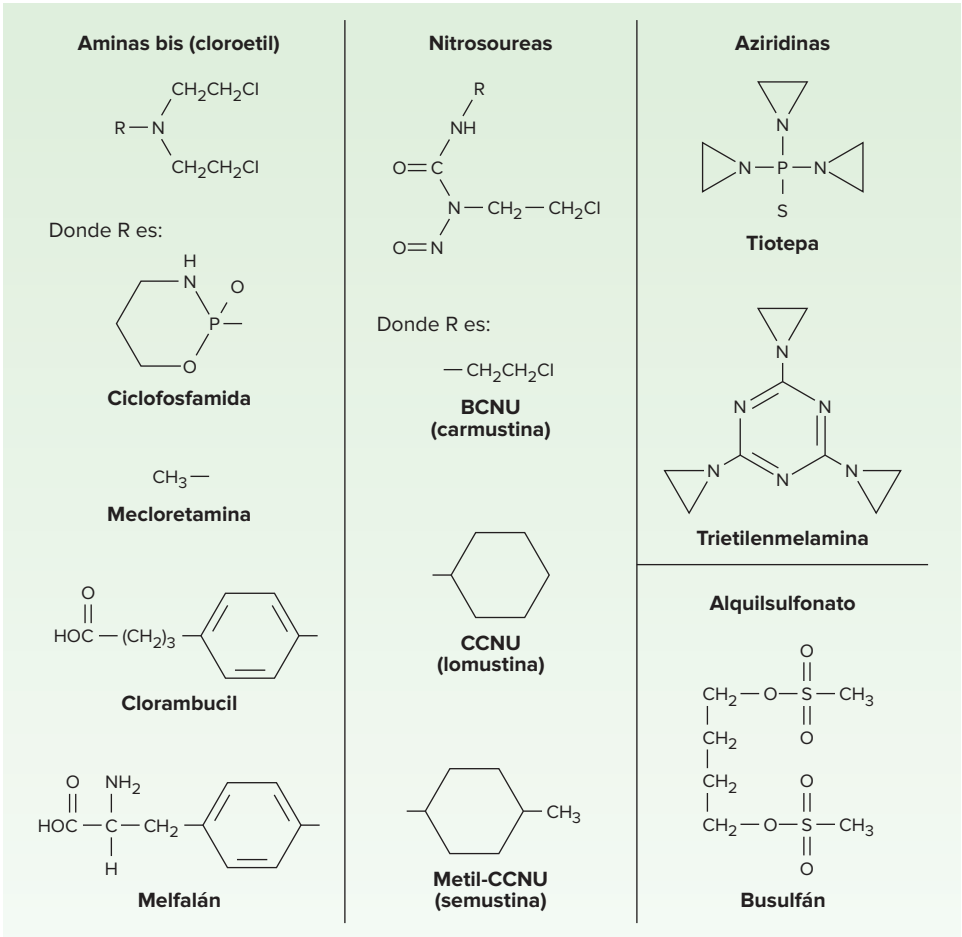


FIGURA 54-3 Estructuras de las principales clases de agentes alquilantes.

aunque en grados menores, incluyendo N1 y N3 de adenina, N3 de citosina y O6 de guanina, así como átomos de fosfato y proteínas asociadas con DNA. Estas interacciones pueden ocurrir en una sola cadena o en ambas cadenas de DNA a través de enlaces cruzados, ya que la mayoría de los principales agentes alquilantes son bifuncionales, con dos grupos reactivos. La alquilación de guanina puede dar como resultado una codificación errónea a través del emparejamiento anormal de bases con timina o en la depurinación mediante la escisión de residuos de guanina.

El último efecto conduce a la ruptura de la cadena de DNA a través de la escisión de la cadena principal de azúcar y fosfato del DNA. La conexión a través DNA parece ser de gran importancia para la acción citotóxica de los agentes alquilantes, y las células que se replican son más susceptibles a estos fármacos. Por tanto, aunque los agentes alquilantes no son específicos del ciclo celular, las células cancerosas son más susceptibles a esta clase de fármacos en las últimas fases G_1 y S del ciclo celular.

Resistencia

El mecanismo de resistencia adquirida a los agentes alquilantes puede implicar una mayor capacidad para reparar lesiones de DNA a través de una mayor expresión y actividad de las enzimas de reparación del DNA, disminución del transporte celular del fármaco alquilante y aumento de la expresión o actividad del glutatión y las proteínas asociadas al glutatión necesaria para conjugar el agente alquilante, o la actividad aumentada de glutatión transferasa-S, que cataliza la conjugación.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con los agentes alquilantes por lo general están relacionados con la dosis y ocurren principalmente en tejidos que crecen de manera muy rápida, como la médula ósea (mielosupresión), el tracto gastrointestinal (diarrea) y el sistema reproductivo. Las náuseas y los vómitos también pueden ser un problema grave con varios de estos agentes. Además, son potentes vesicantes y pueden dañar los tejidos en el sitio de administración así como también producir toxicidad sistémica. Como clase, los agentes alquilantes son cancerígenos en la naturaleza, y existe un mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias, en especial leucemia mielógena aguda.

La ciclofosfamida es uno de los agentes alquilantes más ampliamente utilizados. Una ventaja significativa de este compuesto se relaciona con su alta biodisponibilidad oral. Como resultado, puede administrarse por vía oral e intravenosa con igual eficacia clínica. Es inactivo en su forma original y debe activarse a metabolitos citotóxicos por enzimas microsómicas hepáticas (figura 54-4). El sistema de oxidasa de función mixta del citocromo P450 convierte la ciclofosfamida en 4-hidroxiciclofosfamida, que está en equilibrio con la aldofosfamida. Estos metabolitos activos se administran tanto en el tumor como en el tejido normal, donde se produce la escisión no enzimática de la aldofosfamida frente a las formas citotóxicas (mostaza fosforamida y acroleína). El hígado parece estar protegido a través de la formación enzimática de los metabolitos inactivos 4-cetociclofosfamida y carboxifosfamida. Las principales toxicidades de los agentes alquilantes individuales se resumen en el cuadro 54-2 y se analizan a continuación.

NITROSOUREAS

Estos medicamentos parecen no ser resistentes al cruzarlos con otros agentes alquilantes; todos requieren biotransformación, que ocurre por descomposición no enzimática, a metabolitos con actividades de alquilación y carbamoilación. Las nitrosoureas son alta-

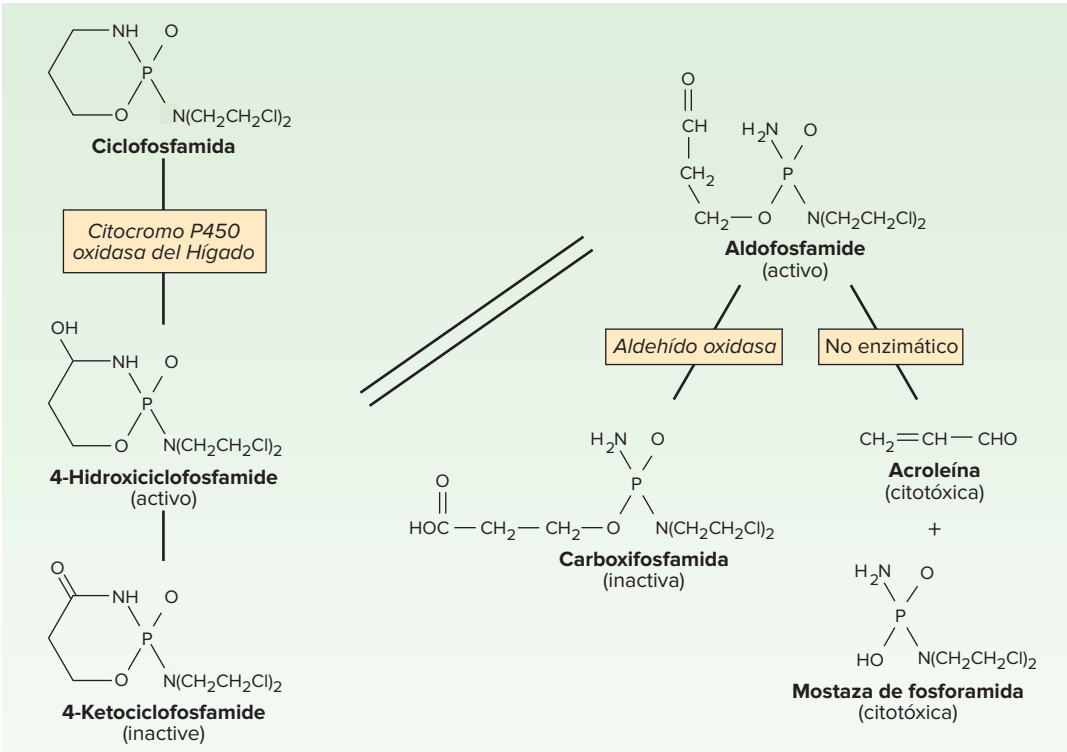


FIGURA 54-4 Metabolismo de ciclofosfamida.

CUADRO 54-2 Agentes alquilantes y análogos de platino: actividad clínica y toxicidades

Agente alquilante	Mecanismo de acción	Aplicaciones clínicas	Toxicidad aguda	Toxicidad tardía
Mecloretamina	Forma enlaces cruzados del DNA, lo que resulta en la inhibición de la síntesis y función del DNA	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin	Náuseas y vómitos	Depresión moderada del hemograma completo periférico; las dosis excesivas producen una depresión grave de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y hemorragia; la alopecia y la cistitis hemorrágica de vez en cuando ocurren con ciclofosfamida; la cistitis se puede prevenir con una hidratación adecuada; el busulfan se asocia con pigmentación de la piel, fibrosis pulmonar, y la insuficiencia suprarrenal
Clorambucilo	Igual que el anterior	CLL y linfoma no Hodgkin	Náuseas y vómitos	
Ciclofosfamida	Igual que el anterior	Cáncer de mama, cáncer de ovario, linfoma no-Hodgkin, CLL, sarcoma de tejidos blandos, neuroblastoma, tumor de Wilms, rabdomiosarcoma	Náuseas y vómitos	
Bendamustina	Igual que el anterior	CLL y linfoma no Hodgkin	Náuseas y vómitos	
Melfalan	Igual que el anterior	Mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de ovario	Náuseas y vómitos	
Tiotepa	Igual que el anterior	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga superficial	Náuseas y vómitos	
Busulfan	Igual que el anterior	CML	Náuseas y vómitos	
Carmustina	Igual que el anterior	Cáncer de cerebro, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin	Náuseas y vómitos	Mielosupresión; enfermedad pulmonar rara vez intersticial y nefritis intersticial
Lomustina	Igual que el anterior	Cáncer de cerebro	Náuseas y vómitos	
Altretamina	Igual que el anterior	Cáncer de ovario	Náuseas y vómitos	Mielosupresión, neuropatía periférica, DNA, síndrome de tipo gripal
Temozolomida	Metila DNA e inhibe la síntesis y función de DNA	Cáncer cerebral, melanoma	Náuseas y los vómitos, dolor de cabeza y fatiga	Mielosupresión, leve elevación en las pruebas de función hepática, fotosensibilidad
Procarbazina	Metila DNA e inhibe la síntesis y función de DNA	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, tumores cerebrales	Depresión del sistema nervioso central	Mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad
Dacarbazina	Metila DNA e inhibe la síntesis y función de DNA	Linfoma de Hodgkin melanoma, sarcoma de tejidos blandos	Náuseas y vómitos	Mielosupresión, toxicidad del sistema nervioso central con neuropatía, ataxia, letargo y confusión
Cisplatino	Forma enlaces cruzados de DNA entre fibras; la unión a proteínas nucleares y citoplasmáticas	Cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de vejiga, colangiocarcinoma, cáncer gastroesofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de células germinales	Náuseas y vómitos	Nefrotoxicidad,neuropatía sensorial periférica, ototoxicidad, y disfunción del nervio
Carboplatino	Igual que el cisplatino	Cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario	Náuseas y vómitos	Mielosupresión; neuropatía periférica en raras ocasiones, la toxicidad renal, disfunción hepática
Oxaliplatino	Igual que el cisplatino	Cáncer colorrectal, cáncer gastroesofágico, cáncer de páncreas	Náuseas y los vómitos, disestesias laringofaríngе,	Mielosupresión; neuropatía sensorial periférica, diarrea

CLL (chronic lymphocytic leukemia): leucemia linfocítica crónica; CML (chronic myelogenous leukemia): leucemia mielógena crónica.

mente solubles en lípidos y pueden atravesar de manera muy fácil la barrera hematoencefálica, lo que las hace eficaces en el tratamiento de tumores cerebrales. Aunque la mayoría de las alquilaciones por las nitrosoureas están en la posición N7 de la guanina en el DNA, la alquilación crítica responsable de la citotoxicidad parece estar en la posición O6 de la guanina, lo que conduce a enlaces cruzados G-C en el DNA. Después de la administración oral de lomustina, los niveles plasmáticos máximos de metabolitos aparecen dentro de 1-4 horas; las concentraciones del sistema nervioso central alcanzan 30-40% de la actividad presente en el plasma. La excreción urinaria parece ser la principal vía de eliminación del cuerpo. Una nitrosourea que contiene azúcar natural, la estreptozocina, es interesante porque tiene una toxicidad mínima en la médula ósea. Este agente tiene actividad en el tratamiento del carcinoma de células de islotes secretor de insulina del páncreas.

AGENTES ALQUILANTES NO CLÁSICOS

Varios otros compuestos tienen mecanismos de acción que implican la alquilación del DNA como su mecanismo de acción citotóxico. Estos agentes incluyen procarbazina, dacarbazina y bendamustina. Sus actividades clínicas y toxicidades se enumeran en el cuadro 54-2.

Procarbazina

La procarbazina es un derivado de metilhidrazina activo por vía oral, y en el entorno clínico, se usa en regímenes de combinación para el linfoma Hodgkin y no Hodgkin, así como para los tumores cerebrales. El mecanismo preciso de acción de la procarbazina es incierto; sin embargo, inhibe la biosíntesis de DNA, RNA y proteína; prolonga la interfase; y produce rupturas cromosómicas. El metabolismo oxidativo de este fármaco por enzimas microsomales genera azoprocarbazina y H_2O_2, que pueden ser responsables de la escisión del filamento de DNA. Se forman una variedad de otros metabolitos de fármacos que pueden ser citotóxicos. Un metabolito es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*) y pueden ocurrir eventos adversos cuando se administra procarbazina con otros inhibidores de la MAO y con agentes simpaticomiméticos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, depresores del sistema nervioso central, agentes antidiabéticos, alcohol y alimentos que contienen tiramina.

Existe un mayor riesgo de cánceres secundarios en forma de leucemia aguda, y se cree que su potencial carcinogénico es más alto que el de otros agentes alquilantes.

Dacarbazina

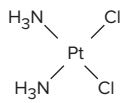
La dacarbazina es un compuesto sintético que funciona como un agente alquilante después de la activación metabólica en el hígado por *N*-desmetilación oxidativa al derivado de monometilo. Este metabolito se descompone espontáneamente en diazometano, que genera un ion de metilcarbono que se cree que es la especie citotóxica clave. La dacarbazina se administra por vía parenteral y se utiliza en el tratamiento del melanoma maligno, el linfoma de Hodgkin, los sarcomas de tejidos blandos y el neuroblastoma. La principal toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión, pero las náuseas y los vómitos pueden ser graves en algunos casos. Este agente es un potente vesicante, y se debe tener cuidado para evitar la extravasación durante la administración del medicamento.

Bendamustina

La bendamustina es un agente alquilante bifuncional que consiste en un anillo de benzimidazol purínico y un resto de mostaza nitrogenada. Al igual que con otros agentes alquilantes, forma enlaces cruzados con DNA que resulta en roturas monocatenarias y bicatenarias, que conducen a la inhibición de la síntesis y función del DNA. Esta molécula también inhibe los puntos de control mitóticos e induce una catástrofe mitótica, que conduce a la muerte celular. Es de destacar que la resistencia cruzada entre bendamustina y otros agentes alquilantes es sólo parcial, lo que proporciona un fundamento para su actividad clínica a pesar del desarrollo de resistencia a otros agentes alquilantes. Este agente está aprobado para su uso en la leucemia linfocítica crónica, con actividad también observada en el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin, el mieloma múltiple y el cáncer de mama. Las principales toxicidades que limitan la dosis incluyen mielosupresión, náuseas y vómitos leves. Las reacciones de infusión de hipersensibilidad, erupción cutánea y otras reacciones cutáneas ocurren en raras ocasiones.

ANÁLOGOS DE PLATINO

Actualmente se usan tres análogos de platino en la práctica clínica: cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. El cisplatino (cis-diamminedicloroplatino [II]) es un complejo de metal inorgánico que se descubrió inicialmente mediante la observación de que los complejos neutros de platino inhibían la división y el crecimiento filamentoso de *Escherichia coli*. Varios análogos de platino fueron sintetizados posteriormente. Aunque el mecanismo preciso de acción de los análogos de platino no está claro, ejercen sus efectos citotóxicos de la misma manera que los agentes alquilantes. Como tales, destruyen las células tumorales en todas las etapas del ciclo celular y unen el DNA a través de la formación de enlaces cruzados intracatenarios e intercalados, lo que conduce a la inhibición de la síntesis y la función del DNA. El sitio de unión primario es la posición N7 de la guanina, pero también puede producirse una interacción covalente con la posición N3 de la adenina y la posición O6 de la citosina. Además de dirigirse al DNA, se ha demostrado que los análogos de platino se unen a proteínas tanto citoplásmicas como nucleares, lo que también puede contribuir a sus efectos citotóxicos y antitumorales. Los complejos de platino parecen sinergizar con algunos otros medicamentos contra el cáncer, incluidos los agentes alquilantes, fluoropirimidinas y taxanos. Las principales toxicidades de los análogos de platino individuales se resumen en el cuadro 54-2.



Cisplatino

El cisplatino tiene actividad antitumoral importante en una amplia gama de tumores sólidos, que incluyen cáncer de pulmón no microcítico y de células pequeñas, cáncer esofágico y gástrico, colangiocarcinoma, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, en particular cáncer testicular, ovárico y de vejiga. Cuando se usa en regímenes combinados, la terapia basada en cisplatino ha conducido a la cura del cáncer testicular no seminomatoso. El cisplatino y los otros análogos de platino son eliminados por los riñones y se excretan en la orina. Como resultado, se requiere la modificación de la dosis en pacientes con disfunción renal.

El carboplatino es un análogo de platino de segunda generación cuyos mecanismos de acción citotóxica, mecanismos de resistencia y farmacología clínica son idénticos a los descritos para el cisplatino. Al igual que con el cisplatino, el carboplatino tiene una

actividad de amplio espectro contra una amplia gama de tumores sólidos. Sin embargo, a diferencia del cisplatino, muestra significativamente menos toxicidad renal y gastrointestinal. Su principal toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión. Por tanto, se ha usado ampliamente en los regímenes de trasplante para tratar neoplasias malignas hematológicas refractarias. Además, dado que no se requiere una hidratación intravenosa vigorosa para la terapia con carboplatino, se considera que el carboplatino es un agente más fácil de administrar a los pacientes y, como tal, ha reemplazado al cisplatino en varios regímenes de quimioterapia de combinación.

El oxaliplatino es un análogo de diaminociclohexano platino de tercera generación. Su mecanismo de acción y farmacología clínica son idénticos a los de cisplatino y carboplatino. Sin embargo, los tumores que son resistentes a cisplatino o carboplatino con base en defectos de reparación de apareamiento no son resistentes cruzados a oxaliplatino, y este hallazgo puede explicar la actividad clínica de este compuesto de platino en el cáncer colorrectal. El oxaliplatino fue aprobado inicialmente para su uso como tratamiento de segunda línea en combinación con fluoropirimidina 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, denominado régimen FOLFOX, para el cáncer colorrectal metastásico. Hay varias iteraciones del régimen FOLFOX, que ahora se han convertido en las combinaciones más utilizadas en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal avanzado. Este régimen también juega un papel importante en la terapia adyuvante del cáncer de colon en estadio III y el cáncer de colon en estadio II de alto riesgo. La actividad clínica también se ha observado en otros cánceres gastrointestinales, como el cáncer de páncreas, gastroesofágico y hepatocelular. La neurotoxicidad es la principal toxicidad limitante de la dosis y se manifiesta por una neuropatía sensorial periférica. Hay dos formas de neurotoxicidad, una forma aguda que a menudo se desencadena y empeora por la exposición al frío, y una forma crónica que depende de la dosis. Aunque la forma crónica de la toxicidad de oxaliplatino depende de la dosis acumulada del fármaco administrado, tiende a ser más fácilmente reversible que la observada con la neurotoxicidad inducida por cisplatino.

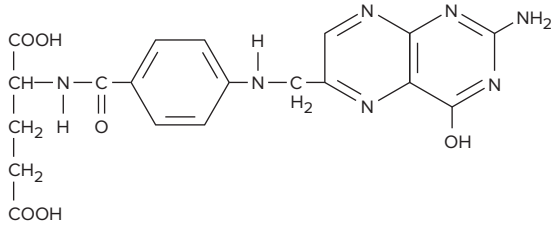
ANTIMETABOLITOS

Los antimetabolitos representan una clase importante de agentes que han sido racionalmente diseñados y sintetizados basado en el conocimiento de los procesos celulares críticos implicados en la biosíntesis del DNA. Los antimetabolitos individuales y su respectivo espectro clínico y toxicidades se presentan en el cuadro 54-3 y se analizan a continuación.

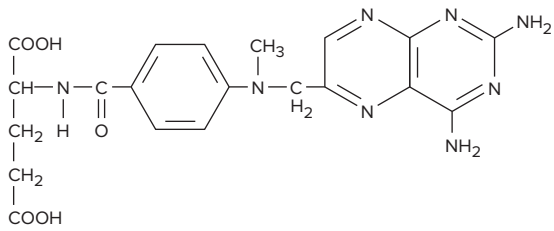
ANTIFOLATOS

Metotrexato

El Metotrexato (MTX, *Methotrexate*) es un análogo de ácido fólico que se une con alta afinidad al sitio catalítico activo de la dihidrofolato reductasa (DHFR, *dihydrofolate reductase*). Esto da como resultado la inhibición de la síntesis de tetrahidrofolato (THF, *tetrahydrofolate*), el transportador clave de un solo carbono para procesos enzimáticos implicados en la síntesis *de novo* del timidilato, nucleótidos de purina y los aminoácidos serina y metionina. La inhibición de estos procesos metabólicos interfiere con la formación de DNA, RNA y proteínas celulares clave (véase la figura 33-3). La formación intracelular de metabolitos de poliglutamato, con la adición de hasta 5-7 residuos de glutamato, es críticamente importante para la acción terapéutica de MTX, y este proceso es catalizado por la enzima folilpoliglutamato sintasa (FPGS, *folylpolyglutamate synthase*). Los poliglutamatos de MTX se retienen selectivamente dentro de las células cancerosas y muestran un aumento de los efectos inhibidores sobre las enzimas implicadas en la biosíntesis de nucleótidos de purina y timidilato *de novo*, lo que los convierte en determinantes importantes de la acción citotóxica del MTX.



Ácido fólico



Metotrexato

Se han identificado varios mecanismos de resistencia al MTX, que incluyen 1) disminución del transporte del fármaco a través del transportador reducido de folato o proteína del receptor de folato, 2) disminución de la formación de poliglutamatos MTX citotóxicos, 3) niveles aumentados de la enzima objetivo DHFR a través de la amplificación del gen y otros mecanismos genéticos y 4) proteína DHFR alterada con afinidad reducida por MTX. Estudios recientes han sugerido que una menor acumulación de fármaco a través de la activación de la glucoproteína P170 transportadora de resistencia a múltiples fármacos también puede dar como resultado la resistencia a los fármacos.

El MTX se administra por vía intravenosa, intratecal u oral. Sin embargo, la biodisponibilidad oral es saturable y errática en dosis superiores a 25 mg/m^2. La excreción renal es la vía principal de eliminación y está mediada por la filtración glomerular y la secreción tubular. Como resultado, se requiere la modificación de la dosis en el contexto de la disfunción renal. También se debe tener cuidado cuando se usa MTX en presencia de medicamentos como aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, penicilina y cefalosporinas, ya que estos agentes inhiben la excreción renal de MTX. Los efectos biológicos de MTX pueden revertirse mediante la administración de leucovorina de folato reducido (5-formiltetrahidrofolato) o mediante L-leucovorina, que es el enantiómero activo. El rescate con leucovorina se usa junto con la terapia con dosis altas de MTX para rescatar a las células normales de una toxicidad indebida, y también se ha usado en casos de sobredosis accidental de drogas. Los principales efectos adversos se enumeran en el cuadro 54-3.

Pemetrexed

Pemetrexed es un análogo antifolato de pirrolopirimidina con actividad en la fase S del ciclo celular. Como en el caso de MTX, es transportado a la célula a través del transportador de folato reduci-

CUADRO 54-3 Antimetabolitos: actividad clínica y toxicidades

Fármaco	Mecanismo de acción	Aplicaciones clínicas	Toxicidad
Capecitabina	Inhibe TS; la incorporación de FUTP en RNA que da como resultado una alteración en el procesamiento del RNA; la incorporación de FdUTP en el DNA que resulta en la inhibición de la síntesis y función del DNA	Cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gastroesofágico, cáncer hepatocelular, cáncer de páncreas	Diarrea, síndrome mano-pie, mielosupresión, náuseas y vómitos
5-Fluorouracilo	Inhibe la TS; la incorporación de FUTP en RNA que da como resultado una alteración en el procesamiento del RNA; la incorporación de FdUTP en el DNA que da como resultado la inhibición de la síntesis y función del DNA	Cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer de mama, cáncer gastroesofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular	Náuseas, mucositis, diarrea, depresión de la médula ósea, neurotoxicidad
Metotrexato	Inhibe la DHFR; inhibe TS; inhibe la síntesis *de novo* de nucleótidos de purina	Cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, sarcoma osteogénico, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, cáncer de vejiga, coriocarcinoma	Mucositis, diarrea, mielosupresión con neutropenia y trombocitopenia
Pemetrexed	Inhibe la síntesis de TS, DHFR y purina de nucleótidos	Mesotelioma, cáncer de pulmón de células no pequeñas	Mielosupresión, erupción cutánea, mucositis, diarrea, fatiga, síndrome de manos y pies
Citarabina	Inhibe el alargamiento de la cadena de DNA, la síntesis y reparación del DNA; inhibe la ribonucleótido reductasa con formación reducida de dNTP; la incorporación de del citarabina trifosfato en el DNA	AML, ALL, CML en crisis blástica	Náuseas y vómitos, mielosupresión con neutropenia y trombocitopenia, ataxia cerebelosa
Gemcitabina	Inhibe la síntesis y reparación del DNA; inhibe la ribonucleótido reductasa con formación reducida de dNTP; la incorporación de gemcitabina trifosfato en el DNA que resulta en la inhibición de la síntesis y función del DNA	Cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, linfoma no Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos	Náuseas, vómitos, diarrea, mielosupresión
Fludarabina	Inhibe la síntesis y reparación de DNA; inhibe la ribonucleótido reductasa; la incorporación de trifosfato de fludarabina en el DNA; la inducción de apoptosis	Linfoma no Hodgkin, CLL	Mielosupresión, inmunosupresión, náuseas y vómitos, fiebre, mialgias, artralgias
Cladribina	Inhibe la síntesis y reparación del DNA; inhibe la ribonucleótido reductasa; la incorporación de cladribina trifosfato en el DNA; la inducción de apoptosis	Leucemia de células pilosas, CLL, linfoma no Hodgkin	Mielosupresión, náuseas y vómitos e inmunosupresión
6-Mercaptopurina (6-MP)	Inhibe la síntesis *de novo* de nucleótidos de purina; la incorporación de trifosfato en RNA; la incorporación de trifosfato en el DNA	AML	Mielosupresión, inmunosupresión y hepatotoxicidad
6-tioguanina	Igual que6-MP	ALL, AML	Igual que 6-MP

ALL (*acute lymphoblastic leukemia*): leucemia linfoblástica aguda; AML (*acute myelogenous leukemia*): leucemia mielógena aguda; CLL (*chronic lymphocytic leukemia*): leucemia linfocítica crónica; CML (*chronic myelogenous leukemia*): leucemia mielógena crónica; DHFR (*dihydrofolate reductase*): dihidrofolato reductasa; dNTP (*deoxyribonucleotide triphosphate*): desoxirribonucleótido trifosfato; FdUTP (*fluorodeoxyuridine-5'-triphosphate*): 5-fluorodesoxiuridin-5'-trifosfato; FUTP (*fluorouridine-5'-triphosphate*): 5-fluorouridina-5'-trifosfato; TS (*thymidylate synthase*): timidilato sintasa.

do y requiere activación por FPGS para producir formas de poliglutamato superiores. Si bien este agente se dirige a la DHFR y las enzimas implicadas en la biosíntesis *de novo* de nucleótidos purina, su principal mecanismo de acción es la inhibición de la timidilato sintasa (TS, *thymidylate synthase*). Actualmente, el pemetrexed está aprobado para su uso en combinación con cisplatino en el tratamiento del mesotelioma, como un agente único en el tratamiento de segunda línea de NSCLC, en combinación con cisplatino para el tratamiento de primera línea de NSCLC, y más recientemente, como terapia de mantenimiento en pacientes con NSCLC cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino. Al igual que con el MTX, el pemetrexed se excreta principalmente en la orina y se requiere una modificación de la dosis en pacientes con disfunción renal. Los principales efec-

tos adversos incluyen mielosupresión, erupción cutánea, mucositis, diarrea, fatiga y síndrome mano-pie. Es de destacar que se ha demostrado que la suplementación de vitaminas con ácido fólico y vitamina B_{12} reduce significativamente las toxicidades asociadas con pemetrexed, sin interferir con la eficacia clínica. El síndrome mano-pie se manifiesta por eritema doloroso e hinchazón de las manos y los pies, y el tratamiento con esteroides dexametasona es eficaz para reducir la incidencia y la gravedad de esta toxicidad cutánea.

Pralatrexato

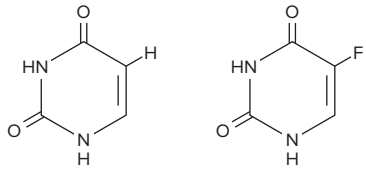
El pralatrexato es un análogo antifolato de 10-deaza-aminopterina, y como en el caso del MTX, se transporta a la célula a través del portador de folato reducido (RFC, *reduced folate carrier*) y requiere activación por FPGS para producir formas de poliglutamato superiores. Esta molécula se diseñó originalmente para ser un sustrato más potente para la proteína transportadora RFC-1 y para servir como un sustrato mejorado para FPGS. Este agente inhibe la DHFR, inhibe las enzimas implicadas en la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de purina y también inhibe la TS. Actualmente, el pralatrexato está aprobado para su uso en el tratamiento del linfoma de células T periférico recidivante o refractario. En consonancia con otros análogos de antifolato, el pralatrexato se excreta principalmente en la orina y se requiere una modificación de la dosis en la disfunción renal. Los principales efectos adversos incluyen mielosupresión, erupción cutánea, mucositis, diarrea y fatiga. Al igual que con el pemetrexed, la administración de suplementos vitamínicos con ácido fólico y vitamina B_{12} parece reducir la toxicidad asociada con el pralatrexato, sin interferir con la eficacia clínica.

FLUOROPIRIMIDINAS

5-fluorouracilo

El 5-fluorouracilo (5-FU) es inactivo en su forma original y requiere activación a través de una serie compleja de reacciones enzimáticas a los metabolitos de ribosilo y deoxiribosil nucleótido. Uno de estos metabolitos, 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (FdUMP, *5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-monophosphate*), forma un complejo ternario unido covalentemente con la enzima TS y el folato reducido 5,10-metilentetrahidrofolato, una reacción crítica para la síntesis *de novo* de timidilato. La formación de este complejo ternario produce la inhibición de la síntesis de DNA a través de la "muerte sin timina". El 5-FU se convierte en 5-fluorouridina-5′trifosfato (FUTP, *5-fluorouridine-5′triphosphate*), que luego se incorpora al RNA, donde interfiere con el procesamiento del RNA y la traducción del RNAm. El 5-FU también se convierte en 5-fluorodesoxiuridina-5′-trifosfato (FdUTP,*5-fluorodeoxyuridine-5′-triphosphate*), que posteriormente se incorpora en el DNA celular, lo que resulta en la inhibición de la síntesis y la función del DNA. Por tanto, se piensa que la citotoxicidad del 5-FU está mediada por los efectos combinados de los eventos mediados por el DNA y el RNA.

El 5-FU se administra por vía intravenosa, y la actividad clínica de este fármaco es altamente dependiente del cronograma. Debido a su semivida extremadamente corta, de casi 10 a 15 minutos, los programas de administración de la infusión por lo general se han visto favorecidos con respecto a los horarios del bolo. Hasta 80-85% de una dosis administrada de 5-FU es catabolizada por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD, *dihydropyrimidine dehydrogenase*). Existe un síndrome farmacogenético autosómico recesivo que involucra una deficiencia parcial o completa de la enzima DPD que se observa hasta en 5% de los pacientes con cáncer. En este contexto particular, se observa una toxicidad severa y excesiva con la tríada clásica de mielosupresión, toxicidad GI en forma de diarrea y/o mucositis y neurotoxicidad.



Uracilo 5-FU

El 5-FU sigue siendo el agente más utilizado en el tratamiento del cáncer colorrectal, tanto como terapia adyuvante como para la enfermedad avanzada. También tiene actividad contra una amplia gama de tumores sólidos, incluidos cánceres de mama, estómago, páncreas, esófago, hígado, cabeza y cuello y ano. Las principales toxicidades incluyen mielosupresión, toxicidad gastrointestinal en forma de mucositis y diarrea, toxicidad cutánea manifestada por el síndrome mano-pie y neurotoxicidad.

Capecitabina

La capecitabina es un profármaco de carbamato de fluoropirimidina con 70-80% de biodisponibilidad oral. Al igual que con el 5-FU, la capecitabina es inactiva en su forma original y experimenta un metabolismo extenso en el hígado por la enzima carboxilesterasa a un intermediario, 5′-desoxi-5-fluorocitidina. Este metabolito se convierte luego en 5′-desoxi-5-fluorouridina por la enzima citidina deaminasa. Estos dos pasos iniciales ocurren principalmente en el hígado. El metabolito 5′-desoxi-5-fluorouridina finalmente se hidroliza por timidina fosforilasa a 5-FU directamente en el tumor. La expresión de timidina fosforilasa ha demostrado ser significativamente más alta en una amplia gama de tumores sólidos que en el tejido normal correspondiente, particularmente en cáncer de mama y cáncer colorrectal (CRC).

La capecitabina se usa en el tratamiento del cáncer de mama metastásico como agente único o en combinación con otros agentes anticancerosos, incluidos docetaxel, paclitaxel, lapatinib, ixabepilona y trastuzumab. También está aprobado para su uso en la terapia adyuvante de cáncer de colon en estadio III y alto en estadio II, y se usa en el tratamiento de CCR metastásico como monoterapia o en combinación con otros agentes citotóxicos activos, como irinotecán y oxaliplatino. El régimen de capecitabina/oxaliplatino (XELOX) ahora se usa ampliamente para el tratamiento de primera línea de CRC metastásico, así como en el entorno adyuvante para pacientes con cáncer de colon en estadio III y alto en estadio II. Las principales toxicidades de capecitabina incluyen diarrea y el síndrome mano pie. Mientras que con capecitabina también se observa mielosupresión, náuseas y vómitos, mucositis y alopecia, su incidencia es significativamente menor que la observada con 5-FU intravenoso.

TAS-102

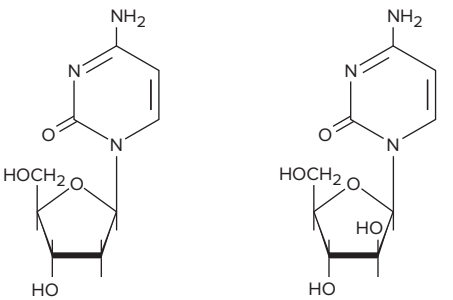
El TAS-102 es un análogo de fluoropirimidina oral aprobado en 2015 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento del CRC metastásico refractario progresivo. Al igual que con 5-FU, el TAS-102 está inactivo en su forma original. Está formado por trifluridina, un análogo de nucleósido de pirimidina fluorada, y tipiracil, un inhibidor de la timidina fosforilasa (TP, *thymidine*

phosphorylase), en una proporción de 1/0.5. La trifluridina se metaboliza a la forma de monofosfato, que inhibe TS, aunque un inhibidor de TS mucho más débil que FdUMP, y también a la forma de trifosfato, que se incorpora directamente en el DNA, lo que conduce a la inhibición de la síntesis y función del DNA. El papel de tipiracil es inhibir TP, una enzima clave que degrada trifluridina a formas inactivas. Por tanto, el tipiracil permite niveles más altos de trifluridina, que luego se puede activar a las formas de metabolitos activos. Las ventajas de TAS-102 son que retiene la actividad clínica en tumores resistentes a 5-FU y muestra una actividad clínica similar en el contexto del cáncer colorrectal *RAS* de tipo salvaje y mutante. La principal toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión, con neutropenia más comúnmente observada que la anemia y la trombocitopenia. Los otros efectos adversos comúnmente observados con esta fluoropirimidina oral son la toxicidad GI con diarrea y náuseas/vómitos, fatiga y anorexia.

ANÁLOGOS DE DEOXICTITIDINA

Citarabina

La citarabina (ara-C, *Cytarabine*) es un antimetabolito específico de la fase S que se convierte por la desoxicitidina cinasa en el 5′-mononucleótido (ara-CMP, *5′-mononucleotide*). Ara-CMP se metaboliza adicionalmente a los metabolitos difosfato y trifosfato, y se piensa que el trifosfato ara-CTP es el principal metabolito citotóxico. Ara-CTP inhibe competitivamente la DNA polimerasa-α y la DNA polimerasa-β, lo que resulta en el bloqueo de la síntesis de DNA y la reparación del DNA, respectivamente. Este metabolito también se incorpora en el RNA y el DNA. La incorporación en el DNA conduce a la interferencia con el alargamiento de la cadena y la ligadura defectuosa de fragmentos de DNA recién sintetizado. La retención celular de ara-CTP parece correlacionarse con su letalidad para las células malignas.

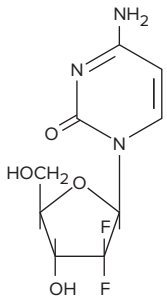


Deoxiribosida citosina — Arabinósido citosina (citarabina)

Después de la administración intravenosa, el medicamento se elimina rápidamente y la mayor parte de la dosis administrada se desamina en formas inactivas. El equilibrio estoiquiométrico entre el nivel de activación y el catabolismo de la citarabina es importante para determinar su posible citotoxicidad. La actividad clínica de la citarabina es altamente dependiente del cronograma y, debido a su rápida degradación, por lo general se administra por infusión continua durante un periodo de 5 a 7 días. Su actividad se limita exclusivamente a neoplasias malignas hematológicas, que incluyen leucemia mielógena aguda y linfoma no Hodgkin. Este agente no tiene absolutamente actividad en tumores sólidos. Los principales efectos adversos asociados con la terapia con citarabina incluyen mielosupresión, mucositis, náuseas y vómitos, y neurotoxicidad cuando se administra una terapia de dosis alta.

Gemcitabina

La gemcitabina es un análogo desoxicitidina sustituido con flúor que es fosforilatado inicialmente por la enzima desoxicitidina cinasa a la forma de monofosfato y luego por otras nucleósido cinasas a las formas de nucleótido difosfato y trifosfato. Se considera que el efecto antitumoral es el resultado de varios mecanismos: inhibición de ribonucleótido reductasa por gemcitabina difosfato, que reduce el nivel de desoxirribonucleósido trifosfato requerido para la síntesis de DNA; inhibición por gemcitabina trifosfato de DNA polimerasa-α y DNA polimerasa-β, lo que resulta en el bloqueo de la síntesis de DNA y la reparación del DNA; y la incorporación de gemcitabina trifosfato en el DNA, lo que conduce a la inhibición de la síntesis y la función del DNA.



Gemcitabina

A diferencia de la citarabina, que no tiene actividad en tumores sólidos, la gemcitabina tiene actividad de amplio espectro contra tumores sólidos y tumores malignos hematológicos. De hecho, este análogo de nucleósido fue aprobado inicialmente para uso en cáncer de páncreas avanzado y ahora se usa ampliamente para tratar una amplia gama de tumores malignos, incluidos NSCLC, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, sarcoma de tejidos blandos y linfoma no Hodgkin. La mielosupresión en forma de neutropenia es la principal toxicidad que limita la dosis. Las náuseas y los vómitos ocurren en 70% de los pacientes y también se ha observado un síndrome parecido a la gripe. En casos raros, se han reportado síndromes de microangiopatía renal, que incluyen el síndrome urémico hemolítico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) y la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*).

ANTAGONISTAS DE PURINA

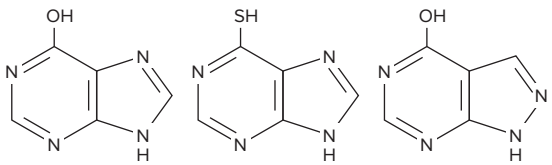
6-Tiopurinas

6-Mercaptopurina (6-MP) fue el primero de los análogos de tiopurina que se encontró que tienen eficacia clínica en la terapia del cáncer. Este agente se usa principalmente en el tratamiento de la leucemia aguda infantil, y un análogo estrechamente relacionado, la azatioprina, se usa como un agente inmunosupresor (véase capítulo 55). Al igual que con otras tiopurinas, 6-MP es inactiva en su forma original y debe ser metabolizada por la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT, *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*) para formar el monofosfato de ácido nucleotídico 6-tioinosínico, que a su vez inhibe varias enzimas de la síntesis *de novo* de nucleótidos purina (figura 54-6). La forma de monofosfato finalmente se metaboliza a la forma de trifosfato, que luego se puede incorporar tanto en el RNA como en el DNA. Los niveles significativos de ácido tioguanílico y La 6-metilmercaptopurina ribotida (MMPR*6-methylmercaptopurine ribotide*) también

se forma a partir de 6-MP. Estos metabolitos pueden contribuir a su acción citotóxica.

La 6-tioguanina (6-TG) también inhibe varias enzimas en la ruta biosintética *de novo* del nucleótido de la purina. Se producen diversas lesiones metabólicas, incluida la inhibición de la interconversión de nucleótidos de purina; disminución en los niveles intracelulares de nucleótidos de guanina, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de glucoproteínas; interferencia con la formación de DNA y RNA; e incorporación de nucleótidos de tiopurina en DNA y RNA. La 6-TG tiene una acción sinérgica cuando se usa junto con citarabina en el tratamiento de la leucemia aguda en adultos.

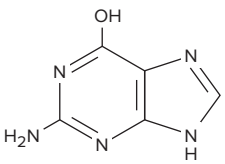
La 6-MP se convierte en un metabolito inactivo (ácido 6-tiorico) mediante una reacción de oxidación catalizada por xantina oxidasa, mientras que el 6-TG se desamina. Esta es una diferencia importante porque el alopurinol análogo de purina, un potente inhibidor de la xantina oxidasa, se usa con frecuencia como una medida de cuidado de apoyo en el tratamiento de leucemias agudas para prevenir el desarrollo de hiperuricemia que a menudo ocurre con la lisis de células tumorales. Debido a que el alopurinol inhibe la xantina oxidasa, el tratamiento simultáneo con alopurinol y 6-MP daría como resultado niveles aumentados de 6-MP, lo que llevaría a una toxicidad excesiva. En este contexto, la dosis de mercaptopurina debe reducirse en un 50-75%. Por el contrario, tal interacción no ocurre con 6-TG, que puede usarse en dosis completas con alopurinol.



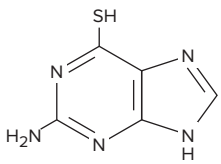
Hipoxantina

6-mercaptopurina

Allopurinol



Guanina



6-tioguanina

Las tiopurinas también son metabolizadas por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), en la que un grupo metilo se une al anillo de tiopurina. Los pacientes que tienen un síndrome farmacogenético que implica una deficiencia parcial o completa de esta enzima tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidades graves en forma de mielosupresión y toxicidad gastrointestinal con mucositis y diarrea.

Fludarabina

El fosfato de fludarabina se desfosforila rápidamente a 2-fluoroarabinofuranosiladenosina y luego se fosforila intracelularmente por la desoxicitidina cinasa al monofosfato, que finalmente se convierte en el trifosfato. El trifosfato de fludarabina interfiere con los procesos de síntesis de DNA y reparación del DNA a través de la inhibición de DNA polimerasa-α y DNA polimerasa-β. La forma del trifosfato también se puede incorporar directamente en el DNA, lo que resulta en la inhibición de la síntesis y la función del DNA. El metabolito difosfato de la fludarabina inhibe la ribonucleótido reductasa, lo que conduce a la inhibición de los desoxirribonucleótidos trifosfatos esenciales. Finalmente, la fludarabina induce apoptosis en células susceptibles a través de mecanismos aún no determinados. Este análogo de nucleótido de purina se usa principalmente en el tratamiento del linfoma de bajo grado no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica (CLL). Se administra por vía parenteral y hasta 25-30% de los medicamentos originales se excreta en la orina. La principal toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión. Este agente es un potente inmunosupresor con efectos inhibidores sobre las células T CD4 y CD8. Los pacientes tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluidos hongos, herpes y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP, *Pneumocystis jiroveci pneumonia*). Los pacientes deben recibir profilaxis de PCP con trimetoprim-sulfametoxazol (doble concentración) al menos tres veces a la semana, y esto debe continuar durante un año después de suspender el tratamiento con **fludarabina.**

Cladribina

La cladribina (2-chlorodeoxyadenosine) es un análogo de nucleósido de purina con alta especificidad para células linfoides. Inactivo en su forma original, inicialmente se fosforila mediante desoxicitidina cinasa en forma de monofosfato y eventualmente se metaboliza en forma de trifosfato, que luego puede incorporarse al DNA. El metabolito de trifosfato también puede interferir con la síntesis de DNA y la reparación del DNA al inhibir la DNA polimerasa-α y la DNA polimerasa-β, respectivamente. La cladribina está indicada para el tratamiento de la leucemia de células pilosas, con actividad en otras neoplasias linfoides de bajo grado, como la CLL y el linfoma de bajo grado no Hodgkin. Normalmente se administra como una única infusión continua de 7 días; bajo estas condiciones, tiene un perfil de seguridad muy manejable con la toxicidad principal que consiste en mielosupresión transitoria. Al igual que con otros análogos de nucleósidos de purina, tiene efectos inmunosupresores, y se observa una disminución en las células T CD4 y CD8, que dura más de un año, en los pacientes.

FÁRMACOS DE QUIMIOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE PRODUCTO NATURAL

VINCA ALCALOIDES

Los alcaloides de la vinca inhiben el proceso de polimerización de la tubulina, lo que interrumpe el ensamblaje de los microtúbulos, en especial los que participan en el aparato del huso mitótico. Este efecto inhibidor da como resultado la detención mitótica en metafase, deteniendo la división celular, que luego conduce a la muerte celular. Por tanto, los alcaloides de la vinca trabajan en la fase M del ciclo celular. Los microtúbulos también juegan un papel importante en el mantenimiento de la forma celular y la motilidad celular, y facilitan el transporte intracelular de proteínas celulares. Como tal, la inhibición de la formación de microtúbulos tiene importantes consecuencias que pueden conducir a la muerte celular.

Vinblastina

La vinblastina es un alcaloide derivado de la planta vincapervinca *Vinca rosea*. La vinblastina y otros alcaloides de la vinca son metabolizados por el sistema hepático P450 y la mayoría del fármaco se excreta en las heces a través del sistema hepatobiliar. Como tal, se

CUADRO 54-4 Medicamentos de quimioterapia contra el cáncer de productos naturales: Actividad clínica y toxicidades

Fármaco	Mecanismo de acción	Aplicaciones clínicas	Toxicidad aguda	Toxicidad tardía
Bleomicina	Oxígeno radicales libres se unen al DNA causando roturas de DNA de una o dos cadenas	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer de células germinales, cáncer de cabeza y cuello	Reacciones alérgicas, fiebre, hipotensión	Toxicidad cutánea fibrosis pulmonar, mucositis, alopecia
Daunorrubicina	Los radicales libres de oxígeno se unen al DNA y provocan roturas de DNA de una o dos cadenas; inhibe la topoisomerasa II; se intercala en el DNA	AML, ALL	Náuseas y vómitos, fiebre, orina roja (no hematuria)	Cardiotoxicidad (véase texto), alopecia, mielosupresión
Docetaxel	Inhibe la mitosis	Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de vejiga	Hipersensibilidad	Neurotoxicidad, retención de líquidos, mielosupresión con neutropenia
Doxorrubicina	Los radicales libres de oxígeno se unen al DNA causando roturas de DNA de cadena simple y doble; inhibe la topoisomerasa II; se intercala en el DNA	Cáncer de mama, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico y de células pequeñas, cáncer de tiroides, tumor de Wilms, neuroblastoma	Náuseas, orina roja (no hematuria)	Cardiotoxicidad (véase texto), alopecia, mielosupresión, estomatitis
Etopósido	Inhibe la topoisomerasa II	Cáncer de pulmón no microcítico y de células pequeñas; linfoma no Hodgkin, cáncer gástrico	Náuseas, vómitos, hipotensión	Alopecia, mielosupresión
Idarubicina	Los radicales libres de oxígeno se unen al DNA y provocan roturas del DNA de cadena simple y doble; inhibe la topoisomerasa II; se intercala en el DNA	AML, ALL, CML en crisis blástica	Náuseas y vómitos	Mielosupresión, mucositis, cardiotoxicidad
Irinotecán	Inhibe la topoisomerasa I	Cáncer colorrectal, cáncer gastroesofágico, cáncer de pulmón de células no pequeñas y células pequeñas	Diarrea, náuseas, vómitos	Diarrea, mielosupresión, náuseas y vómitos
Mitomicina	Actúa como un agente alquilante y forma enlaces cruzados con el DNA; formación de radicales libres de oxígeno, que se dirigen al DNA	Cáncer superficial de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello (en combinación con radioterapia)	Náuseas y vómitos	Mielosupresión, mucositis, anorexia y fatiga, síndrome hemolítico-urémico
Paclitaxel	Inhibe la mitosis	Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de esófago, próstata, vejiga, cáncer de cabeza y cuello	Náuseas, vómitos, hipotensión, arritmias, hipersensibilidad	Mielosupresión, neuropatía sensorial periférica
Topotecán	Inhibe la topoisomerasa I	Cáncer de pulmón microcítico, cáncer de ovario	Náuseas y vómitos	Mielosupresión
Vinblastina	Inhibe la mitosis	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer de células germinales, cáncer de mama, sarcoma de Kaposi	Náuseas y vómitos	Mielosupresión, mucositis, alopecia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) , eventos vasculares
Vincristina	Inhibe la mitosis	ALL, Linfoma de Hodgkin no Hodgkin, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms	Ninguna	Neurotoxicidad con neuropatía periférica, íleo paralítico, mielosupresión, alopecia, SIADH
Vinorelbina	Inhibe la mitosis	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de ovario	Náuseas y vómitos	Mielosupresión, estreñimiento, SIADH

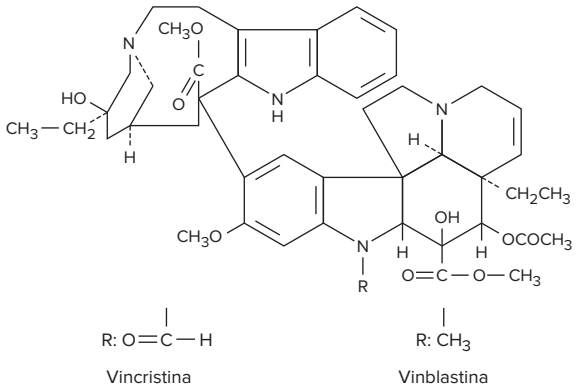
ALL: leucemia linfoblástica aguda; AML: leucemia mielógena aguda; CML: leucemia mielógena crónica.

requiere la modificación de la dosis en el contexto de la disfunción hepática.

Los principales efectos adversos se describen en el cuadro 54-4 e incluyen náuseas y vómitos, supresión de la médula ósea y alopecia. Este agente también es un potente vesicante, y se debe tener cuidado en su administración. Tiene actividad clínica en el tratamiento de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer de mama y cáncer de células germinales.

Vincristina

La vincristina es otro derivado alcaloide de *Vinca rosea* y está estrechamente relacionada en estructura con la vinblastina. Su mecanismo de acción, mecanismo de resistencia y farmacología clínica son idénticos a los de vinblastina. A pesar de estas similitudes con la vinblastina, la vincristina tiene un espectro sorprendentemente diferente de actividad clínica y perfil de seguridad, que resulta, en gran parte, de su mayor afinidad por los microtúbulos axonales.



La vincristina se ha combinado eficazmente con la prednisona para la inducción de la remisión en la leucemia linfoblástica aguda en niños. También está activo en diversas enfermedades malignas hematológicas como los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, y el mieloma múltiple, y en varios tumores pediátricos que incluyen rabdomiosarcoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing y tumor de Wilms.

La principal toxicidad limitante de dosis es la neurotoxicidad, generalmente expresada como una neuropatía sensorial periférica, aunque se han observado disfunción del sistema nervioso autónomo con hipotensión ortostática, retención urinaria e íleo paralítico o estreñimiento, parálisis De nervios craneales, ataxia, convulsiones y coma. Si bien se produce mielosupresión, por lo general es más leve y mucho menos importante que con vinblastina. El otro efecto adverso que puede desarrollarse es el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*).

Vinorelbina

La vinorelbina es un derivado semisintético de la vinblastina cuyo mecanismo de acción es idéntico al de la vinblastina y la vincristina, es decir, la inhibición de la mitosis de las células en la fase M mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina. Este agente tiene actividad en NSCLC, cáncer de mama y cáncer de ovario. La mielosupresión con neutropenia es la toxicidad limitante de la dosis, pero otros efectos adversos incluyen náuseas y vómitos, elevaciones transitorias de las pruebas de función hepática, neurotoxicidad y SIADH.

TAXANES Y OTROS FÁRMACOS ANTIMICROTÚBULOS

El **paclitaxel** es un éster alcaloide derivado del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) y el tejo europeo (*Taxus baccata*). La droga funciona como un veneno del huso mitótico a través de una unión de alta afinidad a los microtúbulos con mejora de la polimerización de tubulina. Esta promoción del ensamblaje de microtúbulos por paclitaxel produce la inhibición de la mitosis y la división celular. Como tal, el paclitaxel y los otros taxanos funcionan en la fase M del ciclo celular. El paclitaxel tiene una actividad significativa en una amplia gama de tumores sólidos, incluidos cánceres de ovario, cáncer avanzado de mama, NSCLC y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de cabeza y cuello, esófago, próstata y vejiga, así como el sarcoma de Kaposi relacionado con el sida. Se metaboliza extensamente por el sistema hepático P450 y casi 80% del fármaco se excreta en las heces a través de la ruta hepatobiliar. Se requiere reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática. Las principales toxicidades que limitan la dosis se enumeran en el cuadro 54-4. Se pueden observar reacciones de hipersensibilidad en hasta 5% de los pacientes, pero la incidencia se reduce de manera significativa mediante la premedicación con dexametasona, difenhidramina y un bloqueador H_2.

Una **formulación de nanopartículas de paclitaxel unido a la albúmina** (**Abraxane**) está aprobada para varios tumores sólidos, incluidos el cáncer de mama, el cáncer de páncreas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas. A diferencia del paclitaxel, esta formulación de nanopartículas no está asociada con reacciones de hipersensibilidad, y no se requiere premedicación para evitar tales reacciones. Además, este agente ha reducido significativamente los efectos mielosupresores en comparación con el paclitaxel, y la neurotoxicidad que resulta parece ser más fácilmente reversible de lo que se observa típicamente con paclitaxel.

El **docetaxel** es un taxano semisintético derivado del tejo europeo. Su mecanismo de acción, metabolismo y eliminación son idénticos a los del paclitaxel. Está aprobado para su uso como terapia de segunda línea en cáncer de mama avanzado y NSCLC, y también tiene una actividad importante en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de ovario refractario al platino avanzado y cáncer de vejiga. Sus principales toxicidades se enumeran en el cuadro 54-4.

El **cabazitaxel** es un taxano semisintético y su mecanismo de acción, metabolismo y eliminación son idénticos a los de los otros taxanos. Sin embargo, a diferencia de otros taxanos, el cabazitaxel es un sustrato deficiente para la bomba de eflujo de glucoproteína P con resistencia a múltiples fármacos y, por tanto, puede ser útil para tratar tumores resistentes a múltiples fármacos. Está aprobado para su uso en combinación con prednisona en el tratamiento de segunda línea del cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas previamente tratado con un régimen que contiene docetaxel. Sus principales efectos tóxicos incluyen mielosupresión, neurotoxicidad y reacciones alérgicas.

La **ixabepilona** es un análogo de epotilona B semisintético, no un taxano, que funciona como un inhibidor de microtúbulos y se une de manera directa a las subunidades de β-tubulina en los microtúbulos, lo que conduce a la inhibición de la dinámica normal de los microtúbulos. Como tal, está activo en la fase M del ciclo celular. En la actualidad, este agente está aprobado para el cáncer de mama metastásico en combinación con la fluoropirimidina oral capecitabina o como monoterapia. Es de destacar que este agente continúa teniendo actividad en tumores resistentes a fármacos que

sobreexpresan mutaciones de P-glucoproteína o tubulina. Los principales efectos adversos incluyen mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad y neurotoxicidad en forma de neuropatía sensorial periférica.

La **eribulina** es un análogo sintético de la halichondrina B e inhibe la función de los microtúbulos, lo que lleva a un bloqueo en la fase G_2-M del ciclo celular. Este agente parece ser menos sensible a la bomba de eflujo de glucoproteína P mediada por resistencia a múltiples fármacos, y una de las ventajas de este agente es que tiene actividad en tumores resistentes a los medicamentos que sobreexpresan la P-glucoproteína. En la actualidad está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

EPIPODOFILOTOXINAS

El **etopósido** es un derivado semisintético de la podofilotoxina, que se extrae de la raíz de la mayapla (*Podophyllum peltatum*). Las formulaciones intravenosas y orales de etopósido están aprobadas para uso clínico en Estados Unidos. La biodisponibilidad oral es alrededor de 50%, requiriendo una dosificación oral que sea el doble que la dosis intravenosa. Hasta 30-50% de una dosis administrada de fármaco se excreta en la orina, y se requiere una reducción de la dosis en pacientes con disfunción renal. El etopósido forma un complejo con la topoisomerasa II, la enzima responsable de cortar y religar el DNA bicatenario y el DNA, lo que conduce a la inhibición de la actividad funcional de la topoisomerasa II con la inhibición de la síntesis y la función del DNA. El etopósido tiene actividad clínica en cáncer de células germinales, células pequeñas y NSCLC, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y cáncer gástrico. Las principales toxicidades se enumeran en el cuadro 54-4.

CAMPTOTECINAS

Las camptotecinas son productos naturales derivados del árbol de *Camptotheca acuminata* encontrado originalmente en China; inhiben la actividad de la topoisomerasa I, la enzima clave responsable de cortar y religar hebras únicas de DNA. La inhibición de esta enzima produce daño en el DNA. El **topotecán** e **irinotecán son los** dos análogos de camptotecina utilizados en la práctica clínica en Estados Unidos. Aunque ambos inhiben el mismo objetivo molecular, su espectro de actividad clínica es bastante diferente. El topotecán está indicado en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado como tratamiento de segunda línea después del tratamiento inicial con quimioterapia basada en platino. También está aprobado como terapia de segunda línea para el cáncer de pulmón de células pequeñas. La principal vía de eliminación es la excreción renal, y la dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. El irinotecán es un profármaco que se convierte principalmente en el hígado por la enzima carboxilesterasa en el metabolito **SN-38**, que es 1 000 veces más potente como inhibidor de la topoisomerasa I que el compuesto original. A diferencia del topotecán, el irinotecán y el SN-38 se eliminan principalmente en la bilis y las heces, y se requiere una reducción de la dosis en el contexto de la disfunción hepática. El irinotecán se aprobó originalmente como monoterapia de segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían suspendido la terapia basada en fluorouracilo. Ahora está aprobado como terapia de primera línea cuando se usa en combinación con 5-FU y leucovorin, y esta combinación se conoce como FOLFIRI. La mielosupresión y la diarrea son los dos eventos adversos más comunes (cuadro 54-4). Hay dos formas de diarrea: una forma precoz que ocurre dentro de las 24 horas posteriores a la administración y se cree que es un evento colinérgico tratado eficazmente con atropina, y una forma tardía que por lo general ocurre de 2 a 10 días después del tratamiento. La diarrea tardía puede ser grave, lo que conduce a un desequilibrio electrolítico significativo y a la deshidratación en algunos casos.

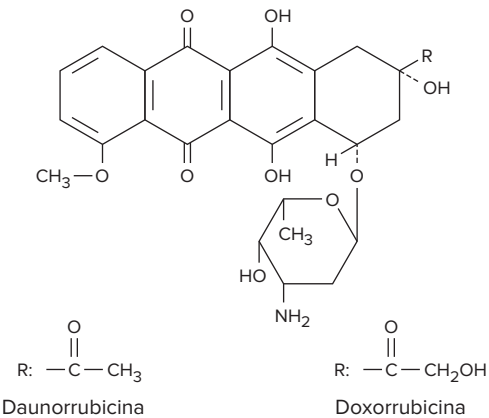
El **irinotecán liposomal** está aprobado en combinación con 5-FU y leucovorina para el tratamiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas después de la progresión de la enfermedad luego de la administración de la terapia basada en la gemcitabina. Los principales efectos adversos asociados con la formulación liposomal son mielosupresión y toxicidad GI con diarrea y náuseas y vómitos. Se sabe relativamente poco sobre la farmacología clínica y el metabolismo de esta formulación liposomal de irinotecán.

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

El análisis de productos microbianos condujo al descubrimiento de una serie de compuestos inhibidores del crecimiento que han demostrado ser clínicamente útiles en la quimioterapia del cáncer. Muchos de estos antibióticos se unen al DNA por intercalación entre bases específicas y bloquean la síntesis de RNA, DNA o ambos; causa la escisión del filamento de DNA; e interfiere con la replicación celular. Todos los antibióticos contra el cáncer que ahora se utilizan en la práctica clínica son productos de diversas cepas del microbio del suelo *Streptomyces*. Estos incluyen las antraciclinas, la bleomicina y la mitomicina.

ANTRACICLINAS

Los antibióticos de antraciclina, aislados de *Streptomyces peucetius* var *caesius*, se encuentran entre los fármacos citotóxicos contra el cáncer más ampliamente utilizados. Las estructuras de las dos antraciclinas originales, doxorrubicina y daunorrubicina, se muestran a continuación. Varios otros análogos de antraciclina han entrado en la práctica clínica, incluyendo idarubicina, epirubicina y mitoxantrona. Las antraciclinas ejercen su acción citotóxica a través de cuatro mecanismos principales: 1) inhibición de la topoisomerasa II; 2) generación de radicales libres de semiquinona y radicales libres de oxígeno a través de un proceso reductor mediado por enzimas dependiente de hierro; 3) unión de alta afinidad al DNA a través de intercalación, con el consiguiente bloqueo de la síntesis de DNA y RNA, y escisión de cadena de DNA y 4) unión a membranas celulares para alterar la fluidez y el transporte de iones. Si bien los mecanismos precisos por los cuales las antraciclinas ejercen sus efectos citotóxicos aún no se han definido en tumores particulares, el mecanismo de radicales libres está bien establecido como la causa de la cardiotoxicidad asociada con las antraciclinas (cuadro 54-4).



Daunorrubicina Doxorrubicina

Las antraciclinas se administran por vía intravenosa. Se metabolizan extensamente en el hígado, con reducción e hidrólisis de los sustituyentes del anillo. El metabolito hidroxilado es una especie activa, mientras que el aglicón es inactivo. Hasta 50% del fármaco se elimina en las heces a través de la excreción biliar, y se requiere una reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática. Aunque las antraciclinas por lo general se administran en un programa cada 3 semanas, se ha demostrado que los horarios alternativos, como las infusiones continuas semanales bajas o las infusiones continuas de 72 a 96 horas, producen una eficacia clínica equivalente con una toxicidad reducida.

La **doxorrubicina** es uno de los fármacos anticancerígenos más importantes en la práctica clínica, con mayor actividad clínica en cánceres de mama, endometrio, ovario, testículo, tiroides, estómago, vejiga, hígado y pulmón; en sarcomas de tejidos blandos; y en varios cánceres infantiles, incluyendo neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rabdomiosarcoma. También tiene actividad clínica en neoplasias malignas hematológicas, que incluyen leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple y linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Por lo general se usa en combinación con otros agentes anticancerosos (p. ej., ciclofosfamida, cisplatino y 5-FU), y la actividad clínica mejora con los regímenes de combinación en comparación con la terapia con un solo agente.

La **daunorrubicina** fue el primer agente de esta clase en aislarse, y todavía se usa en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. A diferencia de la doxorrubicina, su eficacia en tumores sólidos es limitada.

La **idarubicina** es un análogo de antraciclina semisintético de daunorrubicina, y está aprobado para su uso en combinación con citarabina para la terapia de inducción de la leucemia mieloide aguda. Cuando se combina con citarabina, la idarubicina parece ser más activa que la daunorrubicina para producir remisiones completas y mejorar la supervivencia en pacientes con leucemia mielógena aguda.

La **epirrubicina** es un análogo de la antraciclina cuyo mecanismo de acción y farmacología clínica son idénticos a los de todas las otras antraciclinas. Inicialmente se aprobó su uso como un componente de la terapia adyuvante en el cáncer de mama con ganglios positivos en estadio temprano, pero también se usa en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y el cáncer gastroesofágico.

La **mitoxantrona** (dihidroxiantracendiona) es un compuesto de antraceno cuya estructura se asemeja al anillo de antraciclina. Se une al DNA para producir la rotura del filamento e inhibe la síntesis de DNA y RNA. En la actualidad se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado y refractario a hormonas y del linfoma de bajo grado no Hodgkin. También está indicado en el cáncer de mama y en las leucemias mieloides agudas pediátricas y adultas. La mielosupresión con leucopenia es la toxicidad limitante de la dosis, y también se producen náuseas y vómitos leves, mucositis y alopecia. Aunque se cree que el fármaco es menos cardiotóxico que la doxorrubicina, se observan toxicidades cardiacas agudas y crónicas. Se observa una decoloración azul de las uñas de las manos, la esclerótica y la orina 1-2 días después de la administración del medicamento.

La principal toxicidad limitante de la dosis de todas las antraciclinas es la mielosupresión, con neutropenia más comúnmente observada que la trombocitopenia. En algunos casos, la mucositis es limitante de la dosis. Se observan dos formas de cardiotoxicidad. La forma aguda ocurre dentro de los primeros 2-3 días y se presenta como arritmias y anomalías de la conducción, otros cambios electrocardiográficos, pericarditis y miocarditis. Esta forma generalmente es transitoria y en la mayoría de los casos es asintomática. La forma crónica es una miocardiopatía dilatada dependiente de la dosis asociada con insuficiencia cardiaca. La toxicidad cardiaca crónica parece ser el resultado de una mayor producción de oxígeno radicales libre dentro del miocardio. Este efecto se observa en raras ocasiones a dosis totales de doxorrubicina por debajo de 400-450 mg/m^2. El uso de dosis semanales más bajas o infusiones continuas de doxorrubicina parece reducir la incidencia de toxicidad cardiaca. Además, en la actualidad se aprueba el tratamiento con **dexrazoxano** (ICRF-187) para prevenir o reducir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en mujeres con cáncer de mama metastásico que han recibido una dosis acumulativa total de doxorrubicina de 300 mg/m^2. Las antraciclinas también pueden producir una "reacción de recuerdo de la radiación", con eritema y descamación de la piel observada en sitios de radioterapia previa.

MITOMICINA

La mitomicina (mitomicina C) es un antibiótico aislado de *Streptomyces caespitosus*. Se somete a activación metabólica a través de una reducción mediada por enzimas para generar un agente alquilante que se entrelaza con el DNA. Las células madre tumorales hipóxicas de tumores sólidos existen en un entorno propicio para las reacciones reductoras y son más sensibles a los efectos citotóxicos de la mitomicina que las células normales y las células tumorales oxigenadas. Este agente está activo en todas las fases del ciclo celular y es el mejor fármaco disponible para usar en combinación con la radioterapia para atacar las células tumorales hipóxicas. Su uso clínico se limita principalmente al tratamiento del cáncer de células escamosas del ano en combinación con 5-FU y radioterapia. Una aplicación especial de la mitomicina ha sido en el tratamiento intravesical del cáncer de vejiga superficial. Debido a que prácticamente ninguno de los agentes se absorbe, hay poca o ninguna toxicidad sistémica cuando se utiliza de esta manera.

Los eventos adversos comunes de la mitomicina se describen en el cuadro 54-4. El síndrome urémico hemolítico, manifestado como anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal, así como casos ocasionales de neumonitis intersticial han sido reportados.

BLEOMICINA

La bleomicina es un pequeño péptido que contiene una región de unión al DNA y un dominio de fijación del hierro en los extremos opuestos de la molécula. Actúa uniéndose al DNA, lo que da como resultado roturas de cadenas simples y dobles después de la formación de radicales libres, y la inhibición de la biosíntesis del DNA. La fragmentación del DNA se debe a la oxidación de un complejo DNA-bleomicina-Fe (II) y conduce a aberraciones cromosómicas. La bleomicina es un fármaco específico para el ciclo celular que causa la acumulación de células en la fase G_2 del ciclo celular. La bleomicina está indicada para el tratamiento de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, tumores de células germinales, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de células escamosas de la piel, el cuello uterino y la vulva. Una ventaja de este agente es que puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. La eliminación de la bleomicina se produce principalmente a través de la excreción renal, y se recomienda la modificación de la dosis en pacientes con disfunción renal.

La toxicidad pulmonar limita la dosis de bleomicina y por lo general se presenta como neumonitis con tos, disnea, crepitantes inspiratorios secos en el examen físico e infiltrados en la radiografía de tórax.

CUADRO 54-5 Varios fármacos contra el cáncer: actividad clínica y toxicidades

Fármaco	Mecanismo de acción[1]	Aplicaciones clínicas[1]	Toxicidad aguda	Toxicidad tardía
Bortezomib	Inhibidor del proteosoma 26S; resultados en la regulación negativa de la vía de señalización de NF-κB	Mieloma múltiple, linfoma de células del manto	Náuseas y vómitos, fiebre	Neuropatía periférica sensorial, diarrea, hipotensión ortostática, fiebre, toxicidad pulmonar, leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy*), insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), casos raros de prolongación de QT
Carfilzomib	Inhibidor del proteosoma26S ; da como resultado una regulación a la baja de la ruta de señalización de NF-κB; mantiene la actividad en tumores resistentes a bortezomib	Mieloma múltiple	Fiebre	Fatiga, toxicidad cardiaca con CHF e infarto de miocardio, mielosupresión, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, hipotensión ortostática
Erlotinib	Inhibe la tirosina cinasa de EGFR que conduce a la inhibición de la señalización de EGFR	Cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas	Diarrea	Sarpullido en la piel, diarrea, anorexia, enfermedad pulmonar intersticial
Imatinib	Inhibe la tirosina cinasa Bcr-Abl y otras tirosina cinasas receptoras, incluyendo PDGFR y c-kit	CML, tumor del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*), ALL de cromosoma positivo Filadelfia	Náuseas y vómitos	Retención de líquidos con tobillos y edema periorbitario, diarrea, mialgias, insuficiencia cardiaca congestiva
Bosutinib	Inhibe la tirosina cinasa Bcr-Abl y conserva la actividad en mutaciones Bcr-Abl resistentes a imatinib, excepto en las mutaciones T315I y V299L. Inhibe las tirosina cinasas de la familia Src.	CML	Náuseas y vómitos	Diarrea, retención de líquidos, mielosupresión, erupción cutánea, hepatotoxicidad
Cetuximab	Se une a EGFR e inhibe la señalización de EGFR fluido abajo; mejora la respuesta a la quimioterapia y la radioterapia	Cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello (usado en combinación con radioterapia), cáncer de pulmón no microcítico	Reacción a la infusión	Erupción cutánea, hipomagnesemia, fatiga, enfermedad pulmonar intersticial
Panitumumab	Se une a EGFR e inhibe la señalización EGFR fluido abajo; mejora la respuesta a la quimioterapia y la radioterapia	Cáncer colorrectal	Reacción a la infusión (raramente)	Erupción cutánea, hipomagnesemia, fatiga, enfermedad pulmonar intersticial
Bevacizumab	Inhibe la unión de VEGF-A a VEGFR, lo que conduce a la inhibición de la señalización de VEGF; inhibe la permeabilidad vascular del tumor; mejora el flujo sanguíneo tumoral y la administración de fármacos	Cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de células renales, glioblastoma multiforme	Hipertensión, reacción a la infusión	Eventos tromboembólicos arteriales, perforaciones gastrointestinales, complicaciones de curación de heridas, complicaciones hemorrágicas, proteinuria
Ziv-afliber-cept	Inhibe la unión de VEGF-A, VEGF-B y PlGF a VEGFR que conducen a la inhibición de la señalización de VEGF; inhibe la permeabilidad vascular del tumor; mejora el flujo sanguíneo tumoral y la administración de fármacos	Cáncer colorrectal	Hipertensión	Eventos tromboembólicos arteriales, perforaciones gastrointestinales, complicaciones de cicatrización de heridas, complicaciones hemorrágicas, diarrea, mucositis, proteinuria
Sorafenib	Inhibe múltiples RTK, incluida la cinasa de raf, VEGF-R2, VEGF-R3 y PDGFR-β que conduce a la inhibición de la angiogénesis, invasión y metástasis	Cáncer de células renales, cáncer hepatocelular	Náuseas, hipertensión	Erupción cutánea, fatiga y astenia, complicaciones hemorrágicas, hipofosfatemia
Sunitinib, pazopanib	Inhibe múltiples RTK, incluidos VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, PDGFR-α y PDGFR-β que conducen a la inhibición de la angiogénesis, invasión y metástasis	Cáncer de células renales, GIST	Hipertensión	Salpullido, fatiga y astenia, complicaciones hemorrágicas, toxicidad cardiaca que conduce a insuficiencia cardiaca congestiva en casos raros

[1] Véase texto para siglas.

La incidencia de toxicidad pulmonar aumenta en pacientes mayores de 70 años, en aquellos que reciben dosis acumuladas de más de 400 unidades, en aquellos con enfermedad pulmonar subyacente y en aquellos que han recibido irradiación mediastínica o torácica previa. En casos raros, la toxicidad pulmonar puede ser fatal. Otras toxicidades se enumeran en el cuadro 54-4.

VARIAS DROGAS ANTICÁNCER

Una gran cantidad de medicamentos contra el cáncer que no se ajustan a las categorías tradicionales han sido aprobados para uso clínico; se enumeran en el cuadro 54-5.

IMATINIB Y OTROS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA (TKI, *TYROSINE KINASE INHIBITORS*)

El **imatinib** es un inhibidor del dominio de tirosina cinasa de la oncoproteína Bcr-Abl y evita la fosforilación del sustrato de cinasa por el ATP. Está indicado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*), un trastorno de células madre hematopoyéticas pluripotentes caracterizado por la translocación cromosómica t(9:22) Filadelfia. Esta translocación da como resultado la proteína de fusión Bcr-Abl, el agente causal en la CML, y está presente en hasta 95% de los pacientes con esta enfermedad. Este agente también inhibe otras tirosinas cinasas receptoras para el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) y c-kit.

El imatinib se absorbe bien por vía oral y se metaboliza en el hígado, con la eliminación de metabolitos que se producen principalmente en las heces mediante la excreción biliar. Este agente está aprobado para su uso como tratamiento de primera línea en CML de fase crónica, en crisis blástica y como terapia de segunda línea para CML en fase crónica que ha progresado con anterior tratamiento con IFN-α. El imatinib también es eficaz en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) que expresan c-kit tirosina cinasa. Los principales efectos adversos se enumeran en el cuadro 54-5.

El **dasatinib** es un inhibidor oral de varias tirosinas cinasas, que incluyen Bcr-Abl, Src, c-kit y PDGFR-α. Difiere de imatinib en que se une a las conformaciones activas e inactivas del dominio Abl cinasa y supera la resistencia a imatinib resultante de mutaciones en la Bcr-Abl cinasa. Está aprobado para su uso en CML y en la leucemia linfoblástica aguda (ALL) positiva para cromosoma Filadelfia (Ph +) con resistencia o intolerancia a la terapia con imatinib.

El **nilotinib** es una molécula de fenilamino-pirimidina de segunda generación que inhibe las tirosinas cinasas Bcr-Abl, c-kit y PDGFR-β. Tiene una afinidad de unión más alta (hasta 20 a 50 veces) por la cinasa Abl en comparación con imatinib, y supera la resistencia a imatinib resultante de las mutaciones de Bcr-Abl. Originalmente fue aprobado para CML de fase crónica y fase acelerada con resistencia o intolerancia a la terapia previa que incluía imatinib y fue aprobado recientemente como terapia de primera línea de CML en fase crónica.

El **bosutinib** es un potente inhibidor de la tirosina cinasa Bcr-Abl y conserva la actividad en 16 de 18 mutaciones Bcr-Abl resistentes a imatinib. Sin embargo, no es efectivo contra las mutaciones T315I y V299L, que residen dentro del dominio de unión a ATP de la tirosina cinasa Abl. Actualmente está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con CML con cromosoma Ph crónica, acelerada o en fase de explosión con resistencia o intolerancia a la terapia previa.

El **ponatinib** es un potente inhibidor de la tirosina cinasa Bcr-Abl e inhibe todas las formas mutantes conocidas de BCR-ABL, incluida la mutación T315I de guardián de puerta. Inhibe otras cinasas, que incluyen miembros de VEGF-R, PDGF, FGF, Flt3, TIE-2, cinasas de la familia Src, Kit, TET y EPH. Actualmente, este agente está aprobado por la FDA para pacientes adultos con CML crónica, acelerada o de fase blástica que es resistente o intolerante a la terapia anterior con TKI y también aprobada para la ALL Ph + que es resistente o intolerante a la terapia anterior con TKI.

El imatinib y los otros TKI se metabolizan en el hígado, principalmente por las enzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 y luego eliminado en las heces a través de la ruta hepatobiliar. También es importante revisar la lista actual de medicamentos recetados y no recetados del paciente porque estos agentes tienen interacciones farmacológicas potenciales, en especial con aquellos que también son metabolizados por el sistema CYP3A4. Además, los pacientes deben evitar los productos de pomelo, carambola y pomelos, ya que pueden inhibir el metabolismo de estos inhibidores de molécula pequeña, lo que lleva a un aumento de los niveles de fármaco y toxicidad (consulte el capítulo 4).

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO

Cetuximab, Panitumumab y Necitumumab

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) es un miembro de la familia erb-B de los receptores del factor de crecimiento, y se sobreexpresa en varios tumores sólidos, incluido cáncer colorrectal, cabeza y cuello cáncer, NSCLC y cáncer de páncreas. La activación de la ruta de señalización de EGFR da como resultado la activación cadena abajo de varios eventos celulares clave implicados en el crecimiento y la proliferación celular, la invasión y la metástasis, y la angiogénesis. Además, esta vía inhibe la actividad citotóxica de diversos agentes anticancerígenos y la radioterapia, presumiblemente a través de la supresión de mecanismos apoptóticos clave, lo que conduce al desarrollo de resistencia celular a los fármacos.

El **cetuximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el dominio extracelular del EGFR, y en la actualidad está aprobado para su uso en combinación con irinotecán para el cáncer de colon metastásico en el entorno refractario o como monoterapia en pacientes que se consideran irinotecánicos refractarios. Debido a que el cetuximab es del isotipo G1, su actividad antitumoral también puede estar mediada, en parte, por mecanismos inmunológicos mediados. Cada vez hay más pruebas de que el cetuximab puede combinarse eficaz y seguramente con quimioterapia basada en irinotecán y oxaliplatino en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Es de destacar que la eficacia de cetuximab se restringe sólo a aquellos pacientes cuyos tumores expresan el gen *RAS* de tipo salvaje, que incluye tanto *KRAS* como *NRAS*. Los regímenes combinados de cetuximab con quimioterapia citotóxica pueden ser de particular beneficio en la terapia neoadyuvante de pacientes con enfermedad hepática limitada. Aunque este anticuerpo se aprobó al inicio para administrarse en un programa semanal, los estudios farmacocinéticos han demostrado que un programa cada 2 semanas proporciona el mismo nivel de actividad clínica que el programa semanal. Este agente también está aprobado para su uso en combinación con radioterapia en pacientes con cáncer de cabe-

za y cuello localmente avanzado. El cetuximab es bien tolerado, y los principales efectos adversos son una erupción cutánea en forma de acné, una reacción de hipersensibilidad a la infusión e hipomagnesemia. Sin embargo, cuando el cetuximab se combina con la radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello, hay un riesgo muy bajo pero real (1%) de muerte súbita, lo que ha resultado en una advertencia de recuadro negro para el medicamento.

El **panitumumab** es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el EGFR y funciona mediante la inhibición de la vía de señalización de EGFR. En contraste con cetuximab, este anticuerpo es del isotipo G_2 y, como tal, no se espera que ejerza ningún efecto inmunológico. El panitumumab se aprobó originalmente para pacientes con CRC metastásico refractario que han sido tratados con todos los demás agentes activos. Sin embargo, ahora también está aprobado para su uso en combinación con la quimioterapia de FOLFOX en el tratamiento de primera línea de CRC metastásico. Al igual que con cetuximab, este anticuerpo sólo es efectivo en pacientes cuyos tumores expresan RAS de tipo salvaje. Estudios clínicos recientes han demostrado que este anticuerpo también se puede combinar de manera efectiva y segura con la quimioterapia basada en irinotecan en el tratamiento de segunda línea de CRC metastásico. La erupción cutánea en forma de acné y la hipomagnesemia son los dos principales efectos adversos asociados con su uso. A pesar de ser un anticuerpo completamente humano, aún se pueden observar reacciones relacionadas con la infusión, aunque con mucha menos frecuencia que el cetuximab.

El **necitumumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano dirigido contra EGFR. Al igual que cetuximab y panitumumab, funciona a través de la inhibición de la vía de señalización de EGFR. Sin embargo, al igual que con cetuximab, el necitumumab es del isotipo G1, y como tal, su actividad antitumoral también puede estar mediada, al menos en parte, a través de mecanismos inmunológicamente mediados. Está aprobado para su uso en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino para el tratamiento de NSCLC escamoso. Los principales efectos adversos son los que se han descrito previamente para otros anticuerpos anti-EGFR, y también se han descrito eventos tanto venotrombólicos como arterioembólicos.

Erlotinib

El erlotinib es un inhibidor de molécula pequeña del dominio tirosina cinasa asociado con el EGFR. Ahora está aprobado como tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico en pacientes cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 de EGFR o mutaciones del exón 21 (L858R) y son refractarios a al menos un régimen de quimioterapia previo. También está aprobado para la terapia de mantenimiento de pacientes con NSCLCmetastásico cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino. Los pacientes que no son fumadores y que tienen un subtipo histológico broncoalveolar parecen ser más receptivos a estos agentes. Además, el erlotinib ha sido aprobado para su uso en combinación con gemcitabina para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. Se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático CYP3A4, y la eliminación es principalmente hepática con excreción en las heces. Se debe tener precaución cuando se usan estos agentes con medicamentos que también son metabolizados por el sistema hepático CYP3A4, como fenitoína y warfarina, y se debe evitar el uso de productos de pomelo. Una erupción cutánea en forma de acné, diarrea, anorexia y fatiga son los efectos adversos más comunes observados con estas pequeñas moléculas (cuadro 54-5).

El **afatinib** es un inhibidor de molécula pequeña de los dominios de tirosina cinasa asociados con EGFR, HER2 y HER4, y causa la inhibición de la señalización de ErbB flujo abajo. Está aprobado para el tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico con deleciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21. Las toxicidades asociadas con este agente son similares a las observadas con erlotinib.

El **osimertinib** es un inhibidor de molécula pequeña aprobado en 2015 para el tratamiento del NSCLC mutante metastásico EGFR T790M después de la progresión en o después del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa EGFR. Además de dirigirse al mutante T790M, este agente se dirige a las mutaciones L858R y exón 19 EGFR. El perfil de efectos adversos es similar al erlotinib y al afatinib, pero las toxicidades cardiacas únicas están asociadas con este agente, incluida la prolongación del QTc y la miocardiopatía.

Bevacizumab, Ziv-Aflibercept, Ramucirumab, Sorafenib, Sunitinib y Pazopanib

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *Vascular endothelial growth factor*) es uno de los factores de crecimiento angiogénicos más importantes. El crecimiento de tumores sólidos tanto primarios como metastásicos requiere una vasculatura intacta; por tanto, la ruta de señalización de VEGF representa un objetivo atractivo para la quimioterapia. Se han tomado varios enfoques para inhibir la señalización de VEGF; incluyen la inhibición de las interacciones de VEGF con su receptor al dirigirse al ligando de VEGF con anticuerpos o receptores señuelo quiméricos solubles, o mediante la inhibición directa de la actividad de la tirosina cinasa asociada al receptor de VEGF por inhibidores de molécula pequeña.

El **bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se dirige a todas las formas de VEGF-A. Este anticuerpo se une y evita que el VEGF-A interactúe con los receptores VEGF blanco. El bevacizumab puede combinarse de forma segura y eficaz con quimioterapia basada en 5-FU, irinotecán y oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. El bevacizumab está aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico en combinación con cualquier régimen que contenga fluoropirimidina por vía intravenosa y ahora también está aprobado en combinación con quimioterapia para el NSCLC metastásico y el cáncer de mama. Una ventaja potencial de este anticuerpo es que no parece exacerbar las toxicidades típicamente observadas con la quimioterapia citotóxica. Las principales preocupaciones de seguridad asociadas con bevacizumab incluyen hipertensión, una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina e infarto de miocardio), complicaciones de curación de heridas, perforaciones gastrointestinales y proteinuria.

El **ziv-aflibercept** es una proteína de fusión recombinante compuesta por porciones de los dominios extracelulares de los receptores VEGF humanos (VEGFR, *VEGF receptors*) 1 y 2 fusionados a la porción Fc de la molécula IgG1 humana. Esta molécula sirve como un receptor soluble de VEGFA, VEGF-B y factor de crecimiento placentario (PlGF, *placental growth factor*), y se une con una afinidad significativamente mayor a VEGF-A que el bevacizumab. Presumiblemente, la unión de los ligandos de VEGF evita sus interacciones posteriores con los receptores VEGF blanco, lo que da como resultado la inhibición de la señalización de VEGFR flujo abajo. Este agente está aprobado por la FDA en combinación con el régimen

FOLFIRI para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ha progresado en la quimioterapia basada en oxaliplatino. Los principales efectos adversos son similares a lo observado con bevacizumab.

El **ramucirumab** es un anticuerpo IgG1 que se dirige al receptor VEGFR2. Este agente inhibe la unión de los ligandos de VEGF, VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D, al receptor VEGF-R2 blanco, que luego da como resultado la inhibición de la señalización de VEGFR cadena abajo. Este agente ahora está aprobado por la FDA para adenocarcinoma avanzado de unión gástrica o gastroesofágica, NSCLC metastásico y CRC metastásico. Los principales eventos adversos son similares a los observados con bevacizumab y otros inhibidores de anti-VEGF.

El **sorafenib** es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de tirosina cinasas (RTK *receptor tyrosine kinases*), en especial VEGF-R2 y VEGF-R3, factor de crecimiento derivado de plaquetas-β (PDGFR-β, *platelet-derived growth factor-β*) y raf cinasa. Inicialmente fue aprobado para el cáncer avanzado de células renales y también está aprobado para el cáncer hepatocelular avanzado.

El **sunitinib** es similar a sorafenib ya que inhibe múltiples RTK, aunque los tipos específicos son algo diferentes. Incluyen PDGFR-α y PDGFR-β, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGFR3 y c-kit. Está aprobado para el tratamiento del cáncer avanzado de células renales y para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal después de la progresión de la enfermedad con o sin intolerancia al imatinib.

El **pazopanib** es una molécula pequeña que inhibe múltiples RTK, en especial VEGF-R2 y VEGF-R3, PDGFR-β y raf cinasa. Este agente oral está aprobado para el tratamiento del cáncer avanzado de células renales.

El sorafenib, sunitinib y pazopanib se metabolizan en el hígado por el sistema CYP3A4, y la eliminación es principalmente hepática con excreción en las heces. Por tanto, cada uno de estos agentes tiene interacciones potenciales con medicamentos que también son metabolizados por el sistema CYP3A4, especialmente warfarina. Además, los pacientes deben evitar los productos de pomelo, carambola, pomelos y hierba de San Juan, ya que pueden alterar el metabolismo de estos agentes. La hipertensión, las complicaciones hemorrágicas y la fatiga son los efectos adversos más comunes que se observan con estos medicamentos. Con respecto al sorafenib, se observa sarpullido en la piel y el síndrome mano-pie en hasta 30-50% de los pacientes. Para sunitinib, también hay un mayor riesgo de disfunción cardiaca, que en algunos casos puede conducir a insuficiencia cardiaca congestiva.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS DEL CÁNCER

El uso de agentes citotóxicos y biológicos específicos para cada uno de los cánceres principales se analiza en las siguientes secciones.

LEUCEMIAS

LEUCEMIA AGUDA

Leucemia infantil

La leucemia linfoblástica aguda (ALL) es la principal forma de leucemia en la niñez y es la forma más común de cáncer en los niños. Los niños con esta enfermedad ahora tienen un pronóstico relativamente bueno. Un subconjunto de pacientes con linfocitos neoplásicos que expresan características antigénicas superficiales de los linfocitos T tiene un mal pronóstico (véase capítulo 55). Una enzima citoplásmica expresada por timocitos normales, la desoxicitidil transferasa terminal (transferasa terminal), también se expresa en muchos casos de ALL. La ALL de células T también expresa altos niveles de la enzima adenosindesaminasa (ADA, *adenosine deaminase*). Esto condujo al interés en el uso del inhibidor de la ADA pentostatina (desoxicoformicina) para el tratamiento de tales casos de células T. Hasta 1948, la duración media de supervivencia en la ALL fue de 3 meses. Con la llegada del metotrexato, la duración de la supervivencia aumentó considerablemente. Posteriormente, corticosteroides, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina y asparaginasa, todos se ha encontrado que son activos contra esta enfermedad. En la actualidad se usa una combinación de vincristina y prednisona más otros agentes para inducir la remisión. Más del 90% de los niños ingresan a la remisión completa con esta terapia con una toxicidad mínima. Sin embargo, las células leucémicas circulantes a menudo migran a sitios santuarios ubicados en el cerebro y los testículos. El valor del tratamiento profiláctico con metotrexato intratecal para la prevención de la leucemia del sistema nervioso central (un importante mecanismo de recaída) se ha demostrado claramente. Por tanto, la terapia intratecal con metotrexato debe considerarse como un componente estándar del régimen de inducción para niños con ALL.

Leucemia en adultos

La leucemia mielógena aguda (AML) es la leucemia más común en adultos. El agente más activo para la AML es la citarabina; sin embargo, se usa mejor en combinación con una antraciclina, que conduce a remisiones completas en aproximadamente 70% de los pacientes. Si bien hay varias antraciclinas que pueden combinarse de manera eficaz con citarabina, se prefiere la idarubicina.

Los pacientes a menudo requieren cuidados intensivos de apoyo durante el periodo de quimioterapia de inducción. Tal cuidado incluye transfusiones de plaquetas para prevenir hemorragias, el factor estimulante de colonias de granulocitos filgrastim para acortar periodos de neutropenia y antibióticos para combatir infecciones. Los pacientes más jóvenes (p. ej., <55 años) que están en remisión completa y tienen un donante compatible con HLA son candidatos para un trasplante alogénico de médula ósea. El procedimiento de trasplante está precedido por dosis altas de quimioterapia e irradiación corporal total seguida de inmunosupresión. Este enfoque puede curar hasta 35-40% de los pacientes elegibles. Los pacientes mayores de 60 años responden peor a la quimioterapia, principalmente porque su tolerancia a la terapia agresiva y la resistencia a la infección son menores. Una vez que se logra la remisión de la AML, se requiere quimioterapia de consolidación para mantener una remisión duradera e inducir la curación.

LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

La leucemia mielógena crónica (CML) surge de una célula madre hematopoyética cromosómicamente anormal en la que se observa una translocación equilibrada entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, t(9:22), en 90-95% de los casos. Esta translocación da como resultado la expresión constitutiva de la oncoproteína de fusión Bcr-Abl con un peso molecular de 210 kDa. Los síntomas y el curso clínico están relacionados con el recuento de glóbulos blan-

cos y su tasa de aumento. La mayoría de los pacientes con recuentos de leucocitos superiores a 50 000/μL deben ser tratados. Los objetivos del tratamiento son reducir los granulocitos a niveles normales, aumentar la concentración de hemoglobina a niveles normales y aliviar los síntomas relacionados con la enfermedad. El inhibidor de la tirosina cinasa imatinib se considera una terapia estándar de primera línea en pacientes no tratados previamente con CML en fase crónica. Casi todos los pacientes tratados con imatinib muestran una respuesta hematológica completa, y hasta 40-50% de los pacientes muestran una respuesta citogenética completa. Como se describió previamente, este medicamento por lo general se tolera bien y se asocia con efectos adversos relativamente menores. En su inicio, la dasatinib y nilotinib fueron aprobados para pacientes que eran intolerantes o resistentes al imatinib; cada uno muestra actividad clínica, y ambos ahora también están indicados como tratamiento de primera línea de CML en fase crónica. Además de estos inhibidores de tirosina cinasa, otras opciones de tratamiento incluyen IFN-α, busulfano, otros agentes alquilantes orales e hidroxiurea.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) en etapa temprana tienen un pronóstico relativamente bueno, y la terapia no ha cambiado el curso de la enfermedad. Sin embargo, en el caso de una enfermedad de alto riesgo o en presencia de síntomas relacionados con la enfermedad, está indicado el tratamiento.

El clorambucil y la ciclofosfamida son los dos agentes alquilantes más utilizados para esta enfermedad. El clorambucil se combina frecuentemente con prednisona, aunque no hay pruebas claras de que la combinación produzca mejores tasas de respuesta o supervivencia en comparación con el clorambucil solo. En la mayoría de los casos, la ciclofosfamida se combina con vincristina y prednisona (COP), o también se puede administrar con estos mismos medicamentos junto con doxorrubicina (CHOP). La bendamustina es el agente alquilante más nuevo aprobado para su uso en esta enfermedad, ya sea como monoterapia o en combinación con prednisona. El análogo de nucleósido de purina fludarabina también es eficaz en el tratamiento de CLL. Este agente puede administrarse solo, en combinación con ciclofosfamida y con mitoxantrona y dexametasona, o combinado con **rituximab**. Las terapias dirigidas a anticuerpos monoclonales están siendo ampliamente utilizadas en la CLL, especialmente en enfermedades recurrentes o refractarias. El rituximab es un anticuerpo anti-CD20 que tiene actividad clínica documentada en este contexto. Este anticuerpo quimérico parece potenciar los efectos antitumorales de la quimioterapia citotóxica y también es efectivo en entornos en los que se ha desarrollado resistencia a la quimioterapia. El **ofatumumab** es un anticuerpo IgG1 completamente humano que se une a un epítopo diferente de CD20 que el rituximab. Es de destacar que mantiene la actividad en tumores resistentes a rituximab, y en la actualidad está aprobado para la CLL que es refractaria a la terapia con fludarabina y alemtuzumab.

LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN

LINFOMA DE HODGKIN

El tratamiento del linfoma de Hodgkin ha experimentado una evolución dramática en los últimos 40 años. Este linfoma ahora es ampliamente reconocido como una neoplasia de células B en la que las células malignas de Reed-Sternberg han reorganizado los genes *VH*. Además, el genoma del virus Epstein-Barr ha sido identificado en hasta 80% de las muestras tumorales.

Se requiere una evaluación del estadio completo antes de que se pueda realizar un plan de tratamiento definitivo. Para pacientes con enfermedad en etapa I y etapa IIA, ha habido un cambio significativo en el enfoque de tratamiento. Inicialmente, estos pacientes fueron tratados con radioterapia de campo extendido. Sin embargo, dados los efectos tardíos bien documentados de la radioterapia, que incluyen hipotiroidismo, un mayor riesgo de cánceres secundarios y enfermedad de la arteria coronaria, la terapia de modalidad combinada con un breve curso de combinación la quimioterapia y la radioterapia de campo involucrada es ahora el enfoque recomendado. El avance principal para los pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado en estadio III e IV vino con el desarrollo de la quimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona) en la década de 1960. Este régimen dio como resultado inicialmente altas tasas de respuesta completa, del orden del 80-90%, con curas en hasta 60% de los pacientes. Más recientemente, se ha demostrado que el régimen que contiene antraciclina denominado ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) es más efectivo y menos tóxico que el MOPP, en especialcon respecto a la incidencia de infertilidad y neoplasias secundarias. En general, se administran cuatro ciclos de ABVD a los pacientes. Un régimen alternativo, denominado Stanford V, utiliza un ciclo de 12 semanas de quimioterapia combinada (doxorrubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona), seguida de radioterapia involucrada. Con todos estos regímenes, se espera que más del 80% de los pacientes no tratados previamente con linfoma de Hodgkin avanzado (etapas III y IV) lleguen a la remisión completa, con la desaparición de todos los síntomas relacionados con la enfermedad y la evidencia objetiva de la enfermedad. En general, aproximadamente 50-60% de todos los pacientes con linfoma de Hodgkin se curan de su enfermedad.

LINFOMA NO HODGKIN

El linfoma no Hodgkin es una enfermedad heterogénea, y las características clínicas de los subconjuntos de linfoma no Hodgkin están relacionadas con las características histopatológicas subyacentes y el grado de afectación de la enfermedad. En general, los linfomas nodulares (o foliculares) tienen un pronóstico mucho mejor, con una mediana de supervivencia de hasta 7 años, en comparación con los linfomas difusos, que tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente 1-2 años. La quimioterapia combinada es el tratamiento estándar para pacientes con linfoma difuso no Hodgkin. El régimen que contiene antraciclina CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) se ha considerado el mejor tratamiento en términos de terapia inicial. Los estudios clínicos aleatorizados de fase III ahora han demostrado que la combinación de CHOP con rituximab da como resultado mejores tasas de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en comparación con la quimioterapia CHOP sola. Los linfomas foliculares nodulares son tumores de bajo grado, de crecimiento relativamente lento que tienden a presentarse en una etapa avanzada y por lo general se limitan a los ganglios linfáticos, la médula ósea y el bazo. Esta forma de linfoma no Hodgkin, cuando se presenta en una etapa avanzada, se considera incurable, y el tratamiento por lo general es paliativo. Hasta la fecha, no hay evidencia de que el tratamiento inmediato con quimioterapia combinada

ofrezca un beneficio clínico sobre la observación minuciosa y la "espera vigilante" con el inicio de la quimioterapia al inicio de los síntomas de la enfermedad.

MIELOMA MÚLTIPLE

Esta neoplasia de células plasmáticas es uno de los modelos de enfermedad neoplásica en humanos, ya que surge de una única célula madre tumoral. Además, las células tumorales producen una proteína marcadora (mieloma inmunoglobulina) que permite cuantificar la carga corporal total de las células tumorales. El mieloma múltiple afecta en lo principal a la médula ósea y al hueso, causando dolor óseo, lesiones líticas, fracturas óseas y anemia, así como una mayor susceptibilidad a la infección. La mayoría de los pacientes con mieloma múltiple son sintomáticos en el momento del diagnóstico inicial y requieren tratamiento con quimioterapia citotóxica. El tratamiento con la combinación del agente alquilante melfalán y prednisona (protocolo MP, *MP protocol*) ha sido un régimen estándar durante casi 30 años. Alrededor del 40% de los pacientes responden a la combinación MP, y la duración media de la remisión es de 2-2.5 años.

En pacientes que se consideran candidatos para terapia de dosis altas con trasplante de células madre, se deben evitar el melfalán y otros agentes alquilantes, ya que pueden afectar el éxito de la recolección de células madre.

La **talidomida** es un agente bien establecido para tratar la enfermedad refractaria o recidivante, y aproximadamente el 30% de los pacientes logrará una respuesta a esta terapia. Más recientemente, se ha usado talidomida en combinación con dexametasona, y se han observado tasas de respuesta cercanas al 65%. Se están realizando estudios para comparar de manera directa la combinación de vincristina, doxorrubicina y dexametasona (protocolo VAD, *VAD protocol*) con la combinación de talidomida y dexametasona. En algunos pacientes, especialmente en aquellos con un estado funcional deficiente, la administración de una dosis semanal de dexametasona de pulso como agente único puede ser efectiva para paliar los síntomas.

La **lenalidomida** y **pomalidomida** son dos análogos inmunomoduladores (IMiDs, *immunomodulatory)* de la talidomida. La lenalidomida está aprobada en combinación con dexametasona para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo, y los datos clínicos muestran que esta combinación es efectiva como terapia de primera línea. La pomalidomida es el IMiD más reciente en recibir la aprobación, y este medicamento puede superar la resistencia a la talidomida y la lenalidomida. Los perfiles de efectos secundarios de estos IMiD parecen ser similares, aunque la neurotoxicidad se observa más comúnmente con la talidomida, algo menos frecuente con la pomalidomida, y en raras ocasiones con la lenalidomida.

El **bortezomib** se aprobó por primera vez para su uso en el mieloma múltiple recurrente o refractario y ahora se usa ampliamente como terapia de primera línea. Se cree que este agente ejerce sus principales efectos citotóxicos a través de la inhibición del proteosoma 26S, dando como resultado una regulación negativa de la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB), que se cree que es una vía principal de señalización para esta enfermedad. Es de destacar que la inhibición de NF-κB también ha demostrado restaurar la quimiosensibilidad. Una ventaja potencial de bortezomib es que puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea. El **carfilzomib** es un inhibidor de proteosoma epoxicetona 26S que está aprobado para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias anteriores, incluido bortezomib y un agente inmunomodulador. Este agente es importante ya que es capaz de superar la resistencia al bortezomib, y los estudios preclínicos y clínicos sugieren que tiene actividad de amplio espectro en neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos. El **ixazomib** es el inhibidor de proteosoma más nuevo aprobado para el mieloma múltiple y, a diferencia de otros inhibidores de proteosomas, se administra por vía oral con buena biodisponibilidad. Este agente puede causar neuropatía sensorial periférica, pero también se asocia con toxicidad GI en forma de diarrea y náuseas y vómitos, trombocitopenia y hepatotoxicidad.

CÁNCER DE MAMA

ENFERMEDAD EN LA ETAPA I Y II

El tratamiento del cáncer de mama primario ha experimentado una notable evolución como resultado de grandes esfuerzos en el diagnóstico precoz (mediante el fomento del autoexamen y mediante el uso de centros de detección de cáncer) y la implementación de enfoques de modalidad combinada que incorporan quimioterapia sistémica como adyuvante a la cirugía y radioterapia. Las mujeres con enfermedad en estadio I (tumores primarios pequeños y disecciones negativas de los ganglios linfáticos axilares) en la actualidad se tratan sólo con cirugía, y tienen un 80% de posibilidades de curación.

Las mujeres con enfermedad con ganglios positivos tienen un alto riesgo de recurrencia tanto local como sistémica. Por tanto, el estado de los ganglios linfáticos indica directamente el riesgo de micrometástasis distante oculta. En esta situación, se ha demostrado que el uso postoperatorio de quimioterapia adyuvante sistémica con seis ciclos de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (protocolo CMF, *CMF protocol*) o de fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC) reduce significativamente la tasa de recaída y prolonga la supervivencia. Los regímenes alternativos con beneficio clínico equivalente incluyen cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida y seis ciclos de fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC). Cada uno de estos regímenes de quimioterapia ha beneficiado a mujeres con cáncer de mama en estadio II con uno a tres ganglios linfáticos afectados. Las mujeres con cuatro o más ganglios afectados han tenido hasta ahora un beneficio limitado de la quimioterapia adyuvante. El análisis a largo plazo ha mostrado claramente mejores tasas de supervivencia en mujeres premenopáusicas con ganglios positivos que han sido tratadas agresivamente con quimioterapia combinada multiagente. Los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados muestran claramente que la adición de **trastuzumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER-2/*neu*, a la quimioterapia adyuvante que contiene antraciclina y taxano beneficia a las mujeres con cáncer de mama que sobreexpresa HER-2 con respecto a remisión de enfermedad y supervivencia global.

El cáncer de mama fue la primera neoplasia que se demostró que responde a la manipulación hormonal. El **tamoxifeno** es beneficioso en mujeres posmenopáusicas cuando se usa solo o en combinación con quimioterapia citotóxica. La presente recomendación es administrar tamoxifeno durante 5 años de terapia continua después de la resección quirúrgica. Las duraciones más prolongadas de la terapia con tamoxifeno no parecen ofrecer un beneficio clínico adicional. Las mujeres posmenopáusicas que completan 5 años de terapia con tamoxifeno deben recibir un inhibidor de la aromatasa, como el **anastrozol**, durante al menos 2.5 años, aunque se

desconoce la duración óptima. En mujeres que han completado 2-3 años de terapia con tamoxifeno, ahora se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa por un total de 5 años de terapia hormonal (véase capítulo 40). Los resultados de varios ensayos aleatorizados para el cáncer de mama han establecido que la quimioterapia adyuvante para mujeres premenopáusicas y el tamoxifeno adyuvante para mujeres posmenopáusicas son beneficiosas para las mujeres con cáncer de mama en estadio I (nodo negativo). Si bien este grupo de pacientes tiene el riesgo global más bajo de recurrencia después de la cirugía sola (aproximadamente 35-50% en 15 años), este riesgo se puede reducir aún más con el tratamiento adyuvante.

ENFERMEDAD EN LA ETAPA III Y IV

El enfoque para las mujeres con cáncer de mama avanzado sigue siendo un gran desafío, ya que las opciones de tratamiento actuales son sólo paliativas. La combinación de quimioterapia, terapia endocrina o una combinación de ambos resultados en tasas de respuesta global de 40-50%, pero sólo un 10-20% de tasa de respuesta completa. Los cánceres de mama que expresan receptores de estrógeno (ER, *estrogen receptors*) o receptores de progesterona (PR, *progesterone receptors*) retienen las sensibilidades hormonales intrínsecas de la mama normal, incluida la respuesta estimulante del crecimiento a las hormonas ovárica, suprarrenal y pituitaria. Los pacientes que muestran mejoría con los procedimientos ablativos hormonales también responden a la adición de tamoxifeno. Los inhibidores de la aromatasa anastrozol y letrozol ahora están aprobados como terapia de primera línea en mujeres con cáncer de mama avanzado cuyos tumores son receptores hormonales positivos. Además, estos agentes y el exemestano están aprobados como terapia de segunda línea después del tratamiento con tamoxifeno.

Los pacientes con una implicación significativa del pulmón, el hígado o el cerebro y aquellos con enfermedad rápidamente progresiva rara vez se benefician de las maniobras hormonales, y la quimioterapia sistémica inicial está indicada en tales casos. Para 25-30% de los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores expresan el receptor de superficie celular HER-2/*neu*, el trastuzumab, está disponible para uso terapéutico solo o en combinación con quimioterapia citotóxica. Otros agentes que se dirigen a la señalización de HER-2/*neu* incluyen pertuzumab, ado-trastuzumab emtansina y la molécula pequeña de lapatinib. El **pertuzumab** es un anticuerpo IgG1 humanizado que se dirige a un epítopo diferente en el receptor HER-2/*neu* que el trastuzumab, y este anticuerpo inhibe la heterodimerización de HER2 con otros miembros de la familia HER, incluidos EGFR, HER3 y HER4. Este medicamento se usa en combinación con trastuzumab y docetaxel para el cáncer de mama metastásico de HER2-positivo en pacientes que no han recibido anteriormente quimioterapia anti-HER para la enfermedad metastásica. El **ado-trastuzumab emtansina** es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por trastuzumab y el inhibidor de microtúbulos DM1 de molécula pequeña; Está aprobado para mujeres con cáncer de mama metastásico de HER2 positivo que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos. Finalmente, el **lapatinib** es un inhibidor de molécula pequeña de las tirosinas cinasas asociadas con EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2), lo que resulta en la inhibición de la señalización flujo abajo. Este agente se usa en combinación con la fluoropirimidina capecitabina oral para el cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que han recibido terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab.

Cerca del 50-60% de los pacientes con enfermedad metastásica responden a la quimioterapia inicial. Una amplia gama de agentes anticancerígenos tiene actividad en esta enfermedad, incluidas las antraciclinas (doxorrubicina, mitoxantrona y epirrubicina) y los taxanos (docetaxel, paclitaxel y paclitaxel unido a la albúmina), junto con el inhibidor de microtúbulos ixabepilona, navelbina, capecitabina, gemcitabina, ciclofosfamida, metotrexato y cisplatino. Las antraciclinas y los taxanos son dos de las clases más activas de fármacos citotóxicos. Se ha encontrado que la quimioterapia combinada induce remisiones más altas y duraderas en hasta 50-80% de los pacientes, y los regímenes que contienen antraciclinas ahora se consideran el estándar de atención en la terapia de primera línea. Con la mayoría de las combinaciones los regímenes, las remisiones parciales tienen una duración media de aproximadamente 10 meses y las remisiones completas tienen una duración de aproximadamente 15 meses. Desafortunadamente, sólo 10-20% de los pacientes logran remisiones completas con cualquiera de estos regímenes, y como se indicó, las remisiones completas por lo general no son de larga duración.

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata fue el segundo cáncer que se demostró que responde a la manipulación hormonal. El tratamiento de elección para pacientes con cáncer de próstata metastásico es la eliminación de la producción de testosterona por los testículos a través de la castración quirúrgica o química. La orquiectomía bilateral o la terapia con estrógenos en forma de dietilestilbestrol han sido utilizados previamente como terapia de primera línea. En la actualidad, el enfoque preferido es el uso de agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*), incluidos agonistas de **leuprolida** y **goserelina**, solos o en combinación con un antiandrógeno (p. ej., **flutamida**, **bicalutamida** o **nilutamida**) (véase capítulo 40). No parece haber una ventaja de supervivencia del bloqueo androgénico total usando una combinación de agonista de LHRH y agente antiandrógeno en comparación con el tratamiento con agente único. La **abiraterona**, un inhibidor de la síntesis de esteroides (véase capítulo 39), ha sido aprobada recientemente. El tratamiento hormonal reduce los síntomas, en especial el dolor óseo, en 70-80% de los pacientes y puede causar una reducción significativa en el nivel de antígeno prostático específico (PSA, *prostatespecific antigen*), que ahora se acepta ampliamente como un marcador sustituto de la respuesta al tratamiento en cáncer de próstata. Aunque la manipulación hormonal inicial es capaz de controlar los síntomas hasta por 2 años, los pacientes por lo general desarrollan una enfermedad progresiva. Las terapias hormonales de segunda línea incluyen aminoglutetimida más hidrocortisona, el agente antifúngico ketoconazol más hidrocortisona o hidrocortisona sola.

Desafortunadamente, casi todos los pacientes con cáncer de próstata avanzado finalmente se vuelven refractarios a la terapia hormonal. Un régimen de mitoxantrona y prednisona está aprobado en pacientes con cáncer de próstata resistente a hormonas porque proporciona una paliación eficaz en aquellos que experimentan dolor óseo significativo. La **estramustina** es un agente antimicrotúbulo que produce una tasa de respuesta de casi 20% como agente único. Sin embargo, cuando se usan en combinación con etopósido o un taxano como docetaxel o paclitaxel, las tasas de respuesta son más del doble a 40-50%. Recientemente se ha demostrado que la combinación de docetaxel y prednisona confiere una ventaja de supervivencia cuando se compara con el régimen de mi-

toxantrona-prednisona, y esta combinación se ha convertido en el tratamiento estándar para el cáncer de próstata refractario a hormonas.

CÁNCER GASTROINTESTINAL

El cáncer colorrectal (CRC) es el tipo más común de neoplasia gastrointestinal. Cerca de 150 000 nuevos casos son diagnosticados cada año en Estados Unidos. En todo el mundo, cerca de 1.2 millones de casos se diagnostican anualmente. En el momento de la presentación inicial, sólo alrededor del 40-45% de los pacientes son potencialmente curables con cirugía. Los pacientes que presentan enfermedad en estadio II de alto riesgo y enfermedad en estadio III son candidatos para recibir quimioterapia adyuvante con un régimen basado en oxaliplatino en combinación con 5-FU más leucovorina (FOLFOX) o con capecitabina (XELOX) y generalmente se tratan durante 6 meses después de la resección quirúrgica. El tratamiento con este régimen de combinación reduce la tasa de recurrencia después de la cirugía en un 35% y mejora claramente la supervivencia general del paciente en comparación con la cirugía sola.

Se han realizado avances significativos en los últimos 10 años con respecto al tratamiento de CRC metastásico. Cinco agentes citotóxicos activos han sido aprobados durante este periodo de tiempo-5-FU, los análogos de fluoropirimidina oral capecitabina y TAS-102, oxaliplatino e irinotecán. Además, se han aprobado 5 nuevos agentes biológicos y un inhibidor de moléculas pequeñas, incluido el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab; la proteína de fusión recombinante ziv-aflibercept, que se dirige a VEGF-A, VEGF-B y PlGF; el anticuerpo anti-VEGF-R2 ramucirumab, que inhibe la unión de los ligandos de VEGF VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D; los dos anticuerpos anti-EGFR cetuximab y panitumumab; y el inhibidor del regorafenib de la molécula pequeña TKI. En general, una fluoropirimidina, ya sea 5-FU intravenoso o capecitabina oral, sirve como la base principal de los regímenes de quimioterapia citotóxica. Estudios clínicos recientes han demostrado que en tumores con *KRAS* y *NRAS* de tipo salvaje, los regímenes FOLFOX/ FOLFIRI en combinación con el anticuerpo bevacizumab del anti-VEGF o con el anticuerpo cetuximab o panitumumab del anti-EGFR dan como resultado una eficacia clínica significativamente mejorada sin el empeoramiento de las toxicidades normalmente observado con quimioterapia. Para que los pacientes obtengan el beneficio máximo, deben tratarse con cada uno de estos agentes activos en un enfoque de continuidad del cuidado. El regorafenib y TAS102 están aprobados para el entorno de la enfermedad refractaria a la quimioterapia, pero desafortunadamente, cada medicamento está asociado con toxicidades significativas y una eficacia clínica limitada con tasas de respuesta general muy bajas; la mediana de supervivencia libre de progresión es de aproximadamente 2 meses. Dado todos los regímenes de tratamiento disponibles, la mediana de supervivencia global para CRC metastásico se encuentra ahora en el rango de 28 a 30 meses y, en algunos casos, se acerca o incluso supera los 3 años.

La incidencia de cáncer gástrico, cáncer de esófago y cáncer de páncreas es mucho menor que en el caso del CRC, pero estas enfermedades malignas tienden a ser más agresivas y dar lugar a síntomas relacionados con el tumor. En la mayoría de los casos, no se pueden resecar de manera completa en la cirugía, ya que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento de su diagnóstico inicial. La quimioterapia basada en 5-FU, que usa 5-FU intravenoso o capecitabina oral, por lo general se considera la columna vertebral principal para los regímenes que se dirigen a los cánceres gastroesofágicos. Además, los regímenes basados en cisplatino en combinación con irinotecan o uno de los taxanos (paclitaxel o docetaxel) también exhiben actividad clínica. Las tasas de respuesta en el rango de 40-50% han sido reportadas en estos momentos. La adición del agente biológico trastuzumab a los regímenes de quimioterapia que contienen cisplatino proporciona un beneficio clínico significativo en pacientes con cáncer gástrico metastásico cuyos tumores sobreexpresan el receptor HER-2/*neu*. En la actualidad, no se ha establecido la estructura óptima de fluoropirimidina, y tanto el 5-FU infundido como la capecitabina oral pueden combinarse con cisplatino más trastuzumab. Para la terapia de segunda línea, se recomienda la combinación de ramucirumab más paclitaxel para pacientes con un buen estado funcional y un perfil de comorbilidad favorable. En pacientes que no pueden tolerar una terapia más intensiva, el fármaco único ramucirumab o la monoterapia con paclitaxel son opciones de tratamiento más apropiadas.

Aunque la gemcitabina está aprobada para su uso como agente único en el cáncer de páncreas metastásico, la tasa de respuesta global es baja a menos del 10%, siendo las respuestas completas extremadamente raras. Intensos esfuerzos se han centrado en la incorporación de gemcitabina en varios regímenes de combinación, y en la actualidad, el régimen más utilizado para el tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas metastásico es gemcitabina más nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel [Abraxane]). En pacientes que pueden tolerar un enfoque más agresivo, el régimen FOLFIRINOX, que incluye 5-FU intravenoso, irinotecán y oxaliplatino, se ha convertido en una terapia ampliamente utilizada. Un irinotecán de agente único o irinotecán liposómico en combinación con 5-FU intravenoso son opciones de tratamiento apropiadas en el contexto de segunda línea. En pacientes con cáncer de páncreas en etapa inicial que se han sometido a una resección quirúrgica exitosa, se recomienda la quimioterapia adyuvante con gemcitabina de agente único o 5-FU/leucovorin.

El cáncer hepatocelular (HCC, *Hepatocellular cancer*) ha sido un tumor relativamente difícil de tratar, ya que se produce con frecuencia en el contexto de la enfermedad hepática crónica y la cirrosis. Por lo general, se diagnostica tarde en el curso de una enfermedad hepática crónica, y la gran mayoría de los pacientes tiene una función hepática deficiente y sólo una reserva hepática limitada. En general, se considera que el HCC es una enfermedad resistente a la quimioterapia y, por lo general, no se recomienda la quimioterapia paliativa como terapia de primera línea en pacientes con HCC irresecable o avanzado. El tratamiento con sorafenib como fármaco único actualmente está aprobado para el HCC avanzado o no resecable, y en pacientes que han progresado en el tratamiento con sorafenib de primera línea, se recomienda el regorafenib inhibidor de la tirosina cinasa de molécula pequeña.

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón se divide en dos subtipos histopatológicos principales, célula no pequeña y célula pequeña. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representa aproximadamente 75-80% de todos los casos de cáncer de pulmón, y este grupo incluye adenocarcinoma, cáncer de células escamosas y cáncer de células grandes, mientras que el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) constituye el resto 20-25%. Cuando el NSCLC se diagnostica en una etapa avanzada con enfermedad metastásica, el pronóstico es extremadamente pobre, con una supervivencia media de alrededor de 8 meses. Está claro que la prevención (princi-

palmente mediante la prevención del tabaquismo) y la detección temprana siguen siendo los medios de control más importantes. Cuando se diagnostica en una etapa temprana, la resección quirúrgica da como resultado la curación del paciente. Además, estudios recientes han demostrado que la quimioterapia adyuvante basada en platino proporciona un beneficio de supervivencia en pacientes con enfermedad patológica en estadio IB, II y IIIA. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las metástasis a distancia se han producido en el momento del diagnóstico. En ciertos casos, se puede ofrecer radioterapia para aliviar el dolor, la obstrucción de las vías respiratorias o el sangrado, y para tratar a pacientes cuyo estado de funcionamiento no permitiría tratamientos más agresivos.

En pacientes con enfermedad avanzada, por lo general se recomienda la quimioterapia sistémica. Los regímenes de combinación que incluyen un agente de platino ("dobletes de platino") parecen superiores a los dobletes de no platino, y el cisplatino o el carboplatino son agentes de platino apropiados para dichos regímenes. Para el segundo medicamento, paclitaxel y vinorelbina parecen tener actividad independiente de la histología, mientras que el pemetrexed antifolato debe usarse para el cáncer de células no escamosas y la gemcitabina para el cáncer de células escamosas. Para pacientes con buen estado funcional y aquellos con histología no escamosa, la combinación del anticuerpo bevacizumab del anti-VEGF con carboplatino y paclitaxel es una opción de tratamiento estándar. En pacientes considerados no candidatos apropiados para el tratamiento con bevacizumab y aquellos con histología de células escamosas, un régimen de quimioterapia basado en platino en combinación con el anticuerpo cetuximab del anti-EGFR es una estrategia de tratamiento razonable. La quimioterapia de mantenimiento con pemetrexed ahora se usa en pacientes con NSCLC no escamoso cuya enfermedad se ha mantenido estable después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino.

Los pacientes con NSCLC avanzado deben someterse a pruebas moleculares de su tumor. Los pacientes cuyos tumores contienen una mutación accionable deben recibir una terapia dirigida. Por ejemplo, la terapia de primera línea con erlotinib mejora significativamente los resultados en pacientes con NSCLC avanzado con mutaciones de EGFR sensibilizantes, que incluyen deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R). El afatinib es un inhibidor de molécula pequeña de EGFR, HER2 y HER4, y está aprobado para el tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 de EGFR o mutaciones del exón 21. El osimertinib está aprobado para el tratamiento del NSCLC mutante metastásico EGFR T790M después de la progresión en o después de la terapia con EGFR TKI. Esta pequeña molécula es importante, ya que es capaz de superar la resistencia que surge de la aparición de la mutación del guardián T790M, ya sea *de novo* o después de la terapia anterior EGFR TKI. En NSCLC que es ALK-positivo, se han desarrollado tres nuevas moléculas pequeñas: crizotinib, ceritinib y alectinib. El crizotinib es el inhibidor de la ALK de primera generación, mientras que el ceritinib y el alectinib tienen eficacia clínica en pacientes cuya enfermedad ha progresado o que han llegado a ser intolerantes al crizotinib.

El NSCLC de células escamosas constituye aproximadamente 30% de NSCLC. Esta forma de NSCLC responde a la quimioterapia basada en platino con cisplatino o carboplatino en combinación con gemcitabina. Estudios recientes han demostrado una actividad clínica superior cuando el cisplatino y la gemcitabina se combinan con el anticuerpo necitumumab del anti-EGFR en comparación con la combinación de cisplatino y gemcitabina en el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica. En 2015, se aprobó el inhibidor del punto de control inmunológico nivolumab para tratar el NSCLC de células escamosas metastásico cuyo cáncer ha progresado durante o después de la quimioterapia estándar basada en platino. Este agente se une al receptor PD-1 e inhibe la vía de señalización inmune PD-1, que luego conduce a la activación y proliferación de células T, así como a la inhibición de células reguladoras de T.

El cáncer de pulmón de células pequeñas es la forma más agresiva de cáncer de pulmón. Suele ser delicadamente sensible, al menos inicialmente, a esquemas de combinación platinados, que incluyen cisplatino y etopósido o cisplatino e irinotecán. Desafortunadamente, la resistencia a los medicamentos finalmente se desarrolla en casi todos los pacientes con enfermedad extensa. Cuando se diagnostica en una etapa temprana, esta enfermedad es potencialmente curable usando quimioterapia combinada y radioterapia. El topotecan se usa como monoterapia de segunda línea en pacientes que han fallado en un régimen basado en platino.

CÁNCER OVÁRICO

En la mayoría de las pacientes, el cáncer de ovario permanece oculto y se vuelve sintomático sólo después de que ya haya hecho metástasis a la cavidad peritoneal. En esta etapa, por lo general se presenta con ascitis maligna. Es importante diagnosticar con precisión este cáncer con laparoscopia, ultrasonido y tomografía computarizada. Las pacientes con enfermedad en estadio I parecen beneficiarse de la radioterapia de todo el abdomen y pueden recibir beneficios adicionales de la quimioterapia combinada con cisplatino y ciclofosfamida. La quimioterapia de combinación es el enfoque estándar para la enfermedad en estadio III y estadio IV. Los estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la combinación de paclitaxel y cisplatino proporciona un beneficio de supervivencia en comparación con la combinación estándar previa de cisplatino más ciclofosfamida. Más recientemente, carboplatino más paclitaxel se ha convertido en el tratamiento de elección. En pacientes que presentan enfermedad recurrente, topotecán, altretamina o doxorrubicina liposomal se usan como monoterapia de agente único.

CÁNCER TESTICULAR

La introducción de la quimioterapia combinada basada en platino ha supuesto un cambio impresionante en el tratamiento de pacientes con cáncer testicular avanzado. En la actualidad, la quimioterapia se recomienda para pacientes con seminomas en estadio IIC o estadio III y enfermedad no seminomatosa. Más del 90% de los pacientes responden a la quimioterapia y, dependiendo de la extensión y la gravedad de la enfermedad, se observan remisiones completas en 70-80% de los pacientes. Más del 50% de los pacientes que alcanzan la remisión completa se curan con quimioterapia. En pacientes con buenas características de riesgo, tres ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina (protocolo PEB) o cuatro ciclos de cisplatino y etopósido producen resultados prácticamente idénticos. En pacientes con enfermedad de alto riesgo, se puede usar la combinación de cisplatino, etopósido e ifosfamida, así como etopósido y bleomicina con dosis altas de cisplatino.

MELANOMA MALIGNO

El melanoma maligno es curable con resección quirúrgica cuando se presenta localmente (véase también el capítulo 61). Sin embargo, una vez que ha ocurrido la metástasis, es uno de los cánceres más difíciles de tratar debido a la resistencia a los medicamentos. Mientras

que la dacarbazina, la temozolomida y el cisplatino son los agentes citotóxicos más activos para esta enfermedad, las tasas de respuesta global a estos agentes siguen siendo bajas. Los agentes biológicos, incluidos el IFN-α y la interleucina 2 (IL-2), tienen una mayor actividad que los agentes citotóxicos tradicionales, y el tratamiento con altas dosis de IL-2 ha conducido a curas, aunque en un subconjunto relativamente pequeño de pacientes. El **ipilimumab** se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte–associated*), que se expresa en la superficie de las células T CD4 y CD8 activadas. CTLA-4 normalmente actúa como freno de la actividad antitumoral de las células T. La unión de ipilimumab da como resultado la inhibición de la interacción entre CTLA-4 y sus ligandos blanco CD80/ CD86 y de este modo mejora las respuestas inmunitarias de células T, que incluyen la activación y proliferación de células T. Este agente está aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico. Más recientemente, el ipilimumab es recomendado como terapia adyuvante para el melanoma cutáneo luego de una resección quirúrgica completa, con tratamiento hasta por 3 años.

El **nivolumab** y **pembrolizumab** son anticuerpos IgG4 que se unen al receptor de muerte programado (PD, *programmed death*) -1, que se expresa en células T, e inhiben la interacción entre el ligando de muerte programado 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) , el ligando 2 (PD-L2,*programmed death ligand 2*) y el receptor PD-1. La vía de señalización de PD-1 media un mecanismo de escape inmune, y la inhibición de esta ruta aumenta la respuesta inmune de las células T, lo que conduce a la activación y proliferación de las células T. Cada uno de estos agentes está aprobado para el melanoma irresecable o metastásico como monoterapia. Además, el nivolumab también está aprobado en combinación con ipilimumab para el melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF V600.

La mutación BRAF V600E ha sido identificada en la gran mayoría de los melanomas. Esta mutación da como resultado la activación constitutiva de cinasa la BRAF, que luego conduce a la activación de vías de señalización flujo abajo implicadas en el crecimiento y la proliferación celular. Dos inhibidores orales y altamente selectivos de molécula pequeña de BRAF V600E están aprobados para el melanoma metastásico: **vemurafenib** y **dabrafenib**. Se están realizando estudios para determinar su actividad en combinación con otros agentes citotóxicos y biológicos para el melanoma metastásico, así como su papel potencial en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del melanoma en etapa inicial. El trametinib y el cobimetinib son inhibidores reversibles de la cinasa 1 regulada por señal extracelular activada por mitógeno (MEK1, *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase 1*) y la cinasa 2 (MEK2, *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase 2*), y en combinación con una molécula inhibidora de BRAF, están aprobados para pacientes con melanoma metastásico cuyos tumores expresan la mutación de BRAF V600E o V600K. Si bien estos agentes tienen actividad clínica como monoterapias, los estudios clínicos sugieren que la actividad clínica más prometedora se observa cuando se usan en combinación con un inhibidor de BRAF.

CÁNCER DE CEREBRO

En general, la quimioterapia ha tenido una eficacia limitada en el tratamiento de los gliomas malignos. Debido a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, las nitrosoureas han sido históricamente los agentes más activos en esta enfermedad. La carmustina (BCNU) se ha utilizado como un agente único, o lomustina (CCNU) se puede utilizar en combinación con procarbazina y vincristina (régimen de PCV). Además, el agente alquilante **temozolomida** es activo cuando se combina con radioterapia y también se usa en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM, *glioblastoma multiforme*) recién diagnosticado, así como en aquellos con enfermedad recurrente. El subtipo oligodendroglioma histopatológico ha demostrado ser especialmente quimiosensible, y el régimen de combinación de PCV es el tratamiento de elección para esta enfermedad. Ahora está bien establecido que el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia ha documentado actividad clínica en GBM adulto. Actualmente, la bevacizumab está aprobada como agente único para la GBM en adultos en el contexto de la enfermedad progresiva después de la quimioterapia de primera línea.

MALIGNIDADES SECUNDARIAS QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER

El desarrollo de neoplasias malignas secundarias es una complicación tardía de los agentes alquilantes y del etopósido epipodofilotoxina. Para ambas clases de fármacos, la neoplasia maligna secundaria más frecuente es la leucemia mielógena aguda (AML). La AML se desarrolla en hasta 15% de pacientes con linfoma de Hodgkin que recibieron radioterapia más quimioterapia MOPP y en pacientes con mieloma múltiple, carcinoma de ovario o carcinoma de mama tratado con melfalán. El mayor riesgo de AML se observa tan pronto como 2-4 años después del inicio de la quimioterapia y, por lo general, alcanza su punto máximo a los 5 y 9 años. Con las mejoras en la eficacia clínica de varios regímenes de quimioterapia de combinación que resultan en una supervivencia prolongada y, en algunos casos, la curación real del cáncer, la cuestión de cómo los segundos cánceres pueden afectar la supervivencia a largo plazo adquiere una mayor importancia. Ciertos agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida) pueden ser menos carcinogénicos que otros (p. ej., melfalán). Además de la AML, otras malignidades secundarias se han descrito bien, incluido el linfoma no Hodgkin y el cáncer de vejiga, el último más típicamente asociado con la terapia con ciclofosfamida. El etopósido puede dar lugar a una translocación 11:23, que se ha asociado con el desarrollo de los subtipos histológicos de AML M4 y M5.

RESUMEN Fármacos anticancerígenos

- Véase cuadros 54-2, 52-3, 52-4 y 52-5.

PREPARACIONES DISPONIBLES

Se remite al lector a Internet y a la literatura de los fabricantes para obtener la información más reciente sobre preparaciones disponibles.

REFERENCIAS

Libros y monografías

Abeloff MD, *et al*. *Clinical Oncology*. 5th ed. Elsevier; 2014.

Barakat RR, *et al*. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Chu E, DeVita VT Jr. *Cancer Chemotherapy Drug Manual 2017*. 17th ed. Jones & Bartlett.

DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

Harris JR, *et al*. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Hoppe R, *et al*. *Textbook of Radiation Oncology*. 3rd ed. Elsevier; 2010.

Kantoff PW, *et al*. *Prostate Cancer: Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Kelsen DP, *et al*. *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practices*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Kufe D, *et al*. *Cancer Medicine*. 7th ed. BC Decker; 2006.

Mendelsohn J, *et al*. *The Molecular Basis of Cancer*. 3rd ed. Saunders; 2008.

Pass HI, *et al*. *Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

Pizzo PA, Poplack AG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. Weinberg RA.*Biology of Cancer*. 2nd ed. Taylor & Francis, 2013.

Artículos y revistas

DeVita VT, Chu E. The history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68:8643.

Redmond KM, *et al*. Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. *Front Biosci* 2008; 13:5138

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La tasa de supervivencia a 5 años para pacientes con CRC en estadio III de alto riesgo es del orden del 25-30%. Debido a que el paciente no presenta síntomas después de la cirugía y no tiene enfermedades comórbidas, sería un candidato apropiado para recibir quimioterapia adyuvante agresiva. La quimioterapia adyuvante por lo general se inicia de 4 a 6 semanas después de la cirugía para permitir suficiente tiempo para que la herida quirúrgica se cure. La recomendación habitual sería administrar 6 meses de quimioterapia basada en oxaliplatino usando 5-FU intravenoso o capecitabina oral como la base de fluoropirimidina en combinación con oxaliplatino. Los pacientes con deficiencia parcial o completa en la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) experimentan una mayor incidencia de toxicidad severa a fluoropirimidinas en forma de mielosupresión, toxicidad gastrointestinal en forma de mucositis y diarrea, y neurotoxicidad. Este es un síndrome farmacogenético autosómico recesivo que está presente hasta en un 10% de la población de América del Norte (véase capítulo 5). Aunque las mutaciones en DPD pueden identificarse en células mononucleares de sangre periférica, casi 50% de los pacientes que muestran toxicidad grave de 5-FU no tienen una mutación definida en el gen DPD. Además, tales mutaciones pueden no dar como resultado una expresión reducida de la proteína DPD o en una actividad enzimática alterada. Por esta razón, las pruebas genéticas no se recomiendan en este momento como parte de la práctica clínica habitual. Ahora hay un inmunoensayo que puede medir niveles de fármaco 5-FU en la sangre periférica que pueden ayudar a guiar la dosificación de 5-FU incluso en pacientes con deficiencia de DPD.

CAPÍTULO

55

Inmunofarmacología

Douglas F. Lake, PhD y Adrienne D. Briggs, MD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 45 años con leucemia mielógena aguda de alto riesgo se somete a altas dosis de quimioterapia seguidas de un trasplante alogénico de células madre de un donante sin parentesco de consanguinidad. Él recibe tacrolimus y una dosis baja de metotrexato como profilaxis para la enfermedad de injerto contra huésped. Un mes después de la recuperación del recuento sanguíneo, desarrolla una erupción cutánea a pesar de la terapia de tacrolimus en curso. Una biopsia de piel confirma enfermedad injerto *vs* huésped aguda de grado II. ¿Cómo debe manejarse este caso farmacológicamente en este punto?

Los agentes que suprimen el sistema inmune desempeñan un papel importante para prevenir el rechazo de injertos de órganos o tejidos y en el tratamiento de ciertas enfermedades que surgen de la desregulación de la respuesta inmune. Si bien los detalles de los mecanismos de la acción de varios de estos agentes aún son desconocidos, el conocimiento de los elementos del sistema inmune es útil para comprender sus efectos. Los agentes que aumentan la respuesta inmune o alteran selectivamente el equilibrio de varios componentes del sistema inmune también resultan importantes en el manejo de ciertas enfermedades como el cáncer, el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida sida (AIDS,** *acquired immune deficiency sindrome*) y enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Un número creciente de otras afecciones (infecciones, enfermedades cardiovasculares, trasplante de órganos) también son áreas para la manipulación inmune.

ELEMENTOS DEL SISTEMA INMUNE

RESPUESTAS INMUNES NORMALES

El sistema inmune ha evolucionado para proteger al huésped de la invasión de patógenos y eliminar la enfermedad. Cuando funciona en condiciones óptimas, el sistema inmune responde excelentemente a la invasión de patógenos, al tiempo que conserva la capacidad de reconocer los tejidos propios y los antígenos a los que es tolerante. La protección contra infecciones y enfermedades se provee por los esfuerzos conjuntos de los sistemas inmune adaptativo e innato.

El sistema inmune innato

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra patógenos invasores (p. ej., bacterias, virus, hongos, parásitos) y consiste en componentes mecánicos, bioquímicos y celulares. Los componentes mecánicos incluyen piel/epidermis y moco; los componentes bioquímicos incluyen péptidos antimicrobianos y proteínas (p. ej., defensinas), complemento, enzimas (p. ej., lisozima, hidrolasas ácidas), interferones, pH ácido y radicales libres (p. ej., peróxido de hidrógeno, aniones superóxido); los componentes celulares incluyen neutrófilos, monocitos, macrófagos, células asesinas naturales (NK) y células asesinas naturales T (NKT). A diferencia de la inmunidad adaptativa, la respuesta inmune innata existe antes de la infección, no se intensifica por infecciones repetidas y generalmente no es antígeno-específico. Una piel o mucosa intacta es la primera barrera para la infección. Cuando se rompe esta barrera, se provoca una respuesta inmune innata inmediata, conocida como "inflamación", y que finalmente conduce a la destrucción del patógeno. El proceso de destrucción de patógenos se puede lograr, por ejemplo, mediante componentes bioquímicos como lisozima (que descompone el peptidoglucano, estructura básica de la pared celular de las bacterias) y la activación del complemento. Los componentes del complemento (véase figura 55-1) potencian la fagocitosis por macrófagos y neutrófilos a través de la acción de las opsoninas (C3b) y los quimioatrayentes (C3a, C5a), que reclutan células inmunes del torrente sanguíneo al sitio de la infección. La activación del complemento finalmente conduce a la lisis de patógenos a través de la generación de un complejo de ataque de membrana que crea agujeros en la membrana del patógeno, eliminándolo. Aunque la cascada de complemento ayuda a eliminar los

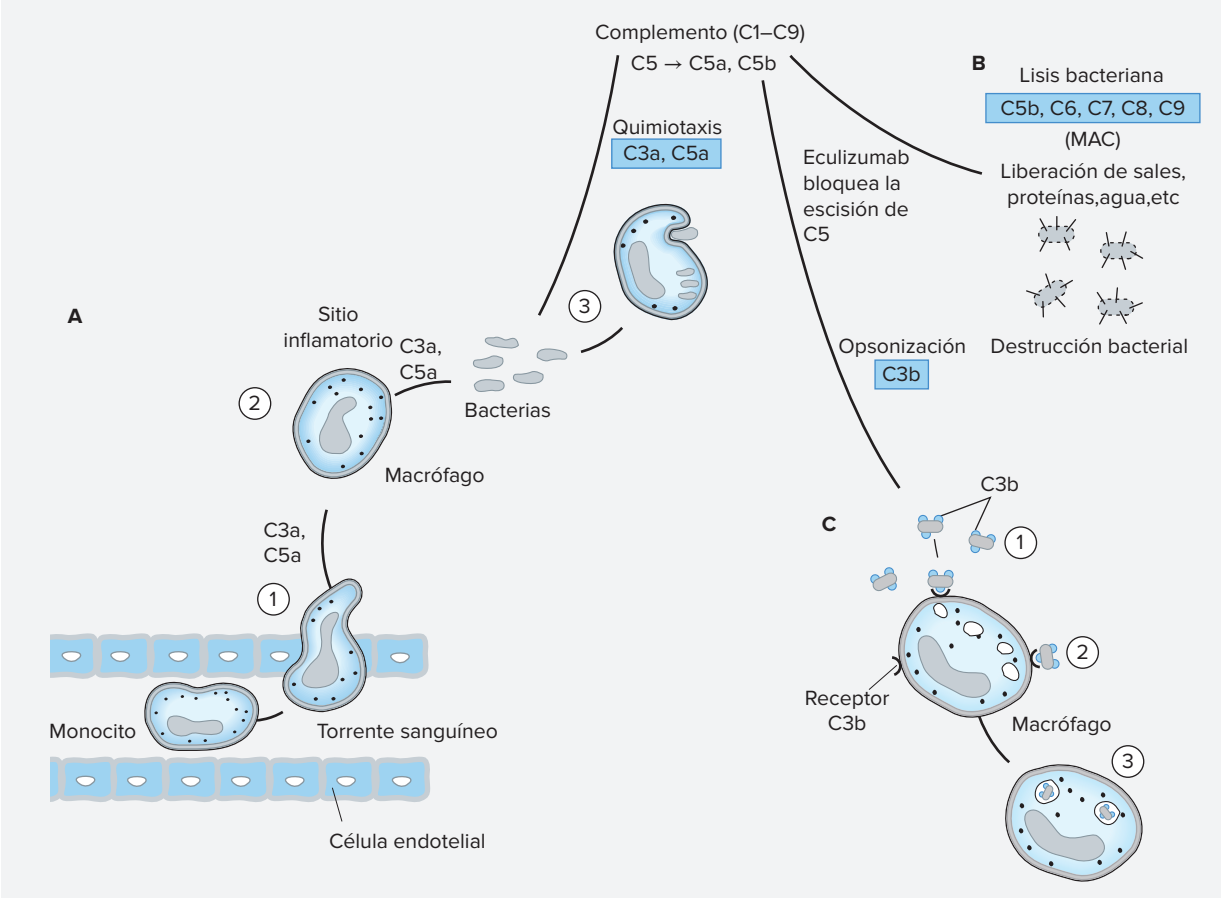


FIGURA 55-1 Función del complemento en la inmunidad innata. El complemento se compone de nueve proteínas (C1-C9), que se dividen en fragmentos durante la activación. **A:** Los componentes del complemento (C3a, C5a) atraen a los fagocitos 1) a los sitios inflamatorios 2), donde ingieren y degradan los patógenos 3). **B:** Los componentes del complemento C5b, C6, C7, C8 y C9 se asocian para formar un complejo de ataque de membrana (MAC) que mediante la lisis provoca la destrucción de las bacterias. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la escisión de C5. **C:** El componente del complemento C3b es una opsonina que recubre las bacterias 1) y facilita su ingestión 2) y la digestión 3) por los fagocitos.

patógenos invasores del huésped, en algunos individuos con deficiencia de inhibidor del complemento, el complemento puede lisar los glóbulos rojos del huésped y causar una enfermedad llamada hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH). Estos pacientes pueden tratarse con un **anticuerpo monoclonal (Mab)** que se une al componente C5 del complemento (véase la sección Mab a continuación), interrumpiendo la cascada lítica. Los pacientes que toman un inhibidor de C5 corren el riesgo de contraer infecciones meningocóccicas potencialmente mortales.

Durante la respuesta inflamatoria desencadenada por la infección, los neutrófilos y monocitos ingresan a los sitios tisulares de la circulación periférica. Esta afluencia celular está mediada por la acción de las **citocinas quimioatrayentes (quimiocinas)** (p. ej., interleucina-8 [IL-8; CXCL8], proteína quimiotáctica -1 [MCP-1; CCL2] y citocina proinflamatoria de macrófagos-1α [MIP- 1α; CCL3]) liberada a partir de células endoteliales activadas y células inmunes (principalmente macrófagos tisulares) en el sitio inflamatorio. La salida de las células inmunes de los vasos sanguíneos al sitio inflamatorio está mediada por interacciones adhesivas entre los receptores de la superficie celular (p. ej., L-selectina, integrinas) de las células inmunes y ligandos (p. ej., sialil-Lewis x, molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1]) en la superficie de la célula endotelial activada. Los macrófagos tisulares así como las células dendríticas expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que incluyen receptores tipo Toll (TLR), receptores similares a dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR), receptores scavenger, receptores de manosa y proteína de unión a lipopolisacáridos (LPS), que reconoce los componentes clave del patógeno conservado evolutivamente denominado patrón molecular asociado a patógenos (PAMP). Los ejemplos de PAMP incluyen DNA no metilado derivado de microbio CpG, flagelina, RNA bicatenario, peptidoglicano y LPS. Los PRR reconocen los PAMP en varios componentes de patógenos y estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas e interferones. Si la respuesta inmune innata se ejecuta con éxito, el patógeno invasor es ingerido, degradado y eliminado, y la enfermedad se previene o es de corta duración.

Además de los monocitos y neutrófilos, las **células asesinas naturales (NK)**, **asesinas naturales T (NKT)** y **gamma-delta T (γδ T)** reclutadas en el sitio inflamatorio contribuyen a la respuesta innata al secretar interferón gamma (IFN-γ) e interleucina-17 (IL-17)*,

* Los interferones y las interleucinas son citocinas, lo cual es analizado posteriormente en este capítulo.

ACRÓNIMOS

ADA	Adenosin desaminasa
ADC	Conjugado anticuerpo-fármaco
ALG	Globulina antilinfocítica
APC	Célula presentadora de antígeno
ATG	Globulina antitimocítica
CD	Grupo de diferenciación
Célula NK	(Célula asesina natural)
CSF	Factor estimulante de colonias
CTL	Linfocito T citotóxico
DC	Célula dendrítica
DTH	(Hipersensibilidad de tipo retardado)
FKBP	(Proteína de unión a FK)
GVHD	Enfermedad de injerto contra huésped
HAMA	(Anticuerpo humano antirratón)
HLA	(Antígeno leucocitario humano)
IFN	(Interferón)
IGIV	(Inmunoglobulina intravenosa)
IL	(Interleucina)
LFA	Antígeno asociado a la función de los leucocitos
Mab	(Anticuerpo monoclonal)
MHC	(Complejo mayor de histocompatibilidad)
SCID	(Inmunodeficiencia combinada severa)
TCR	Receptor de células T
TGF-β	Factor de crecimiento transformante-β
TH1, TH2	Células ayudantes tipo 1 y 2
TNF	Factor de necrosis tumoral

que activan los macrófagos del tejido residente y las células dendríticas y reclutan neutrófilos, respectivamente, para eliminar con éxito los patógenos invasores. Las células NK se denominan así porque pueden reconocer y destruir células normales infectadas por virus así como células tumorales sin estimulación previa. Esta actividad está regulada por "receptores de tipo inmunoglobulina de células asesinas" (KIR) en la superficie de las células NK que son específicas para las moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad principal (MHC). Cuando las células NK se unen a las proteínas MHC de clase I (expresadas en todas las células nucleadas), estos receptores emiten señales inhibitorias, lo que les impide eliminar las células huésped normales. Las células tumorales o las células infectadas con virus que tienen una expresión regulada negativa de MHC de clase I no interaccionan con estos KIR, dando como resultado la activación de las células NK y la posterior destrucción de la célula blanco. Las células NK matan a las células blanco liberando gránulos citotóxicos como perforinas y granzimas que inducen la muerte celular programada.

Las células NKT expresan receptores de células T así como también receptores que se encuentran comúnmente en las células NK. Las células NKT reconocen los antígenos lipídicos microbianos presentados por una clase única de moléculas de tipo MHC conocidas como CD1 y se han implicado en la defensa del huésped frente a agentes microbianos, enfermedades autoinmunes y tumores.

Sistema inmune adaptativo

El sistema inmune adaptativo se moviliza por señales de la respuesta innata cuando los procesos innatos son incapaces de hacer frente a una infección. El sistema inmune adaptativo tiene una serie de características que contribuyen a su éxito en la eliminación de patógenos. Estos incluyen la capacidad de 1) responder a una variedad de antígenos, cada uno de una manera específica; 2) discriminar entre antígenos extraños ("no propios") (patógenos) y autoantígenos del huésped; y (3) responden a un antígeno previamente encontrado de una manera aprendida iniciando una respuesta de memoria vigorosa. Esta respuesta adaptativa culmina en la producción de **anticuerpos**, que son los efectores de la **inmunidad humoral**; y la activación de los **linfocitos T**, que son los efectores de la **inmunidad mediada por células**.

La inducción de inmunidad adaptativa específica requiere la participación de **células profesionales presentadoras de antígeno (APC)**, que incluyen células dendríticas (DC), macrófagos y linfocitos B. Estas células desempeñan una función fundamental en la inducción de una respuesta inmune adaptativa debido a su capacidad para fagocitar antígenos particulares (p. ej., patógenos) o antígenos de proteína endocitosa y digerirlas enzimáticamente para generar péptidos, que luego se cargan en proteínas MHC de clase I o clase II y "presentados" al receptor de células T de superficie celular (TCR) (véase figura 55-2). Las células T CD8 reconocen complejos de péptido de clase I-MHC, mientras que las células T CD4 reconocen complejos de péptido de clase II-MHC. Al menos dos señales son necesarias para la activación de las células T. La primera señal se administra después del acoplamiento del TCR con moléculas de MHC unidas a péptido. En ausencia de una segunda señal, las células T dejan de responder (anérgicas) o sufren apoptosis. La segunda señal implica la unión de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80 [también conocido como B7-1] y CD86 [también conocido

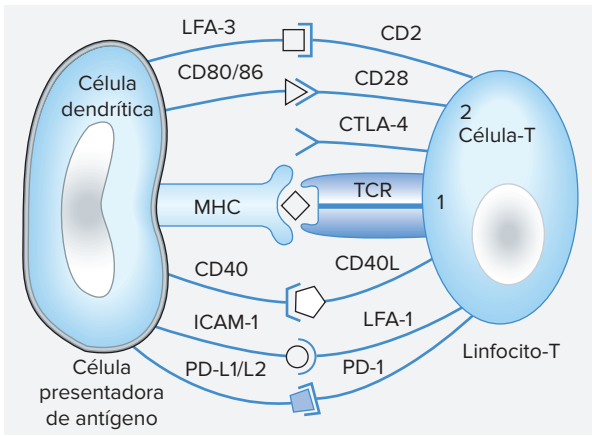


FIGURA 55-2 La activación de células T por una célula presentadora de antígeno requiere el compromiso del receptor de células T por el complejo MHC-péptido (señal 1) y la unión de las moléculas coestimuladoras (CD80, CD86) en la célula dendrítica a CD28 en la célula T (señal 2). Las señales de activación se ven reforzadas por las interacciones CD40/CD40L e ICAM-1/LFA-1. En una respuesta inmune normal, la activación de células T está regulada por CTLA-4 y PD-1 derivados de células T. CTLA-4 se une a CD80 o CD86 con mayor afinidad que CD28 y envía señales inhibitorias al núcleo de la célula T, mientras que la ligación de PD-1 por PD-L1 o -L2 también inhibe la proliferación de células T.

como B7-2]) en el APC a sus respectivos ligandos (CD40L para CD40, CD28 para CD80 o CD86). La activación de las células T se regula a través de un circuito de retroalimentación negativa que involucra a otra molécula conocida como antígeno 4 asociado a linfocitos T (CTLA-4). Tras la participación de CD28 con CD80 o CD86, CTLA-4 en el citoplasma se moviliza a la superficie celular donde, debido a su mayor afinidad de unión a CD80 y CD86, supera o desplaza a CD28, lo que da como resultado la supresión de la activación y proliferación de células T. Esta propiedad de CTLA-4 se ha explotado como una estrategia para mantener una respuesta inmune deseable, como la dirigida contra el cáncer. Un anticuerpo humanizado recombinante (ipilimumab) que se une a CTLA-4 impide su asociación con CD80/CD86. Al hacerlo, el estado activado de las células T se mantiene. La proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) es otro regulador negativo de las células T. La unión de PD-1 con sus ligandos (PD-L1 o PD-L2) suprime la actividad de las células T. Al igual que CTLA-4, los Mab se han desarrollado para bloquear la interacción de PD-1 con PD-L1, teniendo el efecto de la activación sostenida de las células T. Los Mab frente a CTLA-4 y PD-1/PD-L1 son inhibidores del punto de control inmune. Se han asociado en algunos pacientes con el desarrollo de toxicidad autoinmune que disminuye al suspenderse la terapia con Mab.

Los linfocitos T se desarrollan y aprenden a reconocer a los antígenos propios y no propios del individuo; aquellas células T que se unen con alta afinidad a autoantígenos en el timo sufren apoptosis (selección negativa), mientras que aquellas que son capaces de reconocer antígenos extraños en presencia de moléculas de MHC propias son retenidas y expandidas (selección positiva) para exportar a la periferia (nodos linfáticos, bazo, tejido linfoide asociado a la mucosa, sangre periférica), donde se activan después de encontrar péptidos presentados en el MHC (véase figuras 55-2 y 55-3).

Los estudios que usan clones de células T murinas han demostrado la presencia de dos subconjuntos de linfocitos T ayudantes (**TH1** y **TH2**) basados en las citocinas que secretan después de la activación. El subconjunto TH1 produce de forma característica IFN-γ, IL-2 e IL-12 e induce inmunidad mediada por células mediante la activación de macrófagos, células T citotóxicas (CTL) y células NK. El subconjunto TH2 produce IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (y algunas veces IL-13), que inducen la proliferación y diferenciación de células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La IL-10 producida por las células TH2 inhibe la producción de citocina por las células TH1 a través de la regulación negativa de la expresión de MHC por las APC. Por el contrario, el IFN-γ producido por las células TH1 inhibe la proliferación de las células TH2 (véase figura 55-3). Aunque estos subconjuntos han sido bien descritos *in vitro*, la naturaleza del desafío antigénico que provoca un fenotipo TH1 o TH2 es menos clara. Las bacterias extracelulares típicamente provocan la elaboración de citocinas TH2, que culminan en la producción de anticuerpos neutralizantes u opsónicos. Por el contrario, los organismos intracelulares (p. ej, micobacterias) provocan la producción de citocinas TH1, que conducen a la activación de células efectoras como macrófagos.

Otro subconjunto de células T CD4 que secretan IL-17 (TH17) es importante en el reclutamiento de leucocitos en sitios de patógenos bacterianos y fúngicos. Las células TH17 también contribuyen a la patogénesis de enfermedades autoinmunes como la psoriasis, la enfermedad inflamatoria del intestino, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. De hecho, los nuevos Mab para algunas de estas enfermedades que neutralizan la IL-17 al unirse a la citocina en sí o a su receptor (véase la sección de Mab a continuación) han sido recientemente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration)*.

Los linfocitos T reguladores (Treg) constituyen una población de células T CD4 que es esencial para prevenir la autoinmunidad y la alergia, así como para mantener la homeostasis y la tolerancia a los autoantígenos. Esta población celular existe como Treg (nTreg) natural, derivado directamente del timo, y células reguladoras T inducidas (adaptativas) (iTreg) generada a partir de células T CD4 vírgenes en la periferia. Ambas poblaciones también han demostrado inhibir la respuesta inmune antitumoral y están implicadas en el fomento del crecimiento y la progresión del tumor. Los intentos recientes para distinguir ambas poblaciones han dado lugar al descubrimiento de un factor de transcripción, Helios, en nTreg pero no en células iTreg.

Los linfocitos T CD8 reconocen péptidos procesados endógenamente presentados por células infectadas por virus o células tumorales. Estos péptidos son generalmente fragmentos de nueve aminoácidos derivados de proteínas de antígenos tumorales o de virus en el citoplasma y se cargan en moléculas MHC de clase I (véase figura 55-2) en el retículo endoplásmico. En contraste, las moléculas del MHC de clase II presentan péptidos (por lo general, 11-22 aminoácidos) derivados de patógenos extracelulares (exógenos) a las células T ayudantes CD4. En algunos casos, los antígenos exógenos, tras la ingestión por APC, se pueden presentar en moléculas MHC de clase I a células T CD8. Este fenómeno, denominado "presentación cruzada", implica retro-translocación de antígenos del endosoma al citosol para la generación de péptidos en el proteosoma y se cree que es útil para generar respuestas inmunes efectivas contra células hospedadoras infectadas que son incapaces de cebar linfocitos T. Tras la activación, las células T CD8 inducen la muerte de la célula blanco a través de las enzimas granulares líticas ("granzimas"), la perforina y las rutas de apoptosis del ligando Fas-Fas (Fas-FasL).

Los linfocitos B se someten a selección en la médula ósea, durante la cual los linfocitos B autorreactivos se delecionan clonalmente mientras que los clones de células B específicos para antígenos extraños son retenidos y expandidos. El repertorio de especificidades de antígenos por células T está genéticamente determinado y surge del reordenamiento del gen del *receptor de células T*, mientras que las especificidades de las células B surgen del reordenamiento del gen de *inmunoglobulina*; para ambos tipos de células, estas determinaciones ocurren antes de los encuentros con el antígeno. Tras un encuentro con el antígeno, una célula B madura se une al antígeno, lo internaliza y lo procesa, y presenta su péptido unido a MHC de clase II a células ayudantes CD4, que a su vez secretan IL-4 e IL-5. Estas interleucinas estimulan la proliferación y diferenciación de células B en células B de memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La respuesta primaria de los anticuerpos consiste principalmente en inmunoglobulinas de clase IgM. La posterior estimulación antigénica da como resultado una respuesta de "estímulo" vigorosa acompañada de un cambio de clase (isotipo) para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE con diversas funciones efectoras (véase figura 55-3). Estos anticuerpos también experimentan maduración de afinidad, lo que les permite unirse más eficientemente al antígeno. Con el paso del tiempo, esto da como resultado la eliminación acelerada de microorganismos en infecciones posteriores. Los anticuerpos median sus funciones actuando como opsoninas para potenciar la fagocitosis y la citotoxicidad celular y activando el complemento para provocar una respuesta inflamatoria e inducir la lisis bacteriana (véase figura 55-4).

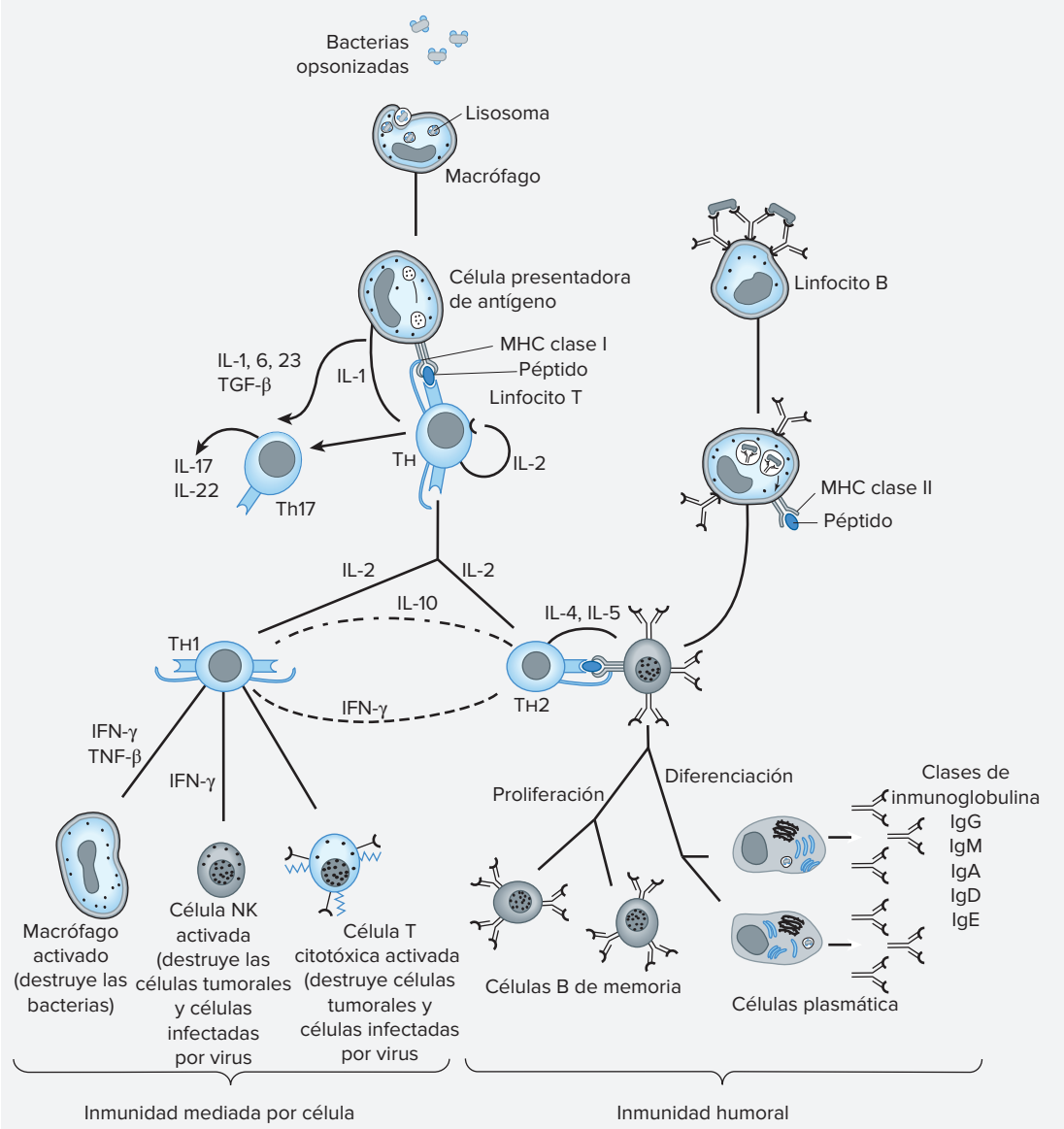


FIGURA 55-3 Esquema de interacciones celulares durante la generación de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células (véase texto). El brazo mediado por células de la respuesta inmune implica la ingestión y digestión del antígeno por células presentadoras de antígenos como macrófagos. Las células Th activadas secretan IL-2, que causa la proliferación y activación de linfocitos T citotóxicos así como de subconjuntos de células TH1 y TH2. Las células TH1 también producen IFN-γ y TNF-β, que pueden activar directamente los macrófagos y las células NK. Las células TH17 pueden ser inducidas por la secreción de IL-1, -6, -23 o TGF-β por células presentadoras de antígeno; las células TH17 son inflamatorias y secretan IL-17 y -22. La respuesta humoral se desencadena cuando los linfocitos B unen el antígeno a través de su inmunoglobulina de superficie. A continuación, son inducidos por IL-4 e IL-5 derivadas de TH2 para proliferar y diferenciarse en células de memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las citocinas reguladoras como IFN-γ e IL-10 regulan negativamente las respuestas TH2 y TH1, respectivamente (flechas discontinuas).

RESPUESTAS INMUNES ANORMALES

Mientras que la respuesta inmune que funciona normalmente puede neutralizar con éxito toxinas, inactivar virus, destruir células transformadas y eliminar patógenos, las respuestas inapropiadas pueden conducir a un extenso daño tisular (hipersensibilidad) o reactividad contra autoantígenos (autoinmunidad); por el contrario, puede producirse una alteración de la reactividad a los objetivos apropiados (inmunodeficiencia) y anular los mecanismos de defensa esenciales.

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad se puede clasificar como mediada por anticuerpos o mediada por células. Tres tipos de hipersensibilidad están mediados por anticuerpos (tipos I-III), mientras que el cuarto es mediado por células (tipo IV). La hipersensibilidad se produce en dos fases: la fase de sensibilización y la fase efectora. La sensibilización ocurre en el encuentro inicial con un antígeno; la fase efectora implica memoria inmunológica y da como resultado una patología tisular en un encuentro posterior con ese antígeno.

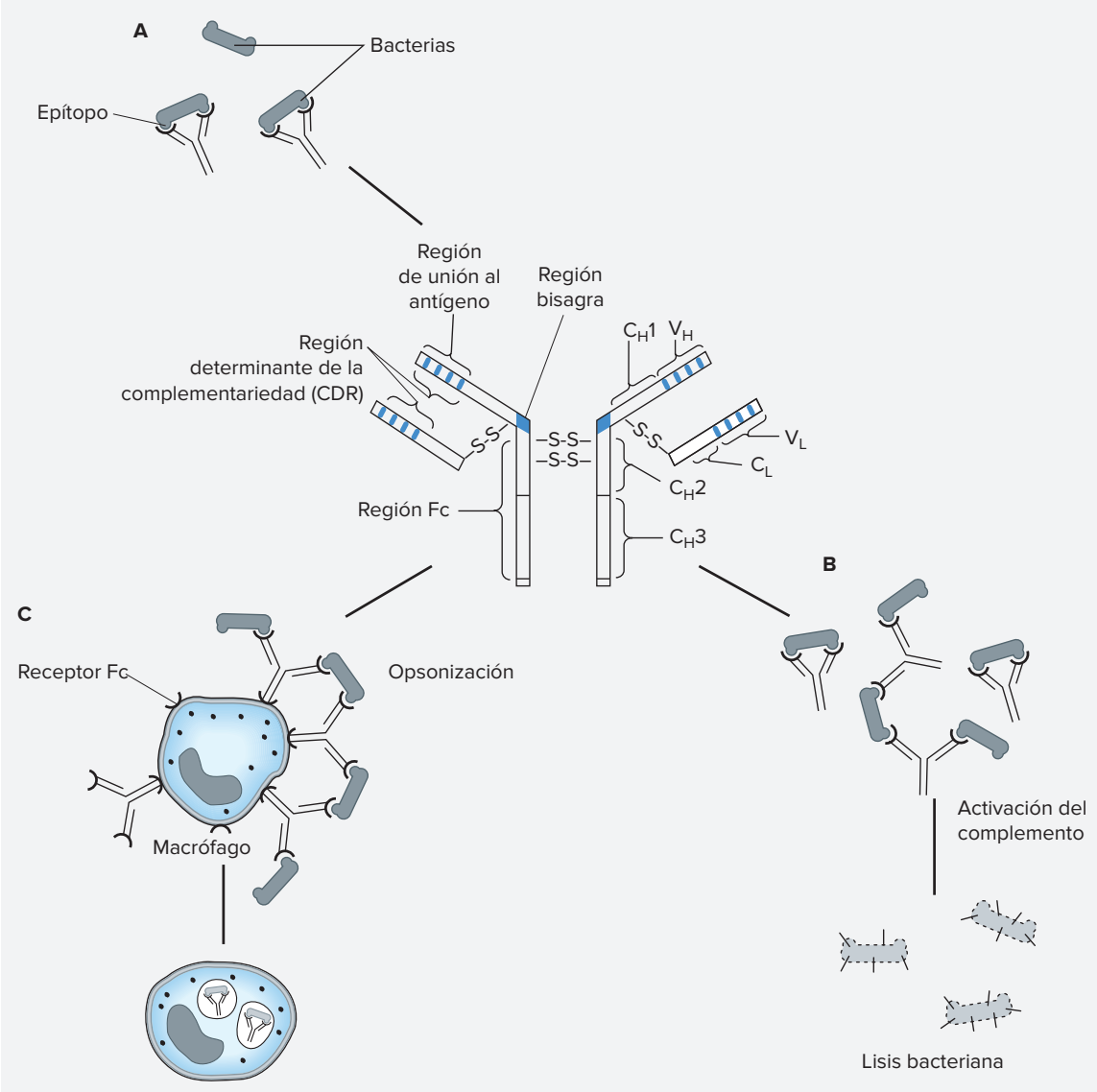


FIGURA 55-4 El anticuerpo tiene múltiples funciones. El anticuerpo prototípico consiste en dos cadenas pesadas H) y dos cadenas ligeras L), cada una subdividida en dominios constantes (C_L, C_H) y variables (V_L,V_H). La estructura se mantiene unida por puentes disulfuro intra e intercadena. **A:** La región determinante de la complementariedad (CDR) de la porción de unión al antígeno del anticuerpo se acopla al determinante antigénico (epítopo) en una forma de bloqueo y clave. **B:** Los complejos antígeno-anticuerpo activan el complemento para producir componentes de complemento divididos que causan lisis bacteriana. **C:** La porción Fc de los anticuerpos se une a los receptores Fc en los fagocitos (p. ej; macrófagos, neutrófilos) y facilita la absorción de bacterias (opsonización).

1. *Tipo 1:* La hipersensibilidad inmediata o tipo I está mediada por IgE, y los síntomas generalmente aparecen unos minutos después de que el paciente se reencuentra con el antígeno. La hipersensibilidad de tipo I es el resultado de la reticulación de IgE unida a la membrana en basófilos sanguíneos o mastocitos tisulares por antígeno. Esta reticulación hace que las células se degranulen, liberando sustancias como histamina, leucotrienos y factor quimiotáctico de eosinófilos, que inducen anafilaxia, asma, fiebre del heno o urticaria (urticaria) en individuos afectados (véase figura 55-5). Una reacción de hipersensibilidad de tipo I grave, como la anafilaxia sistémica (p. ej., envenenamiento por insectos, ingestión de ciertos alimentos o hipersensibilidad a fármacos) requiere una intervención médica inmediata.

2. *Tipo II:* La hipersensibilidad tipo II es el resultado de la formación de complejos antígeno-anticuerpo entre el antígeno extraño y las inmunoglobulinas IgM o IgG. Un ejemplo de este tipo de hipersensibilidad es una reacción ante una transfusión de sangre que puede ocurrir si la sangre no se combina de forma adecuada. Los anticuerpos preformados se unen a los antígenos de la membrana de los glóbulos rojos que activan la cascada del complemento, generando un complejo de ataque de membrana que destruye los glóbulos rojos transfundidos. En la enfermedad hemolítica del recién nacido, los anticuerpos IgG anti-Rh producidos por una madre Rh negativa cruzan la placenta, se unen a los glóbulos rojos de un feto Rh positivo y los dañan. La enfermedad se previene en embarazos posteriores mediante la admi-

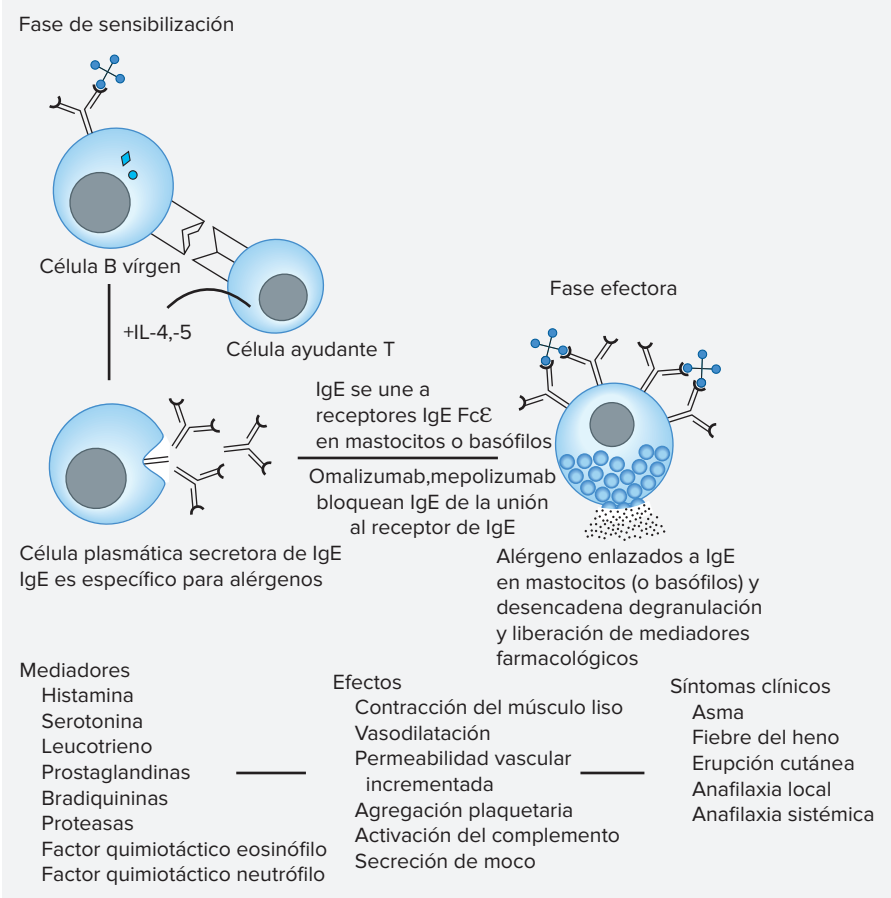


FIGURA 55-5 Mecanismo de hipersensibilidad tipo I. Exposición inicial a alérgenos (**fase de sensibilización**) conduce a la producción de IgE por células plasmáticas diferenciadas de células B específicas a alérgenos (no se muestra). El IgE secretado se une a los receptores específicos IgE (FcεR) en los basófilos sanguíneos y en los mastocitos tisulares. La reexposición a alérgenos conduce al enlace cruzado de IgE unida a la membrana (**fase efectora**). Esta reticulación causa degranulación de gránulos citoplasmáticos y liberación de mediadores que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso, y permeabilidad vascular incrementada. Estos efectos conducen a los síntomas clínicos característicos de la hipersensibilidad tipo I. Omalizumab previene IgE de la unión a los receptores IgE de la unión a los receptores en los mastocitos y basófilos, previniendo la degranulación.

nistración de anticuerpos anti-Rh a la madre 24-48 horas después del parto (véase "anticuerpos inmunosupresores", más adelante). La hipersensibilidad de tipo II también puede ser inducida por fármacos y puede ocurrir durante la administración de penicilina (por ejemplo) en pacientes alérgicos. En estos pacientes, la penicilina se une a los glóbulos rojos u otros tejidos del huésped para formar un neoantígeno que evoca la producción de anticuerpos capaces de inducir la lisis de los glóbulos rojos mediada por el complemento. En algunas circunstancias, la administración posterior del fármaco puede conducir a una anafilaxia sistémica (hipersensibilidad de tipo I).

3. *Tipo III:* La hipersensibilidad de tipo III se debe a la presencia de niveles elevados de complejos antígeno-anticuerpo en la circulación que finalmente se depositan en las membranas basales de tejidos y vasos. La deposición de complejos inmunes activa el complemento para producir componentes con actividades anafilácticas y quimiotácticas (C5a, C3a, C4a) que aumentan la permeabilidad vascular y reclutan neutrófilos hacia el sitio de la deposición compleja. La deposición compleja y la acción de las enzimas líticas liberadas por los neutrófilos pueden causar erupciones cutáneas, glomerulonefritis y artritis en estos individuos. Si los pacientes tienen hipersensibilidad de tipo III contra un antígeno particular, los síntomas clínicos suelen aparecer 3-4 días después de la exposición al antígeno.

4. *Tipo IV: Hipersensibilidad de tipo retardado:* A diferencia de las hipersensibilidades de tipo I, II y III, la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) está mediada por células, y las respuestas ocurren 2-3 días después de la exposición al antígeno sensibilizante. La DTH es causada por células DTH TH1 específicas de antígeno e induce una respuesta inflamatoria local que causa daño tisular caracterizado por la afluencia de células inflamatorias *no* específicas de antígeno, especialmente macrófagos. Estas células se reclutan bajo la influencia de citocinas producidas por TH1 (véase figura 55-6), las que químicamente atraen monocitos y neutrófilos circulantes, inducen mielopoyesis y activan macrófagos. Los macrófagos activados son los principales responsables del daño tisular asociado con DTH. Aunque se considera ampliamente que es perjudicial, las respuestas DTH son muy eficaces en la eliminación de infecciones causadas por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* y especies

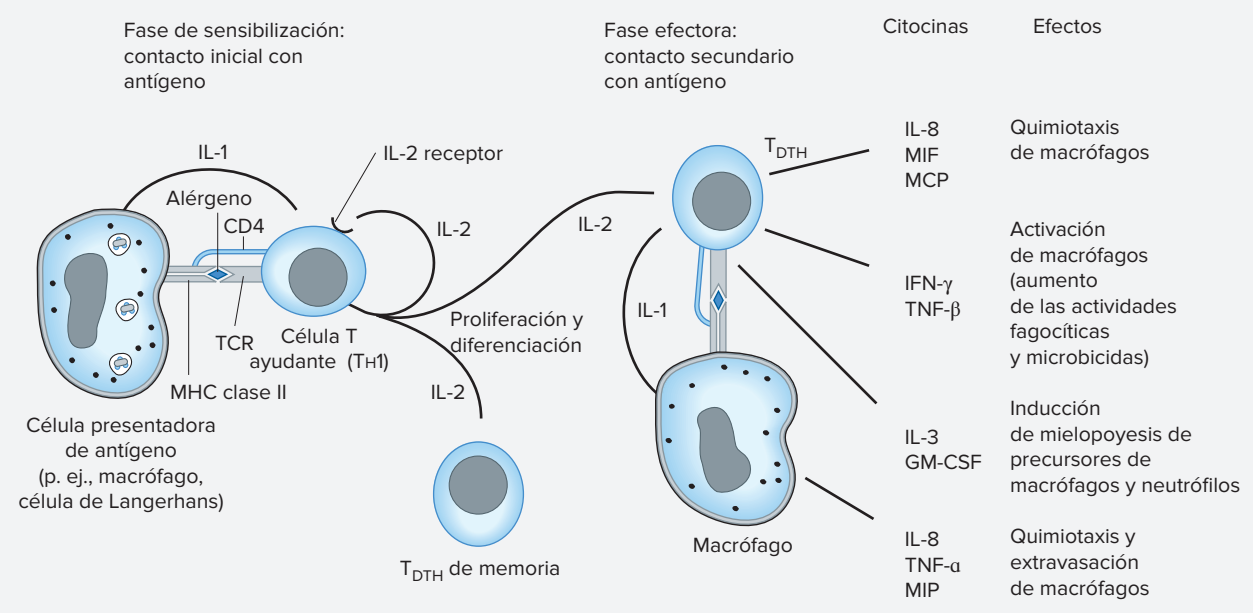


FIGURA 55-6 Mecanismo de hipersensibilidad de fase IV (DTH. En la fase de **sensibilización, el alérgeno** tratado (p. ej., de la hiedra venenosa) es presentado a las células CD4 TH1 por las células presentadoras de antígenos en asociación con MHC clase II. Las células T se inducen para expresar receptores IL-2 y son estimuladas para proliferarse y diferenciarse en las células de memoria T_{DTH}. El contacto secundario con antígeno desencadena la **fase efectora**, en la cual las células de memoria T_{DTH} liberan citocinas que atraen y activan los macrófagos y neutrófilos inflamatorios no específicos. Estas células muestran actividades incrementadas fagocíticas y microbicidas y liberan grandes cantidades de enzimas líticas que causan daño tisular extensivo.

de *Leishmania*. Las manifestaciones clínicas de DTH incluyen **tuberculina** e **hipersensibilidades de contacto**. La exposición a la tuberculosis se determina mediante una prueba cutánea DTH. Las respuestas positivas muestran eritema e induración causados por la acumulación de macrófagos y células DTH T (T_{DTH}) en el sitio de la inyección de la tuberculina. La **hiedra venenosa** es la causa más común de hipersensibilidad por contacto, en la cual el pentadecacatecol, el químico lipofílico en la hiedra venenosa, modifica el tejido celular y da como resultado una respuesta de células T DTH.

Autoinmunidad

La enfermedad autoinmune surge cuando el organismo lleva a cabo una respuesta inmune contra sí mismo debido a la falta de diferenciación de los tejidos y células propios de los antígenos extraños (no autoantígenos) o la pérdida de tolerancia a sí mismo. Este fenómeno se deriva de la activación de linfocitos T y B autorreactivos que generan respuestas inmunitarias humorales o mediadas por células dirigidas contra autoantígenos. Las consecuencias patológicas de esta reactividad constituyen varios tipos de enfermedades autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes son muy complejas debido a la genética del MHC, las condiciones ambientales, las entidades infecciosas y la regulación inmune disfuncional. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y diabetes mellitus insulinodependiente (diabetes tipo 1). En la artritis reumatoide, se producen anticuerpos IgM (factores reumatoides) que reaccionan con la porción Fc de IgG y pueden formar complejos inmunes que activan la cascada del complemento, causando inflamación crónica de las articulaciones y los riñones. En el lupus eritematoso sistémico, los anticuerpos se fabrican contra el DNA, las histonas, los glóbulos rojos, las plaquetas y otros componentes celulares. En la esclerosis múltiple y la diabetes tipo 1, el ataque autoinmune mediado por células destruye la mielina que rodea las células nerviosas y las células beta del páncreas productoras de insulina, respectivamente. En la diabetes tipo 1, se cree que las células CD4-T_{DTH} activadas que se infiltran en los islotes de Langerhans y reconocen los péptidos de las propias células beta de los islotes producen citocinas que estimulan los macrófagos para producir enzimas líticas que destruyen las células beta de los islotes. Se producen autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de las células beta de los islotes, pero no contribuyen significativamente a la enfermedad.

Enfermedades de inmunodeficiencia

Las enfermedades de inmunodeficiencia son el resultado de una función inadecuada en el sistema inmune; las consecuencias incluyen mayor susceptibilidad a las infecciones, duración prolongada y gravedad de la enfermedad. Las enfermedades de inmunodeficiencia son congénitas o surgen de factores extrínsecos, como infecciones bacterianas o virales, o tratamiento farmacológico. Los individuos afectados con frecuencia sucumben a infecciones causadas por organismos oportunistas de baja patogenicidad para el huésped inmunocompetente. Los ejemplos de enfermedades de inmunodeficiencia adquirida congénita incluyen la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el síndrome de DiGeorge y la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave (SCID) debido a la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA).

La agammaglobulinemia ligada a X es una enfermedad que afecta a los varones y se caracteriza por la incapacidad de los linfocitos B inmaduros para madurar y convertirse en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Estos individuos son susceptibles a infecciones bacterianas recurrentes, aunque se conservan las respuestas

mediadas por células dirigidas contra virus y hongos. El síndrome de DiGeorge se debe a la incapacidad del timo para desarrollarse, lo que da como resultado una disminución de las respuestas de las células T (T_{DTH}, CTL), mientras que la respuesta humoral sigue siendo funcional, pero no se beneficia de la ayuda de las células T.

La enzima ADA normalmente evita la acumulación de ATP desoxigenado tóxico en las células. El desoxi-ATP es particularmente tóxico para los linfocitos y conduce a la muerte de las células T y B. La ausencia de la enzima por tanto da como resultado SCID. La infusión de la enzima purificada (**pegademasa**, de fuentes bovinas) y la transferencia de linfocitos modificados con el gen ADA se han utilizado con éxito para tratar esta enfermedad.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sida (AIDS, *acquired immune deficiency sindrome*) representa el ejemplo clásico de la enfermedad de inmunodeficiencia causada por infección viral extrínseca, en este caso el virus de la inmunodeficiencia humana VIH (HIV). Este virus exhibe un tropismo fuerte para las células T ayudantes CD4; estas se agotan, dando lugar a una mayor frecuencia de infecciones oportunistas y malignidades en personas infectadas. El sida también se caracteriza por un desequilibrio en las células TH1 y TH2, y la proporción de las células y sus funciones están desviadas hacia TH2. Esto da como resultado la pérdida de actividad de linfocitos T citotóxicos, pérdida de hipersensibilidad retardada e hipergammaglobulinemia.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Los agentes inmunosupresores han demostrado ser muy útiles para minimizar la aparición o el impacto de los efectos nocivos de respuestas inmunes exageradas o inapropiadas. Desafortunadamente, estos agentes también tienen el potencial de causar enfermedades y aumentar el riesgo de infección y malignidades.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (corticosteroides) fueron los primeros agentes hormonales reconocidos por tener propiedades linfolíticas. La administración de cualquier glucocorticoide reduce el tamaño y el contenido linfoide de los nodos linfáticos y el bazo, aunque no tiene ningún efecto tóxico sobre la proliferación de células madre mieloides o eritroides en la médula ósea.

Se cree que los glucocorticoides interfieren con el ciclo celular de las células linfoides activadas. El mecanismo de su acción se describe en el capítulo 39. Los glucocorticoides son bastante citotóxicos para ciertos subconjuntos de células T, pero sus efectos inmunológicos probablemente se deben a su capacidad para modificar las funciones celulares en lugar de dirigir la citotoxicidad. Aunque la inmunidad celular se ve más afectada que la inmunidad humo-

CUADRO 55-1 Usos clínicos de agentes inmunosupresores

Fuente	Agentes inmunofarmacológicos utilizados	Respuesta
Enfermedades autoinmunes		
Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP)	Prednisona,[1] vincristina, ocasionalmente ciclofosfamida, mercaptopurina o azatioprina; comúnmente gammaglobulina de alta dosis, inmunoadsorción plasmática o plasmaféresis	Generalmente buena
Anemia hemolítica autoinmune	Prednisona,[1] ciclofosfamida, clorambucil, mercaptopurina, azatioprina, gammaglobulina en altas dosis	Generalmente buena
Glomerulonefritis aguda	Prednisona,[1] mercaptopurina, ciclofosfamida	Generalmente buena
Anticuerpos adquiridos del factor XIII	Ciclofosfamida más factor XIII	Generalmente buena
Trastornos tisulares reactivos (enfermedades autoinmunes)[2]	Prednisona, ciclofosfamida, metotrexato, interferón-α y β, azatioprina, ciclosporina, infliximab, etanercept, adalimumab	A menudo buena, variable
Enfermedad isoinmune		
Enfermedad hemolítica del recién nacido	Inmunoglobulina Rh_o (D)	Excelente
Trasplante de órgano		
Renal	Ciclosporina, azatioprina, prednisona, ALG, OKT3, tacrolimus, basiliximab,[3] daclizumab,[3] sirolimus	Muy buena
Corazón	Ciclosporina, azatioprina, prednisona, ALG, OKT3, tacrolimus, basiliximab,[3] daclizumab,[3] sirolimus	Buena
Hígado	Ciclosporina, prednisona, azatioprina, tacrolimus, sirolimus	Favorable
Médula ósea	Ciclosporina, ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, ALG	Buena
Prevención de la proliferación celular		
Stents coronarios	Sirolimus (stent impregnado)	Buena
Degeneración vascular macular	Ranibizumab (con prescripción médica), bevacizumab (sin prescripción médica)	Favorable

[1] Fármaco de elección.

[2] Incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerodermia, la dermatomiositis, el trastorno de tejidos mixto, la esclerosis múltiple, la granulomatosis de Wegener, la hepatitis crónica activa, la nefrosis lipoidea y la enfermedad inflamatoria intestinal.

[3] Basiliximab y daclizumab están aprobados para trasplante renal solamente.

ral, la respuesta primaria de anticuerpos puede verse disminuida, y con el uso continuado, las respuestas de anticuerpos establecidas previamente también disminuyen. Además, la administración continua de corticosteroides aumenta la tasa catabólica fraccional de IgG, la principal clase de inmunoglobulinas de anticuerpos, lo que reduce la concentración efectiva de anticuerpos específicos. La hipersensibilidad de contacto mediada por las células T DTH, por ejemplo, generalmente se anula por la terapia con glucocorticoides.

Los glucocorticoides se usan en una amplia variedad de afecciones (véase cuadro 55-1). Se cree que las propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias de los corticosteroides explican sus efectos beneficiosos en enfermedades como la púrpura trombocitopénica idiopática y la artritis reumatoide. Los glucocorticoides modulan las reacciones alérgicas y son útiles en el tratamiento de enfermedades como el asma o como la premedicación para otros agentes (p. ej., productos sanguíneos, quimioterapia) que pueden causar respuestas inmunes indeseables. Los glucocorticoides son la terapia inmunosupresora de primera línea para receptores de trasplante de órganos sólidos y células madre hematopoyéticas, con resultados variables. Las toxicidades del tratamiento a largo plazo con glucocorticoides pueden ser graves y se analizan en el capítulo 39.

INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Ciclosporina

La ciclosporina (ciclosporina A, CSA) es un agente inmunosupresor con eficacia en el trasplante de órganos humanos, en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (GVH) después del trasplante de células madre hematopoyéticas, y en el tratamiento de trastornos autoinmunes seleccionados. La ciclosporina es un antibiótico peptídico que parece actuar en una etapa temprana en la diferenciación inducida por el receptor antígeno de las células T y bloquea su activación. La ciclosporina se une a la ciclofilina, un miembro de una clase de proteínas intracelulares llamadas inmunofilinas. La ciclosporina y la ciclofilina forman un complejo que inhibe la fosfatasa citoplásmica, la calcineurina, que es necesaria para la activación de un factor de transcripción específico de las células T. Este factor de transcripción, NF-AT, está implicado en la síntesis de interleucinas (p. ej., IL-2) por células T activadas. ¿Los estudios *in vitro* han indicado que la ciclosporina inhibe la transcripción génica de IL-2, IL-3, IFN-γ y otros factores producidos por las células T estimuladas con antígeno, pero no bloquea el efecto de dichos factores sobre las células T sensibilizadas, ni bloquea la interacción con el antígeno?

La ciclosporina puede administrarse por vía intravenosa u oral, aunque se absorbe lenta y completamente (20-50%). El fármaco absorbido se metaboliza principalmente por el sistema enzimático P450 3A en el hígado con interacciones farmacológicas múltiples resultantes. Esta propensión a interacciones farmacológicas contribuye a una variabilidad interpaciente significativa en la biodisponibilidad, de modo que la ciclosporina requiere ajustes de dosis individuales en el paciente en función de los niveles sanguíneos en estado de equilibrio y los intervalos terapéuticos deseados para el fármaco. La solución oftálmica de ciclosporina ahora está disponible para el síndrome de ojo seco severo, así como para la enfermedad de GVH ocular. Se está investigando la ciclosporina inhalada para su uso en el trasplante de pulmón.

Las toxicidades son numerosas e incluyen nefrotoxicidad, hipertensión, hiperglucemia, disfunción hepática, hipercaliemia, alteración del estado mental, convulsiones e hirsutismo. La ciclosporina causa muy poca toxicidad en la médula ósea. Si bien se ha observado una mayor incidencia de linfoma y otros cánceres (sarcoma de Kaposi, cáncer de piel) en los receptores de trasplantes que reciben ciclosporina, otros agentes inmunosupresores también pueden predisponer a los receptores al cáncer. Alguna evidencia sugiere que los tumores pueden surgir después del tratamiento con ciclosporina debido a que el fármaco induce TGF-β, que promueve la invasión tumoral y la metástasis.

La ciclosporina puede usarse sola o en combinación con otros inmunosupresores, particularmente glucocorticoides. Se ha utilizado con éxito como el único inmunosupresor para el trasplante de riñón de donante fallecido, el páncreas y el hígado, y también ha demostrado ser extremadamente útil en el trasplante cardiaco. En combinación con metotrexato, la ciclosporina es un régimen profiláctico estándar para prevenir la enfermedad de GVH después del trasplante de células madre alogénicas. La ciclosporina también ha demostrado ser útil en una variedad de trastornos autoinmunitarios, que incluyen uveítis, artritis reumatoide, psoriasis y asma. Su combinación con agentes más recientes está demostrando una eficacia considerable en entornos clínicos y experimentales donde se necesita una inmunosupresión efectiva y menos tóxica. Las formulaciones más novedosas de ciclosporina están mejorando la aceptación del paciente (pastillas más pequeñas y de mejor sabor) y aumentando la biodisponibilidad.

Tacrolimus

Tacrolimus (FK 506) es un antibiótico macrólido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*. No está químicamente relacionado con la ciclosporina, pero sus mecanismos de acción son similares. Ambos fármacos se unen a peptidil-prolil isomerasas citoplásmicas que son abundantes en todos los tejidos. Mientras que la ciclosporina se une a la ciclofilina, el tacrolimus se une a la proteína de unión a FK de la inmunofilina (FKBP). Ambos complejos inhiben la calcineurina, que es necesaria para la activación del factor de transcripción NF-AT específico de las células T.

Sobre la base del peso, el tacrolimus es 10-100 veces más potente que la ciclosporina para inhibir la respuesta inmune. El tacrolimus se utiliza para las mismas indicaciones que la ciclosporina, particularmente en el trasplante de órganos y células madre. Los estudios multicéntricos en Estados Unidos y en Europa indican que tanto la supervivencia del injerto como la del paciente son similares para los dos fármacos. El tacrolimus ha demostrado ser una terapia eficaz para prevenir el rechazo en pacientes con trasplante de órgano sólido, incluso después del fracaso de la terapia de rechazo estándar, incluidos los anticuerpos células T. Ahora se considera un agente profiláctico estándar (generalmente en combinación con metotrexato o micofenolato mofetil) para la enfermedad de GVH.

El tacrolimus puede administrarse por vía oral o intravenosa. La semivida de la forma intravenosa es aproximadamente de 9 a 12 horas. Al igual que la ciclosporina, el tacrolimus se metaboliza principalmente por las enzimas P450 en el hígado, y existe la posibilidad de interacciones medicamentosas. La dosificación está determinada por el nivel sanguíneo mínimo en estado de equilibrio. Sus efectos tóxicos son similares a los de la ciclosporina e incluyen nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperglucemia, hipertensión, hipercaliemia y molestias gastrointestinales.

Debido a la efectividad del tacrolimus sistémico en algunas enfermedades dermatológicas, ahora está disponible una preparación tópica. El ungüento de tacrolimus se usa actualmente en el tratamiento de la dermatitis atópica y la psoriasis.

INHIBIDORES DE LA SEÑAL DE PROLIFERACIÓN

Una clase más reciente de agentes inmunosupresores llamados inhibidores de la señal de proliferación (PSI) incluye **sirolimus** (rapamicina) y su derivado **everolimus**. El mecanismo de acción de los PSI difiere del de los inhibidores de calcineurina. Los PSI se unen a la proteína 12 que se une a la inmunofilina circulante FK506, dando como resultado un complejo activo que bloquea el objetivo molecular de la rapamicina (mTOR). El mTOR es un componente clave de una vía de señalización intracelular compleja implicada en procesos celulares como el crecimiento y la proliferación celular, la angiogénesis y el metabolismo. Por tanto, el bloqueo de mTOR en última instancia puede conducir a la inhibición de la proliferación de células T impulsadas por interleucina. Tanto el everolimus como el sirolimus también pueden inhibir la proliferación de células B y la producción de inmunoglobulinas.

Sirolimus sólo está disponible como fármaco oral. Su semivida es de aproximadamente 60 horas, mientras que la de everolimus es de aproximadamente 43 horas. Ambos fármacos se absorben rápidamente y la eliminación es similar a la de ciclosporina y tacrolimus, siendo sustratos tanto para el citocromo P450 3A como para la glucoproteína P. Por tanto, pueden ocurrir interacciones significativas de fármacos. Por ejemplo, el uso con ciclosporina puede aumentar los niveles plasmáticos tanto de sirolimus como de everolimus de modo que los niveles de fármaco deben controlarse. Los rangos dosis objetivo de estos fármacos varían según el uso clínico.

El sirolimus ha sido utilizado eficazmente solo y en combinación con otros inmunosupresores (corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus y micofenolato de mofetil) para evitar el rechazo de alotrasplantes de órganos sólidos. Se usa como profilaxis y como terapia para la enfermedad de GVH aguda y crónica refractaria a esteroides en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas. El sirolimus tópico también se usa en algunos trastornos dermatológicos y, en combinación con ciclosporina, en el tratamiento de la uveoretinitis. Recientemente, se ha demostrado que los estents coronarios liberadores de sirolimus reducen la aparición de reestenosis y los eventos cardiacos adversos adicionales en pacientes con enfermedad arterial coronaria severa, debido a los efectos antiproliferativos del fármaco. El everolimus es un fármaco más reciente que ha demostrado una eficacia clínica similar a la del sirolimus en receptores de trasplantes de órganos sólidos; está bajo investigación como un agente terapéutico adicional para el tratamiento de la vasculopatía del alotrasplante cardiaco crónico.

Las toxicidades de los PSI pueden incluir mielosupresión profunda (especialmente trombocitopenia), hepatotoxicidad, diarrea, hipertrigliceridemia, neumonitis y dolor de cabeza. Debido a que la nefrotoxicidad es de gran preocupación cuando se administran inhibidores de la calcineurina, y dado que la toxicidad renal es menos común con los PSI, existe un interés en un mayor uso temprano de estos últimos agentes. Sin embargo, el uso incrementado en los regímenes de trasplante de células madre como profilaxis de la enfermedad GVH, particularmente cuando se combina con tacrolimus, ha revelado una mayor incidencia de síndrome hemolítico-urémico.

Tofacitinib (Xeljanz) inhibe las enzimas JAK que estimulan la hematopoyesis y la función de las células inmunes en respuesta a las señales de citocinas o del factor de crecimiento. El tofacitinib reduce las células NK circulantes, las inmunoglobulinas séricas y la proteína C reactiva. Está aprobado para adultos con AR de moderada a grave. Tiene una advertencia de recuadro negro para las infecciones graves y malignidades, similar a los Mab anti-TNF-α (véase a continuación).

MICOFENOLATO DE MOFETILO

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un derivado semisintético de ácido micofenólico aislado del moho *Penicillium glaucus*. *In vitro*, inhibe las respuestas de los linfocitos T y B, incluidas las respuestas de mitógenos y de linfocitos mixtos, probablemente mediante la inhibición de la síntesis *de novo* de las purinas. El micofenolato de mofetilo se hidroliza a ácido micofenólico, el resto inmunosupresor activo; se sintetiza y administra como MMF para potenciar la biodisponibilidad.

El micofenolato de mofetilo está disponible en forma oral e intravenosa. La forma oral se metaboliza rápidamente a ácido micofenólico. Aunque el sistema del citocromo P450 3A no está involucrado, algunas interacciones de fármacos todavía ocurren. Los niveles de fármaco en plasma deben monitorearse con frecuencia.

El micofenolato de mofetilo se usa en pacientes con trasplante de órgano sólido por rechazo refractario y, en combinación con prednisona, como una alternativa a la ciclosporina o tacrolimus en pacientes que no toleran esos fármacos. Sus propiedades antiproliferativas lo convierten en el fármaco de primera línea para prevenir o reducir la vasculopatía de aloinjerto crónica en receptores de trasplante cardiaco. El micofenolato de mofetilo se usa como profilaxis y tratamiento de la enfermedad de GVH aguda y crónica en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas. Las aplicaciones inmunosupresoras más recientes para el MMF incluyen la nefritis lúpica, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria del intestino y algunos trastornos dermatológicos.

Las toxicidades incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal), dolor de cabeza, hipertensión y mielosupresión reversible (principalmente neutropenia).

TALIDOMIDA

La talidomida es un fármaco sedante oral que se retiró del mercado en la década de 1960 debido a efectos teratogénicos desastrosos cuando se usaron durante el embarazo. Sin embargo, tiene importantes acciones inmunomoduladoras y actualmente está en uso activo o en pruebas clínicas para más de 40 enfermedades diferentes. La talidomida inhibe la angiogénesis y tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Inhibe el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), reduce la fagocitosis por neutrófilos, aumenta la producción de IL-10, altera la expresión de la molécula de adhesión y mejora la inmunidad mediada por células a través de las interacciones con las células T. Las acciones complejas de la talidomida continúan siendo estudiadas a medida que su uso clínico evoluciona.

La talidomida se usa actualmente en el tratamiento del mieloma múltiple en el momento del diagnóstico inicial y para la enfermedad recurrente refractaria. Los pacientes generalmente muestran signos de respuesta dentro de los 2-3 meses posteriores al inicio del fármaco, con tasas de respuesta del 20-70%. Cuando se combinan con dexametasona, las tasas de respuesta en el mieloma son de 90% o más en algunos estudios. Muchos pacientes tienen respuestas duraderas, de 12-18 meses en la enfermedad refractaria e incluso más en algunos pacientes tratados en el momento del diagnóstico. El éxito de la talidomida en el mieloma ha dado lugar a numerosos análisis clínicos en otras enfermedades como el síndrome mielodisplásico, la leucemia mielógena aguda y la enfermedad

de GVH, así como en tumores sólidos como el cáncer de colon ,el carcinoma de células renales, el melanoma y el cáncer de próstata, con resultados variables hasta la fecha. La talidomida se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento de algunas manifestaciones de la lepra y se ha reintroducido en Estados Unidos para el eritema nodoso leproso; también es útil en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso.

El perfil de efectos adversos de la talidomida es extenso. La toxicidad más importante es la teratogénesis. Debido a este efecto, la prescripción y el uso de la talidomida están estrechamente regulados por el fabricante. Otros efectos adversos de la talidomida incluyen neuropatía periférica, estreñimiento, erupción cutánea, fatiga, hipotiroidismo y aumento del riesgo de trombosis venosa profunda. La trombosis es bastante frecuente, particularmente en la población con malignidad hematológica, por lo que la mayoría de los pacientes reciben algún tipo de anticoagulante cuando se inicia el tratamiento con talidomida.

Debido al perfil de toxicidad grave de la talidomida, se han invertido esfuerzos considerables en el desarrollo de análogos. Los derivados inmunomoduladores de la talidomida se denominan **IMiD**. Algunos IMiD son mucho más potentes que la talidomida en la regulación de citocinas y en el control de la proliferación de células T. La **lenalidomida** es una IMiD oral que en estudios en animales e *in vitro* ha demostrado ser similar a la talidomida en acción, pero con menos toxicidad, especialmente teratogenicidad. La lenalidomida fue aprobada por la FDA cuando las pruebas demostraron su efectividad en el tratamiento del síndrome mielodisplásico con la deleción del cromosoma 5q31. Los análisis clínicos que usaron lenalidomida para tratar el mieloma múltiple mostraron una eficacia similar, lo que condujo a su aprobación para el mieloma tanto primario como recidivante/refractario. La **pomalidomida** (originalmente llamada CC-4047) es un IMiD oral más reciente aprobado por la FDA. Al igual que los otros IMiD, tiene una miríada de mecanismos de acción que incluyen la actividad antiangiogénica, la inhibición de TNF-α y la estimulación de la apoptosis y la actividad de las células T citotóxicas. La mayoría de los análisis clínicos de pomalidomida se han dirigido a pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario, para lo cual la FDA aprobó el fármaco en 2013. Tanto la lenalidomida como la pomalidomida tienen perfiles de efectos secundarios similares a los de la talidomida.

AGENTES CITOTÓXICOS

Azatioprina

La azatioprina es un profármaco de la mercaptopurina y, como la mercaptopurina, funciona como un antimetabolito (véase capítulo 54). Aunque su acción está supuestamente mediada por la conversión a mercaptopurina y otros metabolitos, se ha utilizado más ampliamente que la mercaptopurina para la inmunosupresión en humanos. Estos agentes representan prototipos del grupo antimetabolito de fármacos inmunosupresores citotóxicos, y muchos otros agentes que eliminan las células proliferativas parecen funcionar a un nivel similar en la respuesta inmune.

La azatioprina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se metaboliza principalmente a mercaptopurina. La xantina oxidasa convierte gran parte del material activo en el metabolito oxidado inactivo ácido tioúrico antes de la excreción en la orina. Después de la administración de azatioprina, el riñón también excreta pequeñas cantidades de fármaco inalterado y mercaptopurina, y en pacientes anéfricos o anúricos puede producirse un aumento del doble en la toxicidad. Dado que gran parte de la inactivación del fármaco depende de la xantina oxidasa, los pacientes que también reciben alopurinol (véase capítulos 36 y 54) para el control de la hiperuricemia deben reducir la dosis de azatioprina entre un cuarto y un tercio de la cantidad habitual para evitar una toxicidad excesiva.

La azatioprina y la mercaptopurina parecen producir inmunosupresión al interferir con el metabolismo de los ácidos nucleicos de las purinas en los pasos que se requieren para la ola de proliferación de células linfoides que sigue a la estimulación antigénica. Los análogos de purina son agentes citotóxicos que destruyen las células linfoides estimuladas. Aunque la síntesis continua de RNA mensajero es necesaria para la síntesis sostenida de anticuerpos por las células plasmáticas, estos análogos parecen tener menos efecto en este proceso que en la síntesis de ácidos nucleicos en las células en proliferación. Los agentes pueden bloquear la inmunidad celular así como las respuestas de anticuerpos séricos primarios y secundarios.

La azatioprina y la mercaptopurina parecen tener un beneficio definido en el mantenimiento de los alotrasplantes renales y pueden ser valiosos en el trasplante de otros tejidos. Estos antimetabolitos también se han utilizado con cierto éxito en el tratamiento de la glomerulonefritis aguda, en el componente renal del lupus eritematoso sistémico y en algunos casos de la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple. Los fármacos han sido de uso ocasional en la púrpura trombocitopénica idiopática mediada por anticuerpos resistente a la prednisona y en las anemias hemolíticas autoinmunes.

El principal efecto tóxico de la azatioprina y la mercaptopurina es la supresión de la médula ósea, que generalmente se manifiesta como leucopenia, aunque puede presentarse anemia y trombocitopenia. Se producen erupciones en la piel, fiebre, náuseas y vómitos, y algunas veces diarrea, con los síntomas gastrointestinales observados principalmente en dosis más altas. La disfunción hepática, que se manifiesta por niveles muy altos de fosfatasa alcalina sérica e ictericia leve, ocurre ocasionalmente, particularmente en pacientes con disfunción hepática preexistente.

Ciclofosfamida

El agente alquilante ciclofosfamida es uno de los fármacos inmunosupresores disponibles más eficaces. La ciclofosfamida destruye las células linfoides en proliferación (véase capítulo 54) pero en apariencia también alquila algunas células inactivas. Se ha observado que dosis muy grandes (p. ej., >120 mg/kg por vía intravenosa durante varios días) pueden inducir una tolerancia específica aparente a un nuevo antígeno si el fármaco se administra simultáneamente con el antígeno o poco después del mismo. En dosis más pequeñas, ha sido eficaz contra trastornos autoinmunes (incluido el lupus eritematoso sistémico) y en pacientes con anticuerpos del factor XIII adquiridos y síndromes hemorrágicos, anemia hemolítica autoinmune, aplasia eritrocítica pura inducida por anticuerpos y granulomatosis de Wegener.

El tratamiento con grandes dosis de ciclofosfamida conlleva un riesgo considerable de pancitopenia y, por tanto, generalmente se combina con procedimientos de rescate de células madre (trasplante). Aunque la ciclofosfamida parece inducir tolerancia para trasplante de células del sistema inmunitario o médula ósea, su uso no previene el síndrome de GVH posterior, que puede ser grave o letal si no hay adecuada histocornpatibilidad con el donador (a pesar de la inmunodepresión profunda inducida por altas dosis de ciclofosfamida). El fármaco también puede causar cistitis hemorrágica, que puede prevenirse o tratarse con **mesna**. Otros efectos adversos

de la ciclofosfamida incluyen náuseas, vómitos, toxicidad cardiaca y alteraciones electrolíticas.

Inhibidores de la síntesis de pirimidinas

La **leflunomida** es un profármaco de un inhibidor de la síntesis de pirimidina.La **teriflunomida** es el principal metabolito activo de la leflunomida. Ambos inhiben reversiblemente la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa, que está involucrada en la síntesis de pirimidina y, en última instancia, da como resultado una menor activación de los linfocitos. Tienen actividad antiinflamatoria además de propiedades inmunomoduladoras.

La leflunomida es oralmente activa, y el metabolito activo tiene una larga semivida de varias semanas. Por tanto, el fármaco debe iniciarse con una dosis de carga, pero se puede tomar una vez al día después de alcanzar el estado estable. En la actualidad está aprobado sólo para la artritis reumatoide, aunque se están realizando estudios que combinan leflunomida con micofenolato de mofetilo para una variedad de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios de la piel, así como la preservación de alotrasplantes en el trasplante de órganos sólidos. La leflunomida también parece (a partir de datos murinos) tener actividad antiviral. Las toxicidades incluyen elevación de las enzimas hepáticas con cierto riesgo de daño hepático e insuficiencia renal. Los pacientes con enfermedad hepática severa no deben recibir leflunomida. Este fármaco es teratogénico y está contraindicado en el embarazo. Se ha reportado una baja frecuencia de efectos cardiovasculares (angina, taquicardia).

La teriflunomida está aprobada por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente en recaída. Aunque es inmunomodulador, su mecanismo de acción exacto en el tratamiento de la esclerosis múltiple no está claro. Se ha emitido la hipótesis que ejerce una función en la disminución del número de linfocitos activados en el sistema nervioso central. Es un fármaco oral de una vez al día que, a diferencia de la leflunomida, no requiere una dosis de carga. El perfil de efectos secundarios de teriflunomida es similar al de la leflunomida, y está contraindicada en el embarazo y la enfermedad hepática grave. La incidencia de neutropenia en pacientes que toman el fármaco es de 15% y 10% de los pacientes tiene una disminución en el recuento de plaquetas.

Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina es un agente antipalúdico con propiedades inmunosupresoras. Se cree que suprime el procesamiento del antígeno intracelular y la carga de péptidos sobre las moléculas del MHC de clase II al aumentar el pH de los compartimentos lisosómico y endosómico, disminuyendo así la activación de las células T.

Debido a estas actividades inmunosupresoras, la hidroxicloroquina se usa para tratar algunos trastornos autoinmunes (véase capítulo 36), por ejemplo, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. También se ha usado para tratar y prevenir la enfermedad de GVH después del trasplante de células madre alogénicas.

Otros agentes citotóxicos

Otros agentes citotóxicos, incluyendo **metotrexato**, **vincristina** y **citarabina** (véase capítulo 54), también tienen propiedades inmunosupresoras. El metotrexato se ha usado ampliamente en la artritis reumatoide (véase capítulo 36) y en el tratamiento de la enfermedad de GVH. Aunque los otros agentes pueden usarse para la inmunosupresión, su uso no ha sido tan extendido como los antagonistas de la purina, y sus indicaciones para la inmunosupresión son menos ciertas. El uso de metotrexato (que puede administrarse por vía oral) parece razonable en pacientes con reacciones idiosincrásicas a los antagonistas de la purina. El antibiótico dactinomicina también se ha utilizado con cierto éxito en el momento del rechazo inminente del trasplante renal. La vincristina parece ser bastante útil en la púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a la prednisona. Se ha demostrado que la **vinblastina**, alcaloide afín de la vinca previene la degranulación de los mastocitos *in vitro* al unirse a unidades de microtúbulos dentro de la célula y para prevenir la liberación de histamina y otros compuestos vasoactivos.

La **pentostatina** es un inhibidor de la adenosina desaminasa que se ha usado principalmente como agente antineoplásico para los cánceres linfoides; produce una linfopenia profunda. Ahora se usa con frecuencia para la enfermedad de GVH resistente a los esteroides después del trasplante de células madre alogénicas, así como en los regímenes preparatorios previos a esos trasplantes para proporcionar inmunodepresión profunda para evitar el rechazo de aloinjerto.

Fármacos diversos

Otros tres inmunomoduladores aprobados por la FDA se utilizan exclusivamente en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente en recaída.

El **dimetil fumarato (DMF)** es el éster metílico del ácido fumárico. Se desconoce su mecanismo de acción exacto, pero parece activar la vía de transcripción del factor nuclear (derivado de células eritroides 2) similar al 2 (NRF-2). La activación de la vía NRF-2 da como resultado la reducción del estrés oxidativo que contribuye a la desmielinización; también parece ayudar a proteger las células nerviosas de la inflamación. DMF se administra por vía oral. La linfopenia puede ser significativa, por lo que los recuentos sanguíneos deben monitorearse regularmente y puede suspenderse el fármaco si hay infección activa. El rubor es común con el inicio del tratamiento y generalmente se atenúa con el tiempo. Otros efectos adversos menos comunes incluyen náuseas, diarrea, dolor abdominal, aumento de las enzimas hepáticas y eosinofilia.

El **acetato de glatiramer (GA)** es una mezcla de polipéptidos sintéticos y cuatro aminoácidos (ácido L-glutámico, L-alanina, L-lisina y L-tirosina) en una proporción molar fija. Su mecanismo de inmunomodulación en la esclerosis múltiple es desconocido. Los estudios sugieren que la GA regula negativamente la respuesta inmune a los antígenos de mielina por inducción y activación de las células T supresoras que migran al sistema nervioso central. Se administra como una inyección subcutánea (no por vía intravenosa) en dosis y programas variables. Los efectos tóxicos incluyen hipersensibilidad cutánea y, en raras ocasiones, lipoatrofia y necrosis cutánea en el lugar de la inyección. Otros efectos adversos incluyen sofocos, dolor en el pecho, disnea, constricción de la garganta y palpitaciones,los cuales son generalmente leves y autolimitados.

El **clorhidrato de fingolimod (FH)** es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P) activo por vía oral que se deriva del metabolito fúngico miriocina. El receptor S1P (subtipo 1) controla la liberación de linfocitos desde los nodos linfáticos y el timo. La FH se metaboliza a fosfato de fingolimod, que posteriormente se une al receptor S1P y finalmente disminuye el número de linfocitos circulantes en la periferia y el sistema nervioso central. Los receptores S1P también se expresan en las neuronas, de modo que la HF también puede estar afectando a la neurodegeneración, la gliosis y los mecanismos de reparación endógenos, así como también a la linfopenia para modificar la actividad de la enfermedad en la esclerosis múltiple. La HF puede causar toxicidad cardiaca grave, inclui-

da la bradicardia, la prolongación del intervalo QT y otras anomalías. Debido a estas posibles complicaciones, el fármaco requiere monitorización cardiaca durante 6 horas después de que se administre la primera dosis. La FH está contraindicada en pacientes con condiciones preexistentes como bloqueo cardiaco de tipo II o III, QTc prolongado, infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca. Los efectos adversos menos comunes incluyen edema macular, enzimas hepáticas elevadas, dolor de cabeza, diarrea y tos. El fármaco se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450; por tanto, se necesita precaución cuando se usa en combinación con otros fármacos metabolizados de la misma manera.

ANTICUERPOS INMUNOSUPRESIVOS

El desarrollo de la tecnología de hibridoma por Milstein y Köhler en 1975 revolucionó el campo de anticuerpos y aumentó radicalmente la pureza y especificidad de los anticuerpos utilizados clínicamente y en las pruebas de diagnóstico en el laboratorio. Los hibridomas son células B fusionadas a células de plasmacitoma inmortales que secretan anticuerpos monoclonales específicos para un antígeno blanco. Las instalaciones de cultivo de hibridomas a gran escala son empleadas por la industria farmacéutica para producir anticuerpos monoclonales de diagnóstico y grado clínico.

Más recientemente, la biología molecular se ha utilizado para desarrollar anticuerpos monoclonales. Las bases de datos combinatorias de cDNA que codifican cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina expresadas en superficies de bacteriófagos se analizan contra antígenos purificados. El resultado es un fragmento de anticuerpo con especificidad y alta afinidad por el antígeno de interés. Esta técnica se ha utilizado para desarrollar anticuerpos específicos para virus (p. ej., VIH), proteínas bacterianas, antígenos tumorales e incluso citocinas. Muchos anticuerpos desarrollados de esta manera están aprobados por la FDA para su uso en humanos.

Otras técnicas de ingeniería genética implican la producción de versiones quiméricas y humanizadas de anticuerpos monoclonales murinos con el fin de reducir su antigenicidad y aumentar la semivida del anticuerpo en el paciente. Los anticuerpos murinos administrados como tales a pacientes humanos provocan la producción de anticuerpos antimurinos humanos (HAMA), que eliminan las proteínas murinas originales muy rápidamente. La humanización implica reemplazar la mayor parte del anticuerpo murino con regiones humanas equivalentes, manteniendo intactas sólo las regiones variables, específicas de antígeno. Los anticuerpos quiméricos murinos/humanos tienen propiedades similares con un reemplazo menos completo de los componentes murinos. La convención de nomenclatura actual para estas sustancias modificadas utiliza el sufijo "-umab" o "-zumab" para anticuerpos humanizados, e "-imab" o "-ximab" para productos quiméricos. Estos procedimientos de ingeniería molecular han tenido éxito en la reducción o prevención de la producción de HAMA para muchos de los anticuerpos que se describen a continuación.

Anticuerpos antilinfocíticos y antitimocíticos y moléculas quiméricas

Los antisueros dirigidos contra linfocitos se han preparado esporádicamente durante más de 100 años. Con el advenimiento del trasplante de órganos humanos como una opción terapéutica práctica, la globulina antilinfocítica heteróloga (ALG) adquirió una nueva importancia. La ALG y la globulina antitimocítica (ATG) ahora están en uso clínico en muchos centros médicos, especialmente en programas de trasplante. El antisuero se obtiene generalmente por inmunización de caballos, ovejas o conejos con células linfoides humanas.

ALG actúa principalmente en los linfocitos periféricos pequeños y de larga vida que circulan entre la sangre y la linfa. Con la administración continuada, los linfocitos "timo-dependientes" (T) de los folículos linfoides también se agotan, ya que normalmente participan en el grupo de recirculación. Como resultado de la destrucción o inactivación de las células T, se produce un deterioro de la hipersensibilidad retardada y la inmunidad celular, mientras que la formación de anticuerpos humorales permanece relativamente intacta. ALG y ATG son útiles para suprimir ciertos compartimentos principales (como, células T) del sistema inmune y desempeñan un papel definido en el manejo del trasplante de órganos sólidos y médula ósea.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas específicas de la superficie celular como los receptores CD2, CD3, CD25 o citocinas y diversas integrinas influyen mucho más selectivamente en la función del subconjunto de células T. La alta especificidad de estos anticuerpos mejora la selectividad y reduce la toxicidad de la terapia, alterando el curso de la enfermedad en varios trastornos autoinmunes diferentes.

En el tratamiento de los trasplantes, ALG y los anticuerpos monoclonales pueden usarse en la inducción de la inmunosupresión, en el tratamiento del rechazo inicial y en el tratamiento del rechazo resistente a los esteroides. Ha habido cierto éxito en el uso de ALG y ATG más ciclosporina para preparar a los receptores para el trasplante de médula ósea. En este procedimiento, el receptor se trata con ALG o ATG en grandes dosis durante 7-10 días antes del trasplante de células de médula ósea del donante. ALG parece destruir las células T en el injerto de médula ósea, y así reduce la probabilidad de un GVH intenso.

Los efectos adversos de ALG están principalmente asociados con la inyección de una proteína extraña. El dolor local y el eritema a menudo ocurren en el sitio de la inyección (hipersensibilidad tipo III). Dado que la respuesta humoral de anticuerpos permanece activa en el receptor, se pueden formar anticuerpos precipitantes y reactivos frente a la piel contra la ALG extraña. Se producen reacciones similares con anticuerpos monoclonales de origen murino causados por la liberación de citocinas por células T y monocitos.

Se han observado reacciones anafilácticas y de enfermedad del suero a ALG y anticuerpos monoclonales murinos y generalmente requieren el cese de la terapia. Los complejos de anticuerpos del huésped con ALG de caballo pueden precipitarse y localizarse en los glomérulos de los riñones causando daño renal.

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

Un enfoque diferente a la inmunomodulación es el uso intravenoso de inmunoglobulina humana policlonal. Esta preparación de inmunoglobulina (generalmente IgG) se prepara a partir de grupos de miles de donantes sanos, y no hay un solo antígeno específico que sea el objetivo del "anticuerpo terapéutico". Más bien, se espera que el conjunto de diferentes anticuerpos tenga un efecto normalizador sobre las redes inmunes del paciente.

IGIV en dosis altas (2 g/kg) ha demostrado ser eficaz en una variedad de aplicaciones diferentes que van desde deficiencias de inmunoglobulina a trastornos autoinmunes a la enfermedad del VIH al trasplante de médula ósea. En pacientes con la enfermedad de Kawasaki, se ha demostrado que es seguro y eficaz, reduciendo la inflamación sistémica y previniendo los aneurismas de la arteria coronaria. También ha producido buenas respuestas clínicas en el

lupus eritematoso sistémico y en la púrpura trombocitopénica idiopática refractaria. Los posibles mecanismos de acción de IGIV incluyen una reducción de las células T ayudantes, aumento de las células T reguladoras, disminución de la producción espontánea de inmunoglobulinas, bloqueo del receptor de Fc, aumento del catabolismo de anticuerpos e interacciones idiotípicas-antiidiotípicas con "anticuerpos patológicos". Aunque su mecanismo de acción exacto aún se desconoce, el IGIV aporta innegable beneficio clínico a muchos pacientes con una variedad de síndromes inmunes.

$Rh_o(D)$ inmunoglobulina

Uno de los primeros avances importantes en inmunofarmacología fue el desarrollo de una técnica para prevenir la enfermedad hemolítica Rh del recién nacido. La técnica se basa en la observación de que la respuesta de un anticuerpo *primario* a un antígeno extraño puede bloquearse si el anticuerpo específico a ese antígeno se administra pasivamente en el momento de la exposición al antígeno. La inmunoglobulina $Rh_o(D)$ es una solución concentrada (15%) de IgG humana que contiene anticuerpos de alta concentración contra el antígeno $Rh_o(D)$ del glóbulo rojo.

La sensibilización de las madres Rh negativas al antígeno D ocurre generalmente en el momento del nacimiento de un bebé positivo para $Rh_o(D)$ o D^u positivo, cuando los glóbulos rojos fetales se filtran en el torrente sanguíneo de la madre. La sensibilización también puede ocurrir ocasionalmente con abortos espontáneos o embarazos ectópicos. En embarazos posteriores, el anticuerpo materno contra células Rh positivas se transfiere al feto durante el tercer trimestre, lo que conduce al desarrollo de eritroblastosis fetal (enfermedad hemolítica del recién nacido).

Si se administra una inyección de anticuerpo $Rh_o(D)$ a la madre Rh negativa dentro de las 24-72 horas posteriores al nacimiento de un bebé Rh positivo, la propia respuesta de anticuerpos de la madre a las células $Rh_o(D)$ positivas externas se suprime, debido a que los glóbulos rojos del bebé se eliminan de la circulación antes de que la madre pueda generar una respuesta de células B contra $Rh_o(D)$. Por tanto, no tiene células B de memoria que puedan activarse en embarazos posteriores con un feto $Rh_o(D)$ positivo.

Cuando la madre ha sido tratada de esta manera, la enfermedad hemolítica Rh del recién nacido no se ha observado en embarazos posteriores. Para que este tratamiento profiláctico sea exitoso, la madre debe ser $Rh_o(D)$ negativa y D^u negativa y no debe haber sido inmunizada al factor $Rh_o(D)$. El tratamiento también se recomienda a menudo para las madres Rh negativas antes del parto a las 26-28 semanas de gestación que han tenido abortos involuntarios, embarazos ectópicos o abortos, cuando se desconoce el tipo de sangre del feto. *Nota: La inmunoglobulina Rho (D) se administra a la madre y no se debe administrar al bebé.*

La dosis habitual de inmunoglobulina Rh_o (D) es de 2 mL por vía intramuscular, que contiene aproximadamente 300 mcg de IgG anti-Rh_o (D). Las reacciones adversas son poco frecuentes y consisten en incomodidad local en el sitio de la inyección o, raramente, una ligera elevación de la temperatura.

Inmunoglobulinas hiperinmunes

Las inmunoglobulinas hiperinmunes son preparaciones de IGIV hechas a partir de grupos de donantes humanos o animales seleccionados con altas concentraciones de anticuerpos contra agentes particulares de interés como virus o toxinas (véase también el Apéndice). Varios IGIV hiperinmunes están disponibles para el tratamiento del **virus sincicial respiratorio**, **citomegalovirus**, **varicela zóster**, **herpesvirus humano 3**, **virus de la hepatitis B**, **rabia**, **tétanos** y **sobredosis de digoxina**. La administración intravenosa de las globulinas hiperinmunes es una transferencia pasiva de anticuerpos de concentración alta que reduce el riesgo o la gravedad de la infección. La globulina hiperinmune de la rabia se inyecta alrededor de la herida y se administra por vía intravenosa. La globulina hiperinmune tetánica se administra por vía intravenosa cuando está indicada para la profilaxis. Las globulinas hiperinmunes (antivenenos) para la **serpiente de cascabel** y la **serpiente de coral** son de origen equino u ovino y son eficaces para las serpientes de cascabel de América del Norte y del Sur y algunas serpientes de coral (no para la serpiente de coral de Arizona). Los antivenenos equinos y ovinos están disponibles para envenenamientos de serpientes de cascabel, pero sólo el antiveneno equino está disponible para la mordedura de serpiente de coral. Un antiveneno de **escorpión de corteza de Arizona** también está disponible como equino (Fab)'2. Esta preparación previene las manifestaciones neurológicas del envenenamiento del escorpión y generalmente se usa en niños pequeños y lactantes.

ANTICUERPOS MONOCLONALES (Mab)

Los avances en la capacidad de manipular los genes para inmunoglobulinas han dado como resultado el desarrollo de una amplia gama de anticuerpos monoclonales humanizados y quiméricos dirigidos contra objetivos terapéuticos. Como se describió anteriormente, los únicos elementos murinos de anticuerpos monoclonales humanizados son las regiones determinantes de la complementariedad en los dominios variables de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina. Las regiones determinantes de la complementariedad son las principales responsables de la capacidad de unión a antígeno de los anticuerpos. Los anticuerpos quiméricos típicamente contienen regiones variables murinas de unión a antígeno y regiones constantes humanas. Las siguientes son breves descripciones de los anticuerpos diseñados que han sido aprobados para uso clínico; se presentan alfabéticamente por indicación.

Mab antitumorales

Alemtuzumab es una IgG_1 humanizada con una cadena kappa que se une a CD52 que se encuentra en linfocitos B y T normales y malignos, células NK, monocitos, macrófagos y una pequeña población de granulocitos. El alemtuzumab fue aprobado previamente para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) de células B en pacientes que han sido tratados con agentes alquilantes y han fracasado con el tratamiento con fludarabina. El alemtuzumab parece agotar las células leucémicas (y normales) mediante lisis directa dependiente de anticuerpos. Más recientemente, el alemtuzumab fue aprobado por la Unión Europea para el tratamiento de pacientes diagnosticados de la esclerosis múltiple remitente recurrente. En esta última, el alemtuzumab reduce las células T y B inflamatorias autoinmunes mientras el fármaco está en la circulación. La repoblación de linfocitos parece reequilibrar temporalmente el sistema inmune. Los pacientes que reciben este anticuerpo se vuelven linfopénicos y también pueden volverse neutropénicos, anémicos y trombocitopénicos. Como resultado, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar infecciones oportunistas y toxicidad hematológica.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e inhibe la unión del VEGF a su receptor, especialmente en las células

endoteliales. Es un fármaco antiangiogénico que se ha demostrado en la inhibición del crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) en tumores. Está aprobado para el tratamiento de primera y segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico solo o en combinación con la quimioterapia apropiada. También está aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el glioblastoma multiforme que ha progresado después del tratamiento anterior y el cáncer de riñón metastásico cuando se usa con IFN-α. Como el bevacizumab es antiangiogénico, no debe administrarse hasta que los pacientes se recuperen de la cirugía. Los pacientes que toman el fármaco deben observarse por riesgo de hemorragia, perforaciones gastrointestinales y dificultad para la cicatrización de heridas. El bevacizumab también se ha utilizado sin prescripción médica por inyección en el humor vítreo para ralentizar la progresión de la degeneración macular neovascular (véase ranibizumab en "Otros Mab", más adelante).

Catumaxomab es un anticuerpo monoclonal híbrido IgG biespecítico, trifuncional, de rata-ratón, de origen recombinante que se dirige a la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM) en las células tumorales y la proteína CD3 en las células T. Este anticuerpo monoclonal biespecífico está aprobado en Estados Unidos y la Unión Europea como fármaco huérfano para tratar la ascitis abdominal en cánceres ováricos y gástricos. La razón de ser de las características biespecíficas de catumaxomab es que lleva las células T antitumorales que expresan CD3 hacia las proximidades cercanas de las células tumorales que expresan EpCAM. La porción Fc del anticuerpo también recluta células fagocíticas que median la citotoxicidad celular y el complemento dependientes de anticuerpos, dando como resultado la citotoxicidad de las células tumorales dependiente del complemento.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-ratón que se dirige al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La unión de cetuximab a EGFR inhibe el crecimiento de células tumorales mediante una variedad de mecanismos, que incluyen disminuciones en la actividad de cinasa, actividad de metaloproteinasas de matriz y producción de factor de crecimiento, así como apoptosis aumentada. Está aprobado para su uso en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con EGFR positivo en combinación con radioterapia o quimioterapia apropiadas. También está aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal positivo para EGFR y negativo para KRAS en combinación con radioterapia o quimioterapia apropiada, o como un agente único en pacientes que no pueden tolerar ciertas quimioterapias. El cetuximab puede administrarse en combinación con irinotecán o solo en pacientes que no toleran irinotecan. Los HAMA son generados por aproximadamente 4% de los pacientes tratados con cetuximab.

Daratumumab se une a CD38, que está sobreexpresado en las células de mieloma. La unión de daratumumab a CD38 en células de mieloma probablemente induce muerte celular por apoptosis, citotoxicidad dependiente del complemento o citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Está aprobado por la FDA para su uso en pacientes con mieloma múltiple que son refractarios a los tratamientos estándar, aunque las pruebas de fase III están en curso con respecto a su uso como terapia de primera línea. El **elotuzumab** está aprobado por la FDA para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente. Este Mab se une a la molécula de activación linfocítica de señalización F7 (SLAMF7) en las células de mieloma. Permite la muerte de células tumorales de mieloma múltiple mediante citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC).

Dinutuximab es un gangliósido D2 (GD2) que se une a Mab aprobado para pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo en combinación con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos(GM-CSF), interleucina-2 (IL-2) y 13-cis- ácido retinoico (AR) que logra al menos una respuesta parcial a la terapia previa multimodal y multiagente de primera línea. Tiene una advertencia de recuadro negro para reacciones graves a la infusión y neurotoxicidad en la mayoría de los pacientes.

Necitumumab es un Mab dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y está aprobado para su uso en pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas en combinación con gemcitabina y cisplatino. Hay una advertencia de recuadro negro acerca del paro cardiopulmonar y la hipomagnesemia.

Mab del inhibidor del punto de control inmune

Ipilimumab (Yervoy) se une a CTLA-4 en células T, evitando que CD80/86 entregue una señal supresora a las células T. Esto tiene el efecto de mantener la activación de las células T. Está aprobado para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico y el tratamiento del melanoma cutáneo con nodos regionales en el entorno quirúrgico adyuvante.

Nivolumab, **Pembrolizumab** y **Atezolizumab** permiten que las células T antitumorales potenciales permanezcan activadas. Al unirse al marcador PD-1 en las células T, nivolumab y pembrolizumab bloquean la unión del ligando 1-PD PD (PD-L1) a las células tumorales, lo que suprime la actividad de las células T. Atezolizumab y avelumab se unen a PD-L1 en células tumorales, también interfieren con la señalización de PD-1 en células T.

Nivolumab está aprobado para el linfoma de Hodgkin, el carcinoma de células renales, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el melanoma. El pembrolizumab está aprobado para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, el melanoma (y el melanoma resistente a ipilimumab), el carcinoma de células de Merkel, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer en pacientes positivos al VIH. El atezizumab está aprobado para el cáncer de vejiga y se encuentra en análisis clínicos en fase avanzada para muchos otros tipos de cáncer.

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal de cadena ligera kappa IgG_2 completamente humano. Está aprobado para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con progresión de la enfermedad en o después de los regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El panitumumab se une a EGFR (similar a cetuximab), inhibiendo el factor de crecimiento epidérmico de la unión a su receptor, y previene la autofosforilación del receptor inducido por ligando y la activación de las cinasas asociadas al receptor. Inhibe el crecimiento celular, induce la apoptosis, disminuye la producción del factor de crecimiento vascular y suprime la internalización del EGFR. Aunque las toxicidades dermatológicas y relacionadas con la infusión son comunes después de la infusión de panitumumab, la ventaja distintiva sobre cetuximab es que es completamente humana (es decir, no provoca HAMA) y por lo tanto tiene una semivida extendida en circulación. Este es el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA producido a partir de ratones transgénicos que expresan los *loci* del gen de la inmunoglobulina humana.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado recombinante. Está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HER-2/*neu* positivo en combinación con trastuzumab (véase a continuación) y docetaxel

como terapia neoadyuvante. Este anticuerpo suprime el crecimiento tumoral al evitar la heterodimerización del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER-2/*neu* con otros miembros de la familia HER, inhibiendo así la señalización intracelular mediada por ligando a través de las rutas de MAP cinasa y PI3 cinasa. El pertuzumab también media la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos en células tumorales HER-2/*neu* positivas.

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humano dirigido contra un epítopo en CD20 en linfocitos. Rituzimab, el primer anticuerpo monoclonal CD20 aprobado (véase a continuación), también se une a CD20, pero a un epítopo diferente. El ofatumumab está aprobado para pacientes con CLL que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab. El ofatumumab se une a todas las células B, incluida la B-CLL.

Parece ocasionar la destrucción de las células B-CLL en presencia de complemento y para mediar en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Existe un ligero riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que toman ofatumumab.

Ramucirumab es un Mab humano que se une al receptor 2 de VEGF en células tumorales como un antagonista del receptor, bloqueando la unión de VEGF a VEGFR2. Está aprobado por la FDA para las siguientes indicaciones: cáncer de colon metastásico en combinación con un régimen de quimioterapia FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán), cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico resistente a platino en combinación con docetaxel y adenocarcinoma avanzado de unión gástrica o gastroesofágica con o sin paclitaxel.

Rituximab es una IgG_1 monoclonal murina humana quimérica (Fc humana) que se une a la molécula CD20 en linfocitos B normales y malignos y está aprobada para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivo y linfoma no Hodgkin de células B folicular recidivente o refractario de bajo grado como agente único o en combinación con quimioterapia apropiada. Está aprobado para el tratamiento de CLL en combinación con quimioterapia. También está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato en pacientes para quienes la terapia con anti-TNF- α ha fallado. La indicación más reciente de rituximab es para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica. El mecanismo de acción incluye la lisis mediada por el complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la inducción de apoptosis en células de linfoma maligno y en células B implicadas en la patogénesis de la artritis reumatoide y la granulomatosis y la poliangeítis. En el linfoma, este fármaco parece ser sinérgico con la quimioterapia (p. ej; fludarabina, CHOP, véase el capítulo 54). La anemia o neutropenia es un efecto adverso importante, que puede contrarrestarse con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Otros efectos adversos incluyen hipotensión, erupción cutánea, trastornos gastrointestinales, fiebre y fatiga.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se une al dominio extracelular de HER-2/*neu*. Este anticuerpo bloquea el ligando natural de la unión y regula negativamente el receptor. El trastuzumab está aprobado para el tratamiento de tumores HER-2/*neu* positivo en pacientes con cáncer de mama y pacientes con adenocarcinoma metastásico gástrico o de unión gastroesofágica. Como agente único induce la remisión en 15-20% de los pacientes con cáncer de mama; en combinación con la quimioterapia, aumenta las tasas de respuesta y la duración, así como la supervivencia a 1 año. El trastuzumab está siendo investigado por otros tumores que expresan HER-2/neu (véase capítulo 54). Los pacientes deben ser monitoreados por miocardiopatía potencial mientras toman este fármaco.

Mab utilizados para liberar isótopos y toxinas hacia los tumores

Ado-trastuzumab emtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco en el cual el anticuerpo anti-HER-2/*neu*, trastuzumab (véase arriba), está químicamente ligado al agente citotóxico, mertansina, un disruptor de microtúbulos. Ado-trastuzumab emtansina está aprobado para pacientes con cáncer de mama HER-2/*neu* positivo que hayan recibido trastuzumab y un taxano por separado o en combinación, y cuya enfermedad haya reaparecido o progresado durante el tratamiento previo. Las toxicidades son idénticas a trastuzumab solo y también incluyen hepatotoxicidad debido a emtansina.

Arcitumomab es un fragmento Fab murino obtenido de un anticuerpo contra un antígeno carcinoembrionario (CEA) marcado con tecnecio 99m (^{99m}Tc) que se utiliza para obtener imágenes de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (inmunoescintigrafía) para determinar el grado de extensión de la enfermedad. El CEA a menudo se regula positivamente en pacientes con carcinomas gastrointestinales. El uso del fragmento Fab disminuye la inmunogenicidad del agente para que pueda administrarse más de una vez; los anticuerpos monoclonales murinos intactos provocarían HAMA más fuerte.

Brentuximab vedotin es un conjugado anticuerpo-fármaco que se une a CD30, un marcador de superficie celular en la superfamilia del receptor TNF que se expresa en linfomas anaplásicos de células T grandes y en células Reed-Sternberg en linfoma de Hodgkin; también se puede expresar en leucocitos activados. Brentuximab vedotin consiste en una IgG_1 quimérica (de ratón humano) unida a monometilauristatina E (MMAE), un agente disruptor de microtúbulos que induce el paro del ciclo celular y la apoptosis. Cuando este ADC se une a CD30 en la superficie celular, el complejo se internaliza seguido de escisión proteolítica de MMAE de la IgG. Brentuximab está aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin después del fracaso del trasplante autólogo de células madre o después del fracaso de al menos dos regímenes de quimioterapia anteriores. También está aprobado para pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia multiagente anterior. Los pacientes que toman brentusimab vedotin debe ser monitoreados principalmente por neutropenia y neuropatía sensorial periférica.

Capromab pendetida es un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra el antígeno de membrana específico de próstata. Se acopla al isótopo indio (^{111}In) y se utiliza en inmunoescintigrafía para pacientes con cáncer de próstata confirmado por biopsia y postprostatectomía en pacientes con niveles de anticuerpos prostáticos específicos en aumento para determinar la extensión de la enfermedad.

Ibritumomab tiuxetán es un anticuerpo monoclonal murino anti-CD20 marcado con isótopo itrio (^{90}Y) o ^{111}In. La radiación del isótopo acoplado al anticuerpo proporciona la principal actividad antitumoral de este fármaco. El ibritumomab está aprobado para su uso en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B o folicular recidivante o refractario de grado bajo, incluidos los pacientes con enfermedad folicular refractaria al rituximab. Se usa junto con rituximab en un régimen terapéutico bifásico.

Mab y proteínas de fusión usadas como agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios

Adalimumab, **certolizumab pegol**, **etanercept**, **golimumab** e **infliximab** son anticuerpos que se unen y neutralizan la actividad biológica del TNF-α, una citocina proinflamatoria que es importante en la artritis reumatoidea adulta y juvenil y enfermedades inflamatorias similares, como la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Abatacept y belatacept son proteínas de fusión recombinantes compuestas del dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) fusionado a los dominios Fc de la IgG_1 humana (véase figura 55-7). El abatacept está aprobado para su uso en artritis reumatoide y otras formas de artritis, y se trata en el capítulo 36. El belatacept está aprobado para ayudar a prevenir el rechazo en los trasplantes de riñón. Ambas proteínas de fusión bloquean la activación de las células T uniéndose a CD80, bloqueando la señal de activación de CD28 en las células T.

Anakinra es una forma recombinante del antagonista del receptor de IL-1 de origen natural que evita que IL-1 se una a su receptor, deteniendo la cascada de citocinas que de otro modo serían liberadas. La anakinra está aprobada para su uso en pacientes adultos con artritis reumatoide que han fracasado en el tratamiento con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. El **rilonacept** es una proteína de fusión dimérica que consiste en los dominios de unión a ligando de las porciones extracelulares del componente de receptor de interleucina 1 humano (IL-1RI) y la proteína de receptor de IL-1 (IL-1RAcP) fusionada a la porción Fc de IgG_1 humana. Estas moléculas están indicadas para el tratamiento de síndromes periódicos asociados a la criopirina.

Ixekizumab, **secukinumab** y **brodalumab** están aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Ixekizumab y secukinumab se unen a la citocina IL-17 y la bloquean para que no se una a su receptor, mientras que brodalumab bloquea a IL-17 al unirse al receptor de IL-17.

Reslizumab se une y neutraliza la actividad biológica de IL-5, suprimiendo así la producción y la supervivencia de los eosinófilos. Está aprobado para pacientes adultos con asma eosinofílica severa. El **mepolizumab** también se une a IL-5 e inhibe selectivamente la inflamación eosinofílica en pacientes con asma eosinofílica severa.

Siltuximab es un Mab que se une y bloquea la unión de IL-6 a su receptor celular. Está aprobado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica que son VIH negativos y HHV-8 negativos.

Tocilizumab es IgG_1 humanizada recombinante que se une a receptores de IL-6 solubles y asociados a la membrana. Inhibe la señalización mediada por IL-6 en los linfocitos, suprimiendo los procesos inflamatorios. De forma similar a los Mab anti-TNF-α, los pacientes que reciben tocilizumab deben monitorearse de cerca para detectar enfermedades infecciosas como tuberculosis y otras infecciones invasivas bacterianas, fúngicas y virales.

Basiliximab es una IgG_1 humana de ratón quimérica que se une a CD25, la cadena α del receptor de IL-2 en linfocitos activados. **Daclizumab** es una IgG_1 humanizada que también se une a la subunidad α del receptor IL-2. Ambos agentes funcionan como antagonistas de IL-2, bloqueando la unión de IL-2 a linfocitos activados y, por tanto, son inmunosupresores. Están indicados para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes con trasplante renal, y cualquiera de los dos fármacos puede usarse como parte de un régimen inmunosupresor que también incluye glucocorticoides y ciclosporina.

Belimumab es un Mab que inhibe el factor de activación de las células B, también conocido como estimulador de linfocitos B, lo que impide que las células B sean estimuladas. Está aprobado para el tratamiento de adultos con lupus eritematoso sistémico positivo autoanticuerpo activo (SLE), que también reciben terapia estándar.

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal de la cadena kappa IgG humana que previene que IL-1β se una a su receptor. Está aprobado para los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) en adultos y niños de 4 años en adelante. CAPS incluye el

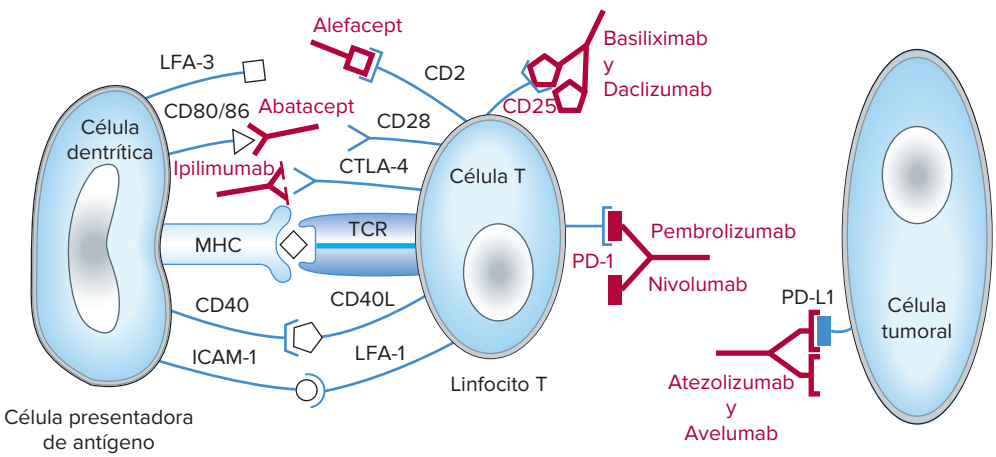


FIGURA 55-7 Acciones de algunos anticuerpos monoclonales (*mostrado en rojo*). CTLA-4-IgFc proteína de fusión (CTLA-4-Ig, abatacept) se une a CD80/86 en DC e inhibe la coestimulación de células T. Alefacept inhibe la activación de células T bloqueando la interacción de LFA-3 y CD2. Basiliximab y daclizumab bloquean IL-2 de la unión al receptor IL-2 (CD25) en las células T, evitando la activación; CD25 es también importante para la sobrevivencia de células reguladoras T. La activación de células T puede ser mantenida o restaurada si la interacción CTLA-4 con CD80/86 es bloqueada usando un anticuerpo anti-CTLA-4 (ipilimumab); ipilimumab inhibe la señalización CTLA-4 y prolonga la activación. Pembrolizumab y nivolumab se une a PD-1, mientras atezolizumab se une a PD-L1. Cada una de estas tres Mab inhibe la señal negativa de entrega por PD-1, también prolongan la activación de células T.

síndrome familiar autoinflamatorio por frío, el síndrome de Muckle-Wells y la artritis idiopática juvenil sistémica en niños a partir de 2 años. Estas enfermedades son causadas por mutaciones en un gen (*NLRP-3*) que codifica criopirina, un componente importante del inflamasoma. Las mutaciones de *NLRP-3* causan una liberación excesiva de IL-1β, causando inflamación autoinmune que trae como consecuencia fiebre, erupción tipo urticaria, artralgia, mialgia, fatiga y conjuntivitis.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_4 humanizado que se une a la subunidad α4 de las integrinas α4β1 y α4β7 expresadas en las superficies de todos los leucocitos excepto los neutrófilos. Inhibe la adhesión mediada por α4 de los leucocitos a su receptor afín. Está indicado para pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn que no toleraron o no respondieron de manera adecuada a los tratamientos convencionales. El natalizumab no debe usarse con ninguno de los fármacos anti-TNF-α mencionados anteriormente. El natalizumab aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE que está aprobado para el tratamiento del asma alérgica en pacientes adultos y adolescentes cuyos síntomas son refractarios a los corticosteroides inhalados (véase capítulo 20). El fármaco también está aprobado para la urticaria crónica. El anticuerpo bloquea la unión de IgE al receptor de Fcε de alta afinidad en basófilos y mastocitos, que suprime la liberación mediada por IgE de mediadores de alergia de tipo I como histamina y leucotrienos. Los niveles séricos totales de IgE pueden permanecer elevados en los pacientes hasta 1 año después de la administración de omalizumab.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humano que se une a la subunidad p40 de las citocinas IL-12 e IL-23. Bloquea la IL-12 y la IL-23 de la unión a sus receptores, por tanto, inhibe la señalización mediada por receptores en los linfocitos. El ustekinumab está indicado para pacientes adultos con psoriasis en placa de moderada a grave, solos o con metotrexato. La ventaja de ustekinumab frente a los fármacos anti-TNF-α para la psoriasis es una mejoría más rápida y de mayor duración en los síntomas junto con una dosificación muy infrecuente.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la integrina α4β7 en el tracto gastrointestinal. No parece inducir inmunosupresión sistémica de otros anticuerpos que se unen a integrinas α4β7 como natalizumab debido a que no se une a la mayoría de la integrina α4β7 en los linfocitos. Se ha recomendado su aprobación para el tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Otros Mab

Abciximab es un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal murino humano que se une al receptor integrina GPIIb/IIIa en las plaquetas activadas e inhibe el fibrinógeno, el factor von Willebrand y otras moléculas de adhesión a las plaquetas activadas, evitando así su agregación. Está indicado como un complemento de la intervención coronaria percutánea en combinación con ácido acetil salicílico y heparina para la prevención de complicaciones isquémicas cardiacas. Véase el capítulo 34 para detalles adicionales.

Alirocumab y **Evolocumab** son Mab anti-colesterol (véase capítulo 35), ambos reducen los niveles de LDL al bloquear la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) de unirse a los receptores de LDL (LDRL) y causar la degradación del receptor de LDL. Por tanto, estos Mab tienen el efecto de aumentar el LDLR en los hepatocitos, lo que reduce los niveles de LDL en la circulación. Ellos están aprobados como un complemento de la dieta y terapia con estatinas máximamente tolerada en adultos con hipercolesterolemia familiar homo o heterocigótica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren reducción adicional de LDL-C.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG_2 humano específico para RANKL humano (activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B, véase capítulo 42). Al unir RANKL, inhibe la maduración de los osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea. Denosumab está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura. Antes de comenzar con denosumab, las pacientes deben ser evaluadas para asegurarse de que no sean hipocalcémicas. Durante el tratamiento, las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado que se une al componente del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b, inhibiendo así la actividad lítica del complemento que forma los poros terminales. El eculizumab está aprobado para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) y síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS). Reduce drásticamente la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Previene los síntomas de PNH de anemia, fatiga, trombosis y hemoglobinemia al inhibir la hemólisis intravascular. De manera similar, en el aHUS el eculizumab previene la microangiopatía trombótica mediada por el complemento. Los médicos deben conocer acerca del aumento del riesgo de infección meningocócica en pacientes que reciben este anticuerpo monoclonal anti-C5.

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado que se une a la proteína de fusión del virus sincicial respiratorio (RSV) y previene la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior. Se utiliza en neonatos en riesgo de esta infección viral y reduce la frecuencia de infección y hospitalización en aproximadamente 50% (véase capítulo 49).

Ranibizumab es un Fab IgG_1 humano recombinante que se une a VEGF-A. Impide la formación de nuevos vasos sanguíneos al bloquear la unión del VEGF a su receptor. Ranibizumab está aprobado para inyección intravítrea en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad, edema macular diabético y visión borrosa repentina o pérdida de visión secundaria a edema macular después de la oclusión de la vena retiniana. **Pegatanib** es un oligonucleótido pegilado que se une a VEGF extracelular y también se administra mediante inyección intravítrea para retardar la degeneración macular.

Obiltoxaximab y **raxibacumab** son Mab aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes después de la exposición por inhalación a esporas de *Bacillus anthracis*. Ambos Mab bloquean la unión del "antígeno protector" de *B anthracis* a su receptor celular, evitando la entrada de factores de edema y letales de ántrax en las células. Están aprobados para el tratamiento o la profilaxis de adultos y niños con ántrax por inhalación en combinación con fármacos antibacterianos apropiados. Curiosamente, estos Mab no se probaron en humanos porque exponer a una cohorte de control al ántrax por inhalación no es ético y hay muy pocas personas naturalmente infectadas para realizar un analisis clínico adecuado.

USOS CLÍNICOS DE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Los agentes inmunosupresores se usan comúnmente en dos circunstancias clínicas: trasplante y trastornos autoinmunes. Los agentes utilizados difieren un tanto para los trastornos específicos

tratados (véase agentes específicos y cuadro 55-1), al igual que los programas de administración. Debido a que los trastornos autoinmunes son muy complejos, los programas de tratamiento óptimos aún no se han establecido en muchos de ellos.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y ÓRGANOS SÓLIDOS

En el trasplante de órganos, se requiere tipado de tejido basado en el ajuste de histocompatibilidad del donante y del receptor con el sistema de haplotipo de antígeno leucocitario humano (HLA). El ajuste de histocompatibilidad preciso reduce la probabilidad de rechazo del injerto y también puede reducir los requisitos para la terapia inmunosupresora intensiva. Antes del trasplante, los pacientes pueden recibir un régimen inmunosupresor, que incluye globulina antitimocítica, daclizumab o basiliximab. Se pueden presentar cuatro tipos de rechazo en un receptor de trasplante de órgano sólido: **hiperagudo**, **acelerado**, **agudo** y **crónico**. El rechazo hiperagudo se debe a anticuerpos preformados contra el órgano del donante, como grupos de anticuerpos anti-grupo sanguíneo. El rechazo hiperagudo ocurre a las pocas horas del trasplante y no se puede detener con fármacos inmunosupresores. Produce necrosis rápida y falla del órgano trasplantado. El rechazo acelerado está mediado tanto por anticuerpos como por células T, y tampoco puede detenerse con fármacos inmunosupresores. El rechazo agudo de un órgano ocurre dentro de días o meses e involucra principalmente inmunidad celular. La reversión del rechazo agudo suele ser posible con fármacos inmunosupresores generales como azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, glucocorticoides, ciclofosfamida, metotrexato y sirolimus. Recientemente, se han usado agentes biológicos como los anticuerpos monoclonales anti CD3 para detener el rechazo agudo. El rechazo crónico generalmente se produce durante meses o incluso años después del trasplante. Se caracteriza por un engrosamiento y fibrosis de la vasculatura del órgano trasplantado, que implica inmunidad celular y humoral. El rechazo crónico se trata con los mismos fármacos que los utilizados para el rechazo agudo.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es un tratamiento bien establecido para muchas enfermedades malignas y no malignas. Se encuentra un donante compatible con HLA, generalmente un miembro de la familia, los pacientes están condicionados con dosis altas de quimioterapia y/o radioterapia, y luego se infunden las células madre del donante. El régimen de acondicionamiento se usa no sólo para destruir las células cancerosas en el caso de una enfermedad maligna, sino también para suprimir totalmente el sistema inmunitario de modo que el paciente no rechace las células madre del donante. A medida que los recuentos sanguíneos de los pacientes se recuperan (después de la reducción por el régimen de acondicionamiento) desarrollan un nuevo sistema inmune que se crea a partir de las células madre del donante. El rechazo de las células madre del donante es poco común y sólo se puede tratar mediante la infusión de más células madre del donante.

La enfermedad de GVH, sin embargo, es muy común y ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben un trasplante alogénico. La enfermedad de GVH ocurre porque las células T del donante no reconocen la piel, el hígado y el intestino del paciente (generalmente) como propios y atacan esos tejidos. Aunque los pacientes reciben terapia inmunosupresora (ciclosporina, metotrexato y otros) al principio del curso de trasplante para ayudar a prevenir este desarrollo, a menudo ocurre a pesar de estos fármacos. La enfermedad de GVH aguda ocurre dentro de los primeros 100 días y generalmente se manifiesta como erupción cutánea, diarrea severa o hepatotoxicidad. Se agregan fármacos adicionales, comenzando invariablemente con altas dosis de corticosteroides y agregar fármacos como micofenolato mofetil, sirolimus, tacrolimus, daclizumab y otros, con tasas de éxito variables. Los pacientes generalmente progresan a enfermedad de GVH crónica (después de 100 días) y requieren terapia por periodos variables a partir de entonces. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con trasplante de órgano sólido, la mayoría de los pacientes con trasplante de células madre pueden suspender los fármacos inmunosupresores con el tiempo cuando se resuelve la enfermedad de GVH (generalmente, 1 a 2 años después del trasplante).

TRASTORNOS AUTOINMUNES

La efectividad de los fármacos inmunosupresores en los trastornos autoinmunes varía ampliamente. No obstante, con la terapia inmunosupresora, se pueden obtener remisiones en muchos casos de anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes tipo 1, tiroiditis de Hashimoto y arteritis temporal. La mejoría también se observa a menudo en pacientes con lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis aguda, inhibidores del factor VIII (anticuerpos) adquiridos, artritis reumatoide, miopatía inflamatoria, esclerodermia y otros estados autoinmunes.

La terapia inmunosupresora se utiliza en el asma crónica grave, donde la ciclosporina a menudo es eficaz y el sirolimus es otra alternativa (véase capítulo 20). Omalizumab (anticuerpo anti-IgE) ha sido aprobado para el tratamiento del asma grave (véase la sección anterior). El tacrolimus se encuentra actualmente en investigación clínica para el tratamiento de la hepatitis autoinmune crónica activa y de la esclerosis múltiple, donde el IFN-β tiene un papel definitivo.

TERAPIA DE INMUNOMODULACIÓN

El desarrollo de agentes que modulan la respuesta inmune en lugar de suprimirla se ha convertido en un área importante de la farmacología. La razón de ser de este enfoque es que dichos fármacos pueden *aumentar* la capacidad de respuesta inmune de los pacientes con inmunodeficiencia selectiva o generalizada. Los posibles usos más importantes están dirigidos a tratar trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades infecciosas crónicas y cáncer. La epidemia del sida ha aumentado enormemente el interés en desarrollar fármacos inmunomoduladores más efectivos.

CITOCINAS

Las citocinas son un grupo grande y heterogéneo de proteínas con diversas funciones. Algunas son proteínas inmunorreguladoras sintetizadas por leucocitos y desempeñan numerosas funciones de interacción en la función del sistema inmune y en el control de la hematopoyesis. Las citocinas que se han identificado claramente se resumen en el cuadro 55-2. En la mayoría de los casos, las citocinas median sus efectos a través de receptores en células blanco relevantes y parecen actuar de manera similar al mecanismo de acción de las hormonas. En otros casos, las citocinas pueden tener efectos antiproliferativos, antimicrobianos y antitumorales.

El primer grupo de citocinas descubiertas, los interferones (IFN), fueron seguidos por los factores estimulantes de colonias

CUADRO 52-2 Las citocinas

Citocina	Propiedades
Interferón-α (IFN-α)	Antiviral, oncostático, activa las células NK
Interferón-β (IFN-β)	Antiviral, oncostático, activa las células NK
Interferón-γ (IFN-γ)	Antiviral, oncostático, secretado por y activa o regula por incremento las células TH1, NK, CTL y macrófagos
Interleucina-1 (IL-1)	Activación de células T, proliferación y diferenciación de células B
Interleucina-2 (IL-2)	Proliferación de células T, activación de células TH1, NK y LAK
Interleucina-3 (IL-3)	Proliferación y diferenciación de precursores hematopoyéticos
Interleucina-4 (IL-4)	Activación de TH2 y CTL, proliferación de células B
Interleucina-5 (IL-5)	Proliferación de eosinófilos, proliferación y diferenciación de células B
Interleucina-6 (IL-6)	Proliferación de HCF, TH2, CTL y células B
Interleucina-7 (IL-7)	Proliferación de CTL, NK, LAK y células B, estimulación del precursor tímico
Interleucina-8 (IL-8)	Quimiotaxis de neutrófilos, proinflamatoria
Interleucina-9 (IL-9)	Proliferación de células T
Interleucina-10 (IL-10)	Supresión de TH1, activación de CTL, proliferación de células B
Interleucina-11 (IL-11)	Proliferación de megacariocitos, diferenciación de células B
Interleucina-12 (IL-12)	Proliferación y activación de TH1 y CTL
Interleucina-13 (IL-13)	Modulación de la función macrofágica, proliferación de células B
Interleucina-14 (IL-14)	Proliferación y diferenciación de células B
Interleucina-15 (IL-15)	Activación TH1, CTL y NK/LAK, expansión de grupos de memoria de células T
Interleucina-16 (IL-16)	La quimiotaxis de linfocitos T suprime la replicación del VIH
Interleucina-17 (IL-17)	Producción de citocinas de células estromales
Interleucina-18 (IL-18)	Induce respuestas TH1
Interleucina-19 (IL-19)	Proinflamatorio
Interleucina-20 (IL-20)	Promueve la diferenciación de la piel
Interleucina-21 (IL-21)	Promueve la proliferación de células T activadas, la maduración de las células NK
Interleucina-22 (IL-22)	Regulador de células TH2
Interleucina-23 (IL-23)	Promueve la proliferación de células de memoria TH1
Interleucina-24 (IL-24)	Induce apoptosis tumoral, induce respuestas TH1
Interleucina-27 (IL-27)	Estimula células CD4 no expuestas para producir IFN-γ
Interleucina-28 y -29 (IL-28, IL-29)	Antivirales,propiedades similares al interferón
Interleucina-30 (IL-30)	Subunidad p28 de IL-27
Interleucina-31 (IL-31)	Contribuye a las hipersensibilidades tipo I y respuestas TH2
Interleucina-32 (IL-32)	Involucrada en inflamación
Interleucina-34 (IL-34)	Estimula la proliferación de monocitos a través del receptor CFS-1 (CSF-1R)
Interleucina-35 (IL-35)	Induce células T reguladoras (iT_R35)
Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)	Activación oncostatica, macrofágica, proinflamatoria
Factor de necrosis tumoral-β (TNF-β)	Oncostático, proinflammatorio, quimiotáctico
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Producción de granulocitos
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Producción de granulocitos, monocitos y eosinófilos
Factor estimulante de colonias de macrófagos	Producción de monocitos, activación
Eritropoyetina (epoetina, EPO)	Producción de glóbulos rojos
Trombopoyetina (TPO)	Producción de plaquetas

Nota: Muchas actividades de interleucina se superponen y se influyen entre sí.

HCF: cofactor hematopéyico; LAK: célula asesina activada por linfocinas.

(CSF, analizados en el capítulo 33). Estos últimos regulan la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. La mayoría de las citocinas descubiertas más recientemente se han clasificado como interleucinas (IL) y están numeradas en el orden de su descubrimiento. Las citocinas farmacéuticas se producen usando técnicas de clonación de genes.

La mayoría de las citocinas (incluidos TNF-α, IFN-γ, IL-2, G-CSF y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]) tienen vidas medias en suero muy cortas (minutos). La vía de administración subcutánea habitual proporciona una liberación más lenta en la circulación y una acción de mayor duración. Cada citocina tiene su propia toxicidad única, pero se comparten algunas toxicidades. Por ejemplo, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IL-2 y TNF-α inducen fiebre, síntomas similares a la gripe, anorexia, fatiga y malestar general.

Los interferones son proteínas que actualmente se agrupan en tres familias: **IFN-α**, **IFN-β** e **IFN-γ**. Las familias IFN-α e IFN-β constituyen IFN de tipo I, es decir, proteínas estables a los ácidos que se unen al mismo receptor en las células blanco. IFN-γ, un IFN de tipo II, es lábil a los ácidos y se une a un receptor separado en las células blanco. Los IFN tipo I generalmente son inducidos por infecciones virales, y los leucocitos producen IFN-α. Los fibroblastos y las células epiteliales producen IFN-β. El IFN-γ es generalmente el producto de linfocitos T activados.

Los IFN interactúan con los receptores celulares para producir una amplia variedad de efectos que dependen de la célula y los tipos de IFN. Los IFN, particularmente IFN-γ, exhiben propiedades potenciadoras del sistema inmune, que incluyen una mayor presentación de antígenos y macrófagos, células NK y activación de linfocitos T citotóxicos. Los IFN también inhiben la proliferación celular. A este respecto, IFN-α e IFN-β son más potentes que IFN-γ. Otra sorprendente acción de IFN es la expresión aumentada de moléculas de MHC en las superficies celulares. Mientras que los tres tipos de IFN inducen moléculas MHC de clase I, sólo el IFN-γ induce la expresión de clase II. En las células gliales, el IFN-β antagoniza este efecto y, de hecho, puede disminuir la presentación de antígenos dentro del sistema nervioso.

El IFN-α está aprobado para el tratamiento de varios neoplasmas, incluida la leucemia de células pilosas, la leucemia mieloide crónica, el melanoma maligno y el sarcoma de Kaposi, y para el tratamiento de infecciones por hepatitis B y C. También ha demostrado actividad como agente anticancerígeno en el carcinoma de células renales, el síndrome carcinoide y la leucemia de células T. El IFN-β está aprobado para su uso en la esclerosis múltiple de tipo recidivante. El IFN-γ está aprobado para el tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica y la IL-2, para el carcinoma metastásico de células renales y el melanoma maligno. Las investigaciones clínicas de otras citocinas, incluyendo IL-1, -3, -4, -6, -10, -11 y -12, están en curso. Las toxicidades de los IFN, que incluyen fiebre, escalofríos, malestar, mialgias, mielosupresión, dolor de cabeza y depresión, pueden restringir severamente su uso clínico.

El TNF-α ha sido ampliamente probado en la terapia de varias enfermedades malignas, pero los resultados han sido decepcionantes debido a las toxicidades que limitan la dosis. Una excepción es el uso de altas dosis intraarteriales de TNF-α para el melanoma maligno y el sarcoma de tejidos blandos de las extremidades. En estas configuraciones, se observaron tasas de respuesta superiores a 80%.

Denileukin diftitox es IL-2 fusionado a la toxina diftérica, utilizado para el tratamiento de pacientes con linfomas cutáneos de células T CD25 +. IL-12 y GM-CSF también han mostrado efectos adyuvantes con las vacunas. GM-CSF es de particular interés porque promueve reclutamiento de células presentadoras de antígenos profesionales como las células dendríticas requeridos para preparar respuestas de linfocitos T específicos de antígenos vírgenes. Hay algunos informes de que el GM-CSF puede estimular una respuesta inmune antitumoral, lo que da como resultado la regresión del tumor en el melanoma y el cáncer de próstata.

Es importante enfatizar que las interacciones de las citocinas con las células blanco a menudo dan como resultado la liberación de una cascada de diferentes citocinas endógenas, que ejercen sus efectos secuencial o simultáneamente. Por ejemplo, la exposición a IFN-γ aumenta la cantidad de receptores de superficie celular en las células blanco para TNF-α. La terapia con IL-2 induce la producción de TNF-α, mientras que la terapia experimental con IL-12 induce la producción de IFN-γ.

REACCIONES INMUNOLÓGICAS CONTRA FÁRMACOS Y ALERGIAS CONTRA LAS FÁRMACOS

El mecanismo inmune básico y las formas en que puede ser suprimido o estimulado por los fármacos se ha analizado en secciones anteriores de este capítulo. Los fármacos también activan el sistema inmune de formas indeseables que se manifiestan como reacciones adversas a los mismos. Estas reacciones generalmente se agrupan en una clasificación amplia como "alergia a medicamentos". De hecho, muchas reacciones a los fármacos como la penicilina, los yoduros, la fenitoína y las sulfonamidas son de naturaleza alérgica. Estas reacciones a los fármacos se manifiestan como erupciones en la piel, edema, reacciones anafilactoides, glomerulonefritis, fiebre y eosinofilia.

Las reacciones medicamentosas mediadas por respuestas inmunes pueden tener mecanismos diferentes. Por tanto, cualquiera de los cuatro tipos principales de hipersensibilidad analizados anteriormente en este capítulo (páginas 981-983) puede asociarse con reacciones alérgicas a los fármacos:

- **Tipo I:** Reacciones alérgicas agudas mediadas por IgE a picaduras, pólenes y fármacos, que incluyen anafilaxis, urticaria y angioedema. La IgE se fija a los mastocitos y los basófilos de la sangre, y después de la interacción con el antígeno, las células liberan mediadores potentes.
- **Tipo II:** Los fármacos a menudo modifican las proteínas del huésped, provocando así respuestas de anticuerpos a la proteína modificada. Estas respuestas alérgicas implican IgG o IgM en las que el anticuerpo se fija a una célula huésped, que luego está sujeta a lisis dependiente del complemento o a citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- **Tipo III:** Los fármacos pueden causar enfermedad del suero, que involucra complejos inmunes que contienen IgG complejada con un antígeno extraño y es una vasculitis multisistémica dependiente del complemento que también puede dar lugar a urticaria.
- **Tipo IV:** La alergia mediada por células es el mecanismo involucrado en la dermatitis de contacto alérgica a partir de fármacos aplicados tópicamente o la induración de la piel en el sitio de un antígeno inyectado por vía intradérmica.

En algunas reacciones a fármacos, varias de estas respuestas de hipersensibilidad pueden ocurrir simultáneamente. Algunas reac-

ciones adversas a los fármacos pueden clasificarse erróneamente como alérgicas o inmunes cuando en realidad son estados de deficiencia genética o son idiosincrásicas y no están mediadas por mecanismos inmunes (p. ej., hemólisis por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en la primaquina o anemia aplásica causada por cloranfenicol). Véase figura 55-6.

ALERGIA FARMACOLÓGICA INMEDIATA (TIPO I)

La alergia de sensibilidad tipo I (inmediata) a ciertos fármacos se produce cuando el fármaco, que no es capaz de inducir una respuesta inmune por sí mismo, se une covalentemente a una proteína transportadora de anfitrión (hapteno). Cuando esto sucede, el sistema inmunitario detecta el conjugado de fármaco-hapteno como una "parre propia modificada" y responde generando anticuerpos IgE específicos para el hapteno del fármaco. No se sabe por qué algunos pacientes desarrollan una respuesta IgE a un fármaco mientras que otros aumentan las respuestas IgG. Bajo la influencia de IL-4, -5 y -13 secretados por células TH2, las células B específicas para el fármaco secretan anticuerpos IgE. El mecanismo para la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE se esquematiza en la figura 55-5.

La fijación del anticuerpo IgE a los receptores Fc de alta afinidad (FcεR) en basófilos sanguíneos o sus equivalentes tisulares (mastocitos) prepara el escenario para una reacción alérgica aguda. Los sitios más importantes para la distribución de mastocitos son piel, epitelio nasal, pulmón y tracto gastrointestinal. Cuando el fármaco ofensor se reintroduce en el cuerpo, se une y entrecruza la IgE de la superficie de los mastocitos y los basófilos para señalar la liberación de los mediadores (p. ej., histamina, leucotrienos, véanse los capítulos 16 y 18) a partir de los gránulos. La liberación del mediador está asociada con la afluencia de calcio y una caída en el cAMP intracelular dentro de los mastocitos. Muchos de los fármacos que bloquean la liberación del mediador parecen actuar a través del mecanismo AMPc (p. ej., catecolaminas, glucocorticoides, teofilina), otros bloquean la liberación de histamina y otros bloquean los receptores de histamina. Otras sustancias vasoactivas como las quininas también pueden generarse durante la liberación de histamina. Estos mediadores inician la relajación inmediata del músculo liso vascular, el aumento de la permeabilidad vascular, la hipotensión, el edema y la broncoconstricción.

Tratamiento farmacológico de la alergia inmediata

Se puede evaluar a un individuo por su posible sensibilidad a un fármaco mediante una simple prueba de raspado, es decir, aplicando una solución extremadamente diluida del fármaco sobre la piel y haciendo un rasguño con la punta de la aguja. Si la alergia se presenta, se producirá una roncha inmediata (en el lapso de 10-15 minutos) (edema) y eritema (aumento del flujo sanguíneo). Sin embargo, las pruebas cutáneas pueden ser negativas a pesar de la hipersensibilidad del IgE a un hapteno o a un producto metabólico del fármaco, especialmente si el paciente está tomando esteroides o antihistamínicos.

Los fármacos que modifican las respuestas alérgicas actúan en varios eslabones de esta cadena de eventos. La prednisona, a menudo usada en reacciones alérgicas severas, es inmunosupresora; bloquea la proliferación de los clones productores de IgE e inhibe la producción de IL-4 por las células T ayudantes en la respuesta de IgE, ya que los glucocorticoides son generalmente tóxicos para los linfocitos. En la extremidad eferente de la respuesta alérgica, el isoproterenol, la epinefrina y la teofilina reducen la liberación de mediadores de los mastocitos y los basófilos y producen broncodilatación. La epinefrina se opone a la histamina; relaja el músculo liso bronquiolar y contrae el músculo vascular, aliviando tanto el broncoespasmo como la hipotensión. *Como se señaló en el capítulo 8, la epinefrina es el fármaco de elección en las reacciones anafilácticas.* Los antihistamínicos inhiben competitivamente la histamina, que de otro modo produciría broncoconstricción e incrementaría la permeabilidad capilar en los órganos terminales. Los glucocorticoides también pueden actuar para reducir la lesión tisular y el edema en el tejido inflamado, así como facilitar las acciones de las catecolaminas en las células que pueden haberse vuelto refractarias a la epinefrina o al isoproterenol. Varios agentes dirigidos hacia la inhibición de los leucotrienos pueden ser útiles en los trastornos alérgicos e inflamatorios agudos (véase capítulo 20).

Desensibilización a los fármacos

Cuando no hay alternativas razonables disponibles, ciertos fármacos (p. ej., penicilina, insulina) se deben usar para enfermedades potencialmente mortales incluso en presencia de sensibilidad alérgica conocida. En estos casos, la desensibilización (también llamada hiposensibilización) a veces se puede lograr comenzando con dosis muy pequeñas del fármaco, aumentando gradualmente la dosis en un periodo de horas o días hasta alcanzar el rango terapéutico completo (véase capítulo 43). Esta práctica es peligrosa y debe realizarse bajo supervisión médica directa con epinefrina disponible para inyección inmediata, ya que la anafilaxia puede ocurrir antes de que se haya logrado la desensibilización. Se cree que la administración lenta y progresiva del fármaco se une gradualmente a todas las IgE disponibles en los mastocitos, lo que desencadena una liberación gradual de gránulos. Una vez que toda la IgE en las superficies de los mastocitos ha sido unida y las células han sido desgranuladas, se pueden administrar dosis terapéuticas del fármaco ofensor con una mínima reacción inmune adicional. Por tanto, un paciente se desensibiliza sólo durante la administración del fármaco.

REACCIONES AUTOIMMUNES A LOS FÁRMACOS (TIPO II)

Ciertos síndromes autoinmunes pueden ser inducidos por fármacos. Los ejemplos incluyen lupus eritematoso sistémico después de la terapia con hidralazina o procainamida, "hepatitis lupoide" debido a la sensibilidad catártica, anemia hemolítica autoinmune resultante de la administración de metildopa, púrpura trombocitopénica debida a quinidina y agranulocitosis debida a una variedad de fármacos. Como se indicó en otros capítulos de este libro, varios fármacos están asociados con reacciones de tipo I y tipo II. En estos estados autoinmunes inducidos por fármacos, los anticuerpos IgG se unen al tejido modificado con fármaco y son destruidos por el sistema del complemento o por células fagocíticas con receptores Fc. Afortunadamente, las reacciones autoinmunes a los fármacos generalmente disminuyen dentro de varios meses después de que se retira el fármaco ofensivo. La terapia inmunosupresora está garantizada sólo cuando la respuesta autoinmune es inusualmente severa.

REACCIONES VASCULÍTICAS (TIPO III) Y ENFERMEDAD DEL SUERO

Las reacciones inmunológicas a fármacos que producen enfermedad del suero son más comunes que las respuestas anafilácticas in-

mediatas, pero las hipersensibilidades de tipo II y tipo III a menudo se superponen. Las características clínicas de la enfermedad del suero incluyen erupciones cutáneas urticariales y eritematosas, artralgia o artritis, linfadenopatía, glomerulonefritis, edema periférico y fiebre. Las reacciones generalmente duran de 6 a 12 días y generalmente desaparecen una vez que se elimina el fármaco ofensor. Los anticuerpos de la clase IgM o IgG generalmente están involucrados. El mecanismo de lesión tisular es la formación de inmunocomplejos y la deposición en las membranas basales (p. ej., pulmón, riñón), seguida de activación del complemento e infiltración de leucocitos, causando la destrucción del tejido. Los glucocorticoides son útiles para atenuar las reacciones severas de la enfermedad del suero por los fármacos. En casos graves, la plasmaféresis se puede utilizar para eliminar el fármaco y los complejos inmunes de la circulación.

La vasculitis inmunitaria también puede ser inducida por fármacos. Las sulfonamidas, la penicilina, el tiouracilo, los anticonvulsivos y los yoduros han estado implicados en el inicio de la angitis por hipersensibilidad. El eritema multiforme es un trastorno cutáneo vasculítico relativamente leve que puede ser secundario a la hipersensibilidad del fármaco. El síndrome de Stevens-Johnson es probablemente una forma más grave de esta reacción de hipersensibilidad y consiste en eritema multiforme, artritis, nefritis, anomalías del sistema nervioso central y miocarditis. Con frecuencia se ha asociado con la terapia con sulfonamida. La administración de anticuerpos monoclonales o policlonales no humanos como antiveneno de serpiente de cascabel puede causar enfermedad del suero.

REACCIONES MEDIADAS POR CÉLULAS (TIPO IV)

La hipersensibilidad tipo IV ocurre 24-48 horas después de la exposición al alérgeno y, por tanto, se denomina hipersensibilidad de tipo retardado (DTH). Al igual que otras hipersensibilidades a fármacos, el fármaco puede reaccionar químicamente con el tejido del huésped para crear un nuevo antígeno. Tras la primera exposición al alérgeno (fármaco), las células presentadoras de antígeno estimulan una respuesta de células T específica para ese alérgeno. Esto toma 1-2 semanas. Tras la segunda exposición y todas las posteriores, las células presentadoras de antígeno derivadas de tejido que entran en contacto con el nuevo antígeno (proteína hospedadora modificada con alérgeno) secretan quimiocinas y citocinas que atraen las células T de memoria al sitio de la nueva exposición al alérgeno. Esto toma sólo 24-48 horas. Los linfocitos y las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos, se acumulan en el sitio, causando induración, eritema e inflamación. La hipersensibilidad de contacto es una forma de DTH y ocurre cuando un alérgeno provoca DTH en la piel, lo que produce espongiosis, como cuando se aplica a la piel un ungüento que contiene un alérgeno.

PREPARACIONES DISPONIBLES*

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Abatacept	Orencia
Abciximab	ReoPro
Acetato de glatiramer	Copaxone
Adalimumab	Humira
Ado-trastuzumab emtansina	Kadcyla
Alefacept	Amevive
Alemtuzumab	Campath
Alirocumab	Praluent
Anakinra	Kineret
Antiveneno de escorpión (equino(Fab)¢2)	Anascorp
Arcitumomab	CEA-Scan
Atezolizumab	Tecentriq
Azatioprina	Genérico, Imuran
Basiliximab	Simulect
Belimumab	Benlysta
Bevacizumab	Avastin
Brentuximab vedotin	Adcetris
Canakinumab	Ilaris
Capromab pendetide	ProstaScint
Catumaxomab	Removab
Certolizumab	Cimzia
Cetuximab	Erbitux
Ciclofosfamida	Genérico
Ciclosporina	Genérico, Sandimmune, Restasis
Clorhidrato de fingolimod	Gilenya

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Daclizumab	Zenapax
Daratumumab	Darzalex
Denileukin diftitox	Ontak
Denosumab	Prolia
Eculizumab	Soliris
Etanercept	Enbrel
Everolimus	Afinitor, Zortress
Evolocumab	Repatha
Fumarato de dimetilo	Tecfidera
Globulina antimocítica	Thymoglobulin
Golimumab	Simponi
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin
Infliximab	Remicade
Inmunoglobulina intravenosa [IGIV]	Varios
Inmunoglobulina Rh_o(D) micro dosis	RhoGam, otros
Interferón alfa-2ª	Roferon
Interferón alfa-2b	Intron-A
Interferón beta-1ª	Avonex, Rebif
Interferón beta-1b	Betaseron, Extavia
Interferón gamma-1b	Actimmune
Interleucina-2(IL-2, aldesleucina)	Proleukin
Ipilimumab	Yervoy
Leflunomida	Arava
Lenalidomida	Revlimid
Linfocitos de inmunoglobulina	Atgam

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Mepolizumab	Nucala
Micofenolato de mofetilo	Genérico, CellCept
Natalizumab	Tysabri
Necitumumab	Portrazza
Nivolumab	Opdivo
Obiltoxaximab	Anthim
Ofatumumab	Arzerra
Omalizumab	Xolair
Palivizumab	Synagis
Panitumumab	Vectibix
Pegademasa bovina (adenosina desaminasa bovina)	Adagen
Pegaptanib	Macugen
Peginterferón alfa-2a	Pegasys
Peginterferón alfa-2b	PEG-Intron
Pembrolizumab	Keytruda
Pertuzumab	Perjeta
Pomalidomida	Pomalyst
Ramucirumab	Cyramza
Ranibizumab	Lucentis
Raxibacumab	ABthrax
Reslizumab	Cinqair
Rilonacept	Arcalyst
Rituximab	Rituxan
Siltuximab	Sylvant
Sirolimus	Genérico, Rapamune
Tacrolimus (FK 506)	Genérico, Prograf, otros
Talidomida	Thalomid
Teriflunomida	Aubagio
Tocilizumab	Actemra
Trastuzumab	Herceptin
Ustekinumab	Stelara
Vedolizumab	Entyvio

* Varios fármacos analizados en este capítulo están disponibles como fármacos huérfanos pero no figuran aquí. Otros fármacos que no aparecen en esta lista se encontrarán en otros capítulos (véase índice).

REFERENCIAS

Inmunología general

Levinson WE. Review of Medical Microbiology and Immunology, 13th ed. *McGraw-Hill*, 2014.

Lubberts E. The IL-23–IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:415.

Murphy KM, Travers P, Walport M (editors). Janeway's Immunobiology, 9th ed. Garland Science, 2016.

Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348:56.

Hipersensibilidad

Borroni RG. Role of dermatology in pharmacogenomics: Drug-induced skin injury. *Pharmacogenomics* 2015;16:401.

De Groot AC. New contact allergens: 2008 to 2015. *Dermatitis* 2015;26:199.

Autoinmunidad

Aytan J. Use of biologics in SLE: A review of the evidence from a clinical perspective. *Rheumatology* 2016;55:775

Cantini F, *et al*. Tailored first-line biologic therapy in patient with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:519.

Marzano AV, *et al*. Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Autoimmunity* 2014;47:146.

Tiligada E, *et al*. The expanding role of immunopharmacology: IUPHAR review 16. *Br J Pharmacol* 2015;172:4217.

Enfermedades de Inmunodeficiencia

Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:713.

Agentes Inmusupresores

Capron A, *et al*. Intra-cellular immunosuppressive drug monitoring: A step forward towards better therapeutic efficacy after organ transplantation? *Pharmacol Res* 2016;111:610.

Choi WE, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:536.

Lee JH, *et al*. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:181.

Sharma P, Scott DG. Optimizing methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: Prior to biologics. *Drugs* 2015;75:1953.

Waldner M, *et al*. New perspectives on mTOR inhibitors (rapamycin, rapalogs, and TORKinibs) in transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1158.

Globulina antilifocítica y anticuerpos monoclonales

Costa AG, Bilezikian JP. How long to treat with Denosumab. *Curr Osteoporos Rep* 2015;13:415.

Cummings SR. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756.

Spain L, *et al*. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2013;44:51.

Wolf M, *et al*. Peripheral administration of antithymocyte globulins: A review of current literature. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:17.

Citocinas

Akdis M, *et al*. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β and TNF-α: Receptors, functions and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:984.

Alergia farmacológica

Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: Opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:115.

Macy E. Practical management of patients with a history of immediate hypersensitivity to common non-beta-lactam drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:4.

Wickner PG, Hong D. *Immediate drug hypersensitivity Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:49.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Los glucocorticoides (esteroides) son el tratamiento de primera línea para la enfermedad aguda de injerto *vs* huésped. La enfermedad aguda de injerto *vs* huésped es el proceso a través del cual las células T del donante atacan los tejidos receptores del hospedador (incluida la piel), a pesar de la terapia inmunosupresora en curso, como el tacrolimus. La adición de un esteroide (p. ej; prednisona) se puede mejorar la respuesta de las células T de la enfermedad de injerto contra huésped en la mayoría de los casos de enfermedad de grado II. Véase la sección de este capítulo sobre los usos clínicos de los fármacos inmunosupresores.

CAPÍTULO 56

Introducción a la toxicología: ocupacional y ambiental

Daniel T. Teitelbaum, MD*

CASO DE ESTUDIO

Una niña de 6 años es llevada al departamento de emergencias por sus padres. Está comatosa, taquipneica (25 respiraciones por minuto) y taquicárdica (150 latidos por minuto), pero parece enrojecida, y la oximetría de pulso de la punta del dedo es normal (97%) respirando aire ambiente. El cuestionamiento de sus padres revela que no tienen hogar y que han estado viviendo en su automóvil (una camioneta pequeña). Las noches han sido frías, y han usado un pequeño quemador de carbón para mantener el calor dentro del vehículo. ¿Cuál es el diagnóstico más probable? ¿Qué tratamiento debe instituirse de inmediato? Si su madre está embarazada, ¿qué medidas adicionales deben tomarse?

Los humanos viven en un mundo químico. Inhalan, ingieren y absorben a través de la piel muchos de estos productos químicos. El toxicólogo ocupacional-ambiental se preocupa principalmente por los efectos adversos en los humanos como resultado de la exposición a sustancias químicas encontradas en el trabajo o en el ambiente en general. En la práctica clínica, el toxicólogo ocupacional-ambiental debe identificar y tratar los efectos adversos para la salud de estas exposiciones. Además, se recurrirá al toxicólogo ambientalista ocupacional capacitado para evaluar e identificar los peligros asociados con los productos químicos utilizado en el lugar de trabajo o que se introducen en el entorno humano.

Los casos de toxicología ocupacional y ambiental presentan problemas inusualmente complejos. La exposición ocupacional y ambiental rara vez se limita a un solo tipo de molécula. La mayoría de los materiales en el lugar de trabajo o ambientales son compuestos o mezclas, y los ingredientes a menudo se describen de manera deficiente en la documentación disponible para revisión médica. Además, aunque las agencias reguladoras en muchos países tienen requisitos para la divulgación de materiales peligrosos y sus impactos en la salud, las exclusiones de información patentada a menudo dificultan que quienes tratan a pacientes con intoxicación ambiental y ocupacional comprendan la naturaleza y el alcance de la enfermedad que se presenta. Debido a que muchas de estas enfermedades tienen largos periodos de latencia antes de que se manifiesten, a menudo es una cuestión de trabajo de detective, cuando los pacientes finalmente se presentan con la enfermedad, para de-

* El autor agradece al difunto Gabriel L. Plaa, PhD, autor anterior de este capítulo, por sus duraderas contribuciones.

terminar la exposición pasada y relacionarla con el efecto clínico actual. El monitoreo de las concentraciones de exposición tanto en el lugar de trabajo como en el entorno general se ha vuelto más común, pero está lejos de ser generalizado, por lo que a menudo es muy difícil establecer el alcance de la exposición, su duración y su tasa de dosis cuando esta información es crítica para la identificación del desorden tóxico y su manejo.

Toxicología ocupacional

La toxicología ocupacional trata con los químicos encontrados en el lugar de trabajo. El mayor énfasis de la toxicología ocupacional es identificar a los agentes preocupantes, identificar las enfermedades agudas y crónicas que causan, definir las condiciones bajo las cuales se pueden usar de manera segura e impedir la absorción de cantidades dañinas de estos químicos. El toxicólogo ocupacional también será llamado a tratar las enfermedades causadas por estos químicos si él o ella es un médico. Los toxicólogos ocupacionales también pueden definir y llevar a cabo programas para la vigilancia de los trabajadores expuestos y el entorno en el que trabajan. Con frecuencia trabajan de la mano con higienistas ocupacionales, profesionales certificados en sus actividades de seguridad y enfermeras de salud ocupacional.

Se han elaborado límites reglamentarios y directrices voluntarias para establecer concentraciones seguras en el aire ambiental para muchos productos químicos encontrados en el lugar de trabajo. Los organismos gubernamentales y supragubernamentales de todo el mundo han generado normas de salud y seguridad en el lugar de trabajo, incluidos los límites de exposición a corto y largo plazo para los trabajadores. Estos límites de exposición permisibles (PEL, *permissible exposure limits*) tienen el poder de la ley en Estados Unidos. Se pueden encontrar copias de las normas de la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, *Occupational Safety and Health Administration*) de Estados Unidos en el sitio web de OSHA en http://www.osha.gov. Se pueden encontrar copias de los estándares de la Administración de Seguridad y Salud Minera (MSHA, *Mine Safety and Health Administration*) de Estados Unidos en http://www.msha.gov. Además de los PEL que aparecen en las publicaciones de OSHA y en el sitio web, OSHA promulga estándares para materiales específicos de toxicidad particularmente grave. Estos estándares se desarrollan luego de un amplio estudio científico, comentarios de las partes interesadas en las audiencias, comentarios públicos y otros pasos, como la publicación en el *Registro Federal*. Dichos estándares tienen fuerza de ley y los empleadores que usan estos materiales están obligados a cumplir con los estándares. Los estándares de OSHA se pueden encontrar completos en el sitio web de OSHA en http://www.osha.gov.

Las organizaciones voluntarias, como la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH, *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*), periódicamente preparan listas de **valores límite del umbral (TLVs, *threshold limit values*)** recomendados para muchos productos químicos. Estas pautas se actualizan periódicamente. Los imperativos regulatorios en Estados Unidos también pueden actualizarse de vez en vez, cuando se dispone de nueva información sobre la toxicidad. Sin embargo, este proceso es lento y requiere la participación de muchas fuentes, excepto bajo ciertas circunstancias extraordinarias. En esos casos, se pueden hacer modificaciones de emergencia a los estándares y se puede promulgar un estándar temporal de emergencia después de los procedimientos reglamentarios apropiados. Las pautas ACGIH TLV son útiles como puntos de referencia en la evaluación de exposiciones potenciales en el lugar de trabajo. El cumplimiento de estas pautas voluntarias no es un sustituto del cumplimiento de los requisitos de OSHA en Estados Unidos. Los TLV no tienen fuerza de ley. Las listas actuales de TLV se pueden obtener de ACGIH en http://www.acgih.org.

Toxicología ambiental

La toxicología ambiental se ocupa del impacto potencialmente perjudicial de los productos químicos, presentes como contaminantes del medio ambiente, en los organismos vivos. El término ambiente incluye todo el entorno individual de un organismo, pero particularmente el aire, el suelo y el agua. Aunque los humanos se consideran una especie objetivo de particular interés, otras especies son de considerable importancia como posibles objetivos biológicos. El estudio científico de ocurrencias de señales en los animales a menudo proporciona una alerta temprana de eventos humanos inminentes como resultado de impactos ecotóxicos.

La contaminación del aire suele ser un producto de la industrialización, el desarrollo tecnológico y el aumento de la urbanización. En raras ocasiones, los fenómenos naturales como las erupciones volcánicas pueden provocar la contaminación del aire con gases, vapores o partículas que son dañinas para los humanos. Los seres humanos también pueden estar expuestos a productos químicos utilizados en el entorno agrícola como pesticidas o en el procesamiento de alimentos que pueden persistir como residuos o ingredientes en productos alimenticios. Los contaminantes del aire están regulados en Estados Unidos por la Agencia de Protección Ambiental (EPA, *Environmental Protection Agency*) en base a consideraciones de salud y estéticas. En http://www.epa.gov pueden encontrarse cuadros de contaminantes del aire primario y secundario regulado y otros asuntos reglamentarios relacionados con los contaminantes del aire en Estados Unidos. Muchos estados dentro de Estados Unidos también tienen normas individuales sobre contaminantes atmosféricos que pueden ser más rigurosas que las de la EPA. Muchas otras naciones y algunas organizaciones supragubernamentales regulan los contaminantes del aire. En el caso de los países colindantes, los problemas transfronterizos de contaminación del aire y del agua han sido motivo de preocupación en los últimos años. Las partículas, los radionúclidos, la lluvia ácida y problemas similares han dado lugar a la contaminación cruzada de aire y agua en diferentes países. La contaminación marítima también ha suscitado preocupación sobre la contaminación oceánica y ha tenido un impacto en las pesquerías de algunos países. Este tipo de contaminación es ahora objeto de mucha investigación y de nuevos tratados internacionales.

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Comisión Mixta de Expertos en Aditivos Alimentarios de la Organización Mundial de la Salud (FAO/OMS) adoptó el término **ingesta diaria aceptable (ADI, *acceptable daily intake*)** para indicar la ingesta diaria de un producto químico de los alimentos que, durante toda la vida, parece estar sin riesgo apreciable. Estas pautas se reevalúan a medida que se dispone de nueva información. En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) y el Departamento de Agricultura son responsables de la regulación de contaminantes como pesticidas, drogas y productos químicos en los alimentos. Se han producido importantes problemas internacionales debido al tráfico entre las naciones de alimentos contaminados o adulterados de países cuyas reglamentaciones y aplicación de las leyes de alimentos puros y drogas son laxas o inexistentes. Recientemente, por ejemplo, las enfermedades tanto humanas como ani-

males han resultado de la ingestión de productos importados de China que contenían melamina.

Ecotoxicología

La ecotoxicología se ocupa de los efectos tóxicos de los agentes químicos y físicos en las poblaciones y comunidades de organismos vivos dentro de ecosistemas definidos; incluye las vías de transferencia de esos agentes y sus interacciones con el medio ambiente. La toxicología tradicional se refiere a los efectos tóxicos en los organismos individuales; la ecotoxicología se refiere al impacto sobre las poblaciones de organismos vivos o sobre los ecosistemas. La investigación en ecotoxicología se ha convertido en una de las principales áreas de estudio para los toxicólogos.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES TOXICOLÓGICAS

Peligro y riesgo

Peligro es la capacidad de un agente químico para causar lesiones en una situación o entorno determinado; las condiciones de uso y exposición son consideraciones primarias. Para evaluar el peligro, uno necesita tener conocimiento tanto de la toxicidad inherente de la sustancia como de las cantidades a las que los individuos pueden estar expuestos. El peligro es a menudo una descripción basada en estimaciones subjetivas en lugar de una evaluación objetiva.

El riesgo se define como la frecuencia esperada de la ocurrencia de un efecto indeseable que surge de la exposición a un agente químico o físico. La estimación del riesgo utiliza los datos de dosis-respuesta y la extrapolación de las relaciones observadas a las respuestas esperadas a las dosis que se producen en situaciones de exposición real. La calidad e idoneidad de los datos biológicos utilizados en dichas estimaciones son los principales factores limitantes. La evaluación de riesgos se ha convertido en una parte integral del proceso regulatorio en la mayoría de los países. Sin embargo, muchas de las suposiciones de los científicos de evaluación de riesgos siguen sin ser probadas, y sólo la observación a largo plazo de las causas y los resultados de la población proporcionará la base para la validación de nuevas tecnologías de evaluación de riesgos.

Vías de exposición

La vía de entrada de sustancias químicas al cuerpo difiere en diferentes situaciones de exposición. En el entorno industrial, la inhalación es la principal vía de entrada. La vía transdérmica también es bastante importante, pero la ingestión oral es una vía relativamente menor. En consecuencia, la prevención primaria debe diseñarse para reducir o eliminar la absorción por inhalación o por contacto tópico. Los contaminantes atmosféricos ganan entrada por inhalación y por contacto dérmico. Los contaminantes del agua y del suelo se absorben por inhalación, ingestión y contacto dérmico.

Cantidad, duración e intensidad de la exposición

Las reacciones tóxicas pueden diferir dependiendo de la cantidad de exposición, su duración y la velocidad a la que se produce la exposición. Una exposición a una sustancia tóxica que es absorbida por el objetivo humano o animal da como resultado una dosis. La exposición aguda indica una sola exposición o exposiciones múltiples que ocurren durante un breve periodo de segundos a 1-2 días. Las dosis intensas, y de absorción rápida de forma aguda de sustancias que normalmente pueden desintoxicarse mediante mecanismos enzimáticos en pequeñas dosis pueden sobrepasar la capacidad del cuerpo para desintoxicar la sustancia y pueden producir toxicidad grave o incluso mortal. La misma cantidad de la sustancia, absorbida lentamente, puede producir poca o ninguna toxicidad. Este es el caso con la exposición al cianuro. La rodanasa, una enzima mitocondrial presente en humanos, desintoxica eficazmente el cianuro a tiocianato relativamente no tóxico cuando el cianuro se presenta en pequeñas cantidades, pero la enzima se ve abrumada por grandes dosis de cianuro encontradas rápidamente, con efecto letal.

Las exposiciones únicas o múltiples durante un periodo de tiempo más largo representan exposición crónica. En el entorno laboral, se producen exposiciones tanto agudas (p. ej., descarga accidental) como crónicas (p. ej., manipulación repetitiva de un producto químico). Las exposiciones a productos químicos que se encuentran en el medio ambiente, como los contaminantes del aire y el agua, a menudo son crónicas, lo que da lugar a enfermedades crónicas, como en el desastre de metilmercurio en la bahía de Minamata, Japón. Las emisiones repentinas y grandes de productos químicos pueden provocar una exposición masiva aguda de la población con consecuencias graves o letales. La tragedia en Bhopal, India, fue un evento de este tipo, en el que se liberó isocianato de metilo en una zona de población abarrotada, lo que provocó casi 4 000 muertes y más de medio millón de heridos. La liberación de dioxinas en Seveso, Italia, contaminó un área poblada con una sustancia química orgánica persistente que tiene efectos crónicos agudos y a largo plazo. Más recientemente, el derrame masivo de petróleo causado por la explosión de la plataforma de perforación Deepwater Horizon de BP en el Golfo de México destacó el potencial de impactos ecotóxicos a largo plazo que involucran áreas geográficas extensas.

CONSIDERACIONES AMBIENTALES

Ciertas características químicas y físicas son importantes para la estimación del peligro potencial de los tóxicos ambientales. Los datos sobre los efectos tóxicos de diferentes organismos, junto con el conocimiento sobre la degradabilidad, bioacumulación y transporte y biomagnificación a través de las cadenas alimentarias, ayudan en esta estimación. (Véase recuadro: "Bioacumulación y biomagnificación" para un ejemplo clásico que involucra a los Grandes Lagos). Los químicos pobremente degradados (por vías abióticas o bióticas) exhiben persistencia ambiental y pueden acumularse. Dichos productos químicos incluyen los contaminantes orgánicos persistentes (POP, *persistent organic pollutants*), los bifenilos policlorados, las dioxinas y los furanos y sustancias similares. Las sustancias lipófilas, como los plaguicidas organoclorados, prohibidos o abandonados en gran medida, tienden a acumularse en la grasa corporal. Esto da como resultado residuos de tejido que se liberan lentamente a lo largo del tiempo. Estos residuos y sus metabolitos pueden tener efectos adversos crónicos, como la alteración endocrina. Cuando el tóxico se incorpora a la cadena alimenticia, la biomagnificación ocurre cuando una especie se alimenta de otras. Esto concentra la sustancia química en los organismos más altos en la cadena alimentaria. Los humanos se encuentran en el vértice de la cadena alimenticia. Pueden estar expuestos a cargas contaminantes altamente concentradas a medida que ocurren la bioacumulación y la biomagnificación. Los contaminantes que tienen el mayor impacto ambiental son poco degradables; son relativamente móviles en el aire, el agua y el suelo; exhiben bioacumulación; y también exhiben biomagnificación.

Bioacumulación y biomagnificación

Si la ingesta de un contaminante de larga duración por un organismo excede la capacidad de este último para metabolizar o excretar la sustancia, el químico se acumula dentro de los tejidos del organismo. Esto se llama **bioacumulación**.

Aunque la concentración de un contaminante puede ser virtualmente indetectable en el agua, se puede aumentar cientos o miles de veces a medida que el contaminante pasa por la cadena alimentaria. Esto se llama **biomagnificación**.

La biomagnificación de bifenilos policlorados (PCB, *polychlorinated biphenyls*) en los Grandes Lagos de América del Norte se ilustra con los siguientes valores de residuos disponibles en un informe clásico de Medio Ambiente Canadá publicado por el Gobierno canadiense y en otros lugares.

La biomagnificación de esta sustancia en la cadena alimenticia, comenzando con el fitoplancton y terminando con la gaviota argéntea, es de casi 50 000 veces. Los animales domésticos y los humanos pueden comer pescados de los Grandes Lagos, lo que da como resultado residuos de PCB también en estas especies.

Fuente	Concentración de PCB (ppm)[1]	Concentración relativa al fitoplancton
Fitoplancton	0.0025	1
Zooplancton	0.123	49.2
Eperlano del arco iris	1.04	416
Trucha de lago	4.83	1,932
Gaviota argéntea	124	49 600

[1] Fuentes: *Environment Canada, The State of Canada's Environment,* 1991, *Government of Canada, Ottawa* y otras publicaciones.

PRODUCTOS QUÍMICOS ESPECÍFICOS

CONTAMINANTES DEL AIRE

La contaminación del aire puede ser el resultado de vapores, aerosoles, humos, partículas y productos químicos individuales. Se dice que cinco sustancias principales representan alrededor del 98% de la contaminación del aire: monóxido de carbono (aproximadamente 52%); óxidos de azufre (aproximadamente 14%); hidrocarburos (aproximadamente 14%); óxidos de nitrógeno (aproximadamente 14%) y ozono, su producto de degradación; y material particulado (aproximadamente 4%). La agricultura, especialmente la agricultura a escala industrial, contribuye con una variedad de contaminantes atmosféricos: polvos como partículas, productos químicos pesticidas, sulfuro de hidrógeno y otros. Las fuentes de contaminantes incluyen la quema de combustibles fósiles, el transporte, la fabricación, otras actividades industriales, la generación de energía eléctrica, la calefacción de espacios, la eliminación de desechos y otros. Los estudios realizados en Helsinki y otras ciudades han demostrado que las emisiones de tráfico de automóviles no catalizadas contribuyen en mayor medida a la contaminación atmosférica a nivel del suelo que cualquier otra fuente. La introducción de convertidores catalíticos en automóviles y su uso obligatorio en muchos países ha reducido enormemente la contaminación atmosférica liberada por los automóviles. Además, la prohibición del tetraetilo de plomo en la gasolina ha eliminado una fuente importante de contaminación por plomo y envenenamiento infantil por plomo en entornos urbanos. En las economías emergentes, el uso del transporte basado en motores de dos tiempos crea una gran contaminación atmosférica a nivel del suelo en ciudades muy concurridas. La introducción de combustibles diesel "limpios y con bajo contenido de azufre" está ayudando a reducir los contaminantes urbanos y de carreteras, como los óxidos de azufre.

El dióxido de azufre y el humo de la combustión incompleta de carbón se han asociado con efectos adversos agudos entre los niños, los ancianos y las personas con enfermedades cardiacas o respiratorias preexistentes. La contaminación del aire ambiental ha sido implicada como causa de enfermedad cardiaca, bronquitis, enfermedad ventilatoria obstructiva, enfisema pulmonar, asma bronquial y cáncer de vías respiratorias o pulmón. Se ha publicado una amplia bibliografía científica básica y epidemiológica clínica sobre la toxicología de los contaminantes atmosféricos y ha llevado a modificaciones de las normas reglamentarias para los contaminantes atmosféricos. Los estándares de la EPA para estas sustancias se aplican al medio ambiente general, y las normas de OSHA se aplican a la exposición en el lugar de trabajo. Los estándares de aire ambiente para el monóxido de carbono y otros cinco contaminantes dañinos —materia particulada, dióxido de nitrógeno, ozono, dióxido de azufre y plomo— se encuentran en https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants.

Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO, *carbon monoxide*) es un gas incoloro, insípido, inodoro y no irritante, un subproducto de la combustión incompleta. La concentración promedio de CO en la atmósfera es de aproximadamente 0.1 ppm; en tráfico denso, la concentración puede exceder 100 ppm. Los valores actuales de límite de exposición permisible (PEL) recomendados se muestran en el cuadro 56-1 (consúltese también http: //www.osha.gov, número estándar 1910.1000, cuadro Z-1).

1. *Mecanismo de acción:* El CO se combina estrecha pero reversiblemente con los sitios de unión a oxígeno de la hemoglobina y tiene una afinidad por la hemoglobina que es aproximadamente 220 veces mayor que la del oxígeno. El producto formado —carboxihemoglobina— no puede transportar oxígeno. Además, la presencia de carboxihemoglobina interfiere con la disociación de oxígeno de la oxihemoglobina restante como resultado del efecto de Bohr. Esto reduce la transferencia de oxígeno a los tejidos. Los órganos con la mayor demanda de oxígeno (el cerebro, el corazón y los riñones) se ven más seriamente afectados. Los adultos normales no fumadores tienen niveles de carboxihemoglobina de menos del 1% de saturación (el 1% de la hemoglobina total se encuentra en forma de carboxihemoglobina); esto se ha atribuido a la formación endógena de CO del catabolismo del

CUADRO 56-1 Ejemplos de valores límite de exposición permisibles (PEL) de algunos contaminantes atmosféricos comunes y solventes en partes por millón (ppm)[1]

Compuesto	PEL[2] (ppm)
Benceno	1.0
Monóxido de carbono	50
Tetracloruro de carbono	10
Cloroformo	50
Dioxido de nitrogeno	5
Ozono	0.1
Dióxido de azufre	5
Tetracloroetileno	100
Tolueno	200
1,1,1-Tricloroetano	350
Tricloroetileno	100

[1] Estos límites de exposición se pueden encontrar en http: //www.osha.gov, 1910.1000, cuadros Z-1 y Z-2. Los estándares de OSHA se actualizan con frecuencia y los lectores son referidos al sitio web para obtener la información más reciente.

[2] Los PEL son valores de TWA (promedio ponderado en el tiempo) de 8 horas para un día de trabajo normal de 8 horas al cual los trabajadores pueden estar expuestos repetidamente sin efectos adversos.

hem. Los fumadores pueden presentar un 5-10% de saturación de CO. El nivel depende de sus hábitos de fumar. Una persona que respira aire que contiene 0.1% de CO (1 000 ppm) tendría un nivel de carboxihemoglobina de aproximadamente 50% en un corto periodo de tiempo.

2. *Efectos clínicos:* Los principales signos de intoxicación por CO son los de la hipoxia. Avanzan en la siguiente secuencia: 1) deterioro psicomotor; 2) dolor de cabeza y opresión en el área temporal; 3) confusión y pérdida de la agudeza visual; 4) taquicardia, taquipnea, síncope y coma; y 5) coma profundo, convulsiones, *shock* e insuficiencia respiratoria. Existe una gran variabilidad en las respuestas individuales a la concentración de carboxihemoglobina. Los niveles de carboxihemoglobina por debajo del 15% pueden producir dolor de cabeza y malestar general; en el 25%, muchos trabajadores se quejan de dolor de cabeza, fatiga, disminución de la capacidad de atención y pérdida de la coordinación motora fina. El colapso y el síncope pueden aparecer alrededor del 40%; y con niveles superiores al 60%, la muerte puede producirse como resultado del daño irreversible al cerebro y al miocardio. Los efectos clínicos pueden verse agravados por el trabajo pesado, las grandes altitudes y las altas temperaturas ambiente. La intoxicación por CO generalmente se considera como una forma de toxicidad aguda. Existe evidencia de que la exposición crónica a bajos niveles de CO puede conducir a efectos cardiacos adversos, trastornos neurológicos y trastornos emocionales. El feto en desarrollo es bastante susceptible a los efectos de la exposición al CO. La exposición de una mujer embarazada a niveles elevados de CO en periodos críticos de desarrollo fetal puede causar la muerte fetal o defectos de nacimiento graves e irreversibles, pero sobrevivibles.

3. *Tratamiento:* Los pacientes que han estado expuestos al CO deben retirarse de la fuente de exposición inmediatamente. Se debe mantener la respiración y se debe administrar rápidamente un alto flujo y concentración de oxígeno, el antagonista específico del CO. Si hay insuficiencia respiratoria, se requiere ventilación mecánica. Las altas concentraciones de oxígeno pueden ser tóxicas y pueden contribuir al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por tanto, los pacientes deben tratarse con altas concentraciones sólo por un periodo corto. Con aire ambiente a 1 atm, el tiempo medio de eliminación de CO es de aproximadamente 320 minutos; con oxígeno al 100%, el tiempo medio es de aproximadamente 80 minutos; y con oxígeno hiperbárico (2-3 atm), el tiempo medio puede reducirse a aproximadamente 20 minutos. Aunque existe cierta controversia sobre el oxígeno hiperbárico para el envenenamiento por CO, se puede usar si está disponible. Está especialmente recomendado para el tratamiento de mujeres embarazadas expuestas a CO. La terapia hipotérmica para reducir la demanda metabólica del cerebro también ha sido útil. El edema cerebral que resulta del envenenamiento por CO no parece responder a la terapia con manitol o esteroides y puede ser persistente. La recuperación progresiva del envenenamiento por CO tratado, incluso en un grado severo, puede ser completa, pero algunos pacientes manifiestan disfunción neuropsicológica y motora durante un tiempo prolongado después de la recuperación del envenenamiento agudo con CO.

Dióxido de azufre

El dióxido de azufre (SO_2, *sulfur dioxide*) es un gas incoloro e irritante generado principalmente por la combustión de combustibles fósiles que contienen azufre. El PEL actual de OSHA (cuadro 56-1) se proporciona en el sitio web de OSHA (consúltese http: //www.osha.gov, número estándar 1910.1000, cuadro Z-1).

1. *Mecanismo de acción:* A temperatura ambiente, la solubilidad del SO_2 es de aproximadamente 200 g de SO_2/L de agua. Debido a su alta solubilidad, cuando el SO_2 entra en contacto con membranas húmedas, forma transitoriamente ácido sulfuroso. Este ácido tiene graves efectos irritantes en los ojos, las membranas mucosas y la piel. Aproximadamente el 90% del SO_2 inhalado se absorbe en el tracto respiratorio superior, el sitio de su efecto principal. La inhalación de SO_2 causa constricción bronquial y produce broncorrea profusa; Los reflejos parasimpáticos y el tono alterado del músculo liso parecen estar involucrados. El resultado clínico es un asma irritante aguda. La exposición a 5 ppm de SO_2 durante 10 minutos conduce a una mayor resistencia al flujo de aire en la mayoría de los humanos. Se informa que las exposiciones de 5-10 ppm causan broncoespasmo severo; se estima que de 10 a 20% de la población adulta joven sana es reactiva a concentraciones aún más bajas. El fenómeno de adaptación a concentraciones irritantes ha sido reportado en trabajadores. Sin embargo, los estudios actuales no han confirmado este fenómeno. Los individuos asmáticos son especialmente sensibles al SO_2.

2. *Efectos clínicos y tratamiento:* Los signos y síntomas de la intoxicación incluyen irritación de los ojos, nariz y garganta, broncoconstricción refleja y aumento de las secreciones bronquiales. En sujetos asmáticos, la exposición al SO_2 puede provocar un episodio asmático agudo. Si se ha producido una exposi-

ción severa, se puede observar un edema pulmonar de aparición tardía. Los efectos acumulativos de la exposición crónica de bajo nivel al SO_2 no son sorprendentes, particularmente en los humanos, pero estos efectos se han asociado con la agravación de la enfermedad cardiopulmonar crónica. Cuando se produce una exposición combinada a altas cargas de partículas respirables y SO_2, la carga irritante mixta puede aumentar la respuesta respiratoria tóxica. El tratamiento no es específico para SO_2 pero depende de las maniobras terapéuticas utilizadas para tratar la irritación de las vías respiratorias y el asma. En algunas cuencas de aire urbano gravemente contaminadas, las concentraciones elevadas de SO_2 combinadas con cargas de partículas elevadas han provocado emergencias por contaminación del aire y un marcado aumento en los casos de bronquitis asmática aguda. Los niños y los ancianos parecen estar en mayor riesgo. La principal fuente de SO_2 urbano es la quema de carbón, tanto para la calefacción doméstica como en las centrales eléctricas de carbón. Los combustibles de alto contenido de azufre también contribuyen. Ambos también contribuyen a la carga de partículas finas respirables y al aumento de la morbimortalidad cardiorrespiratoria urbana.

Óxido de nitrógeno

El dióxido de nitrógeno (NO_2, *nitrogen dioxide*) es un gas irritante amarronado que a veces se asocia con incendios. También se forma del ensilaje fresco; la exposición de los agricultores al NO_2 en los confines de un silo puede conducir a la enfermedad de llenado de silo, una forma grave y potencialmente letal de síndrome de dificultad respiratoria aguda. El desorden es poco común hoy. Los mineros que están regularmente expuestos a los gases de escape de los equipos diesel se han visto particularmente afectados por las emisiones de óxido de nitrógeno con graves efectos respiratorios. Hoy en día, la fuente más común de exposición humana a los óxidos de nitrógeno, incluido el NO_2, son las emisiones de tráfico de automóviles y camiones. Recientes inventarios de contaminación del aire en ciudades con alta congestión de tráfico han demostrado el importante papel que tienen los motores de combustión interna en la creciente contaminación del aire urbano por NO_2. Una variedad de trastornos del sistema respiratorio, sistema cardiovascular y otros problemas se han relacionado con la exposición al NO_2.

1. *Mecanismo de acción*: El NO_2 es un irritante pulmonar profundo relativamente insoluble. Es capaz de producir edema pulmonar y síndrome agudo de dificultad respiratoria en adultos (ARDS, *acute adult respiratory distress syndrome*). La inhalación daña la infraestructura pulmonar que produce el surfactante necesario para permitir una expansión alveolar pulmonar suave y de bajo esfuerzo. Las células tipo I de los alvéolos parecen ser las células principalmente afectadas por la exposición a la inhalación aguda de baja a moderada. A mayor exposición, tanto las células alveolares de tipo I como las de tipo II están dañadas. Si sólo las células de tipo I están dañadas, después de un periodo agudo de dificultad grave, es probable que el tratamiento con equipo de ventilación y medicamentos modernos dé como resultado la recuperación. Algunos pacientes desarrollan asma no alérgica, o enfermedad de las "vías nerviosas", después de una lesión respiratoria. Si se produce un daño severo a las células alveolares tipo I y tipo II, la sustitución de las células tipo I puede verse afectada; puede producirse fibrosis progresiva que finalmente conduce a ablación bronquial y colapso alveolar. Esto puede dar como resultado una enfermedad respiratoria restrictiva permanente. Además del efecto pulmonar profundo directo, la exposición a largo plazo a concentraciones más bajas de dióxido de nitrógeno se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares, una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y otras enfermedades crónicas.

El PEL actual para el NO_2 se da en el cuadro 56-1. La exposición a 25 ppm de NO_2 es irritante para algunas personas; 50 ppm es moderadamente irritante para los ojos y la nariz. La exposición durante 1 hora a 50 ppm puede causar edema pulmonar y tal vez lesiones subagudas o crónicas pulmonares; 100 ppm puede causar edema pulmonar y la muerte.

2. *Efectos clínicos:* Los signos y síntomas de la exposición aguda al NO_2 incluyen irritación de los ojos y la nariz, tos, producción de esputo mucoide o espumosa, disnea y dolor en el pecho. El edema pulmonar puede aparecer en 1-2 horas. En algunos individuos, los signos clínicos pueden desaparecer en aproximadamente 2 semanas; el paciente puede pasar luego a una segunda etapa de severidad que aumenta abruptamente, que incluye edema pulmonar recurrente y destrucción fibrótica de los bronquiolos terminales (bronquiolitis obliterante). La exposición crónica de animales de laboratorio a 10-25 ppm de NO_2 ha resultado en cambios enfisematosos; por tanto, los efectos crónicos en humanos son preocupantes.

3. *Tratamiento:* No existe un tratamiento específico para la intoxicación aguda por NO_2; se utilizan medidas terapéuticas para el tratamiento de la irritación pulmonar profunda y el edema pulmonar no cardiogénico. Estas medidas incluyen el mantenimiento del intercambio de gases con oxigenación adecuada y ventilación alveolar. El tratamiento farmacológico puede incluir broncodilatadores, sedantes y antibióticos. Se han desarrollado nuevos enfoques para el tratamiento del ARDS inducido por NO_2 y ahora existe una considerable controversia sobre el protocolo respiratorio preciso para usar en cualquier paciente dado.

Ozono y otros óxidos

El ozono (O_3, *ozone*) es un gas irritante azulado que se encuentra en la atmósfera terrestre, donde es un absorbente importante de la luz ultravioleta a gran altitud. A nivel del suelo, el ozono es un contaminante importante. La contaminación del ozono atmosférico se deriva de la fotólisis de óxidos de nitrógeno, compuestos orgánicos volátiles y CO. Estos compuestos se producen principalmente cuando se queman combustibles fósiles, como gasolina, aceite o carbón, o cuando se evaporan algunos productos químicos (p. ej., solventes). Los óxidos de nitrógeno se emiten desde las plantas de energía, vehículos de motor y otras fuentes de combustión a alta temperatura. Los compuestos orgánicos volátiles se emiten desde vehículos automotores, plantas químicas, refinerías, fábricas, estaciones de servicio, pintura y otras fuentes. Se puede encontrar más información sobre el ozono a nivel del suelo y sus fuentes y consecuencias en https://www.epa.gov/arc-x/climate-adaptation-ground-level-ozone-and-health.

El ozono puede generarse en el lugar de trabajo mediante equipos eléctricos de alta tensión y alrededor de dispositivos que producen ozono y se utilizan para purificar el aire y el agua. Las fuentes agrícolas de ozono también son importantes. Hay un gradiente casi lineal entre la exposición al ozono (nivel de 1 hora, 20-100 ppb) y la respuesta del músculo liso bronquial. Consúltese el cuadro 56-1 para conocer el PEL actual de ozono.

1. *Mecanismo de acción y efectos clínicos:* El ozono es un irritante de las membranas mucosas. La exposición leve produce irritación del tracto respiratorio superior. La exposición severa puede causar irritación profunda de los pulmones, con edema pulmonar cuando se inhala en concentraciones suficientes. La penetración de ozono en el pulmón depende del volumen tidal; en consecuencia, el ejercicio puede aumentar la cantidad de ozono que llega al pulmón distal. Algunos de los efectos del O_3 se parecen a los que se ven con la radiación, lo que sugiere que la toxicidad del O_3 puede ser el resultado de la formación de radicales libres reactivos. El gas causa una respiración superficial y rápida y una disminución en el cumplimiento pulmonar. También se observa una sensibilidad mejorada del pulmón a los broncoconstrictores. La exposición alrededor de 0.1 ppm de O_3 durante 10-30 minutos causa irritación y sequedad en la garganta; por encima de 0.1 ppm, uno encuentra cambios en la agudeza visual, dolor subesternal y disnea. La función pulmonar se altera a concentraciones que exceden 0.8 ppm.

La hiperreactividad de las vías respiratorias y la inflamación de las vías respiratorias se han observado en los humanos. La respuesta del pulmón a O_3 es dinámica. Los cambios morfológicos y bioquímicos son el resultado tanto de la lesión directa como de las respuestas secundarias al daño inicial. La exposición a largo plazo en animales produce cambios pulmonares morfológicos y funcionales. Se han reportado bronquitis, bronquiolitis, fibrosis y cambios enfisematosos crónicos en una variedad de especies, incluidos los humanos, expuestos a concentraciones superiores a 1 ppm. Se ha informado de un aumento en las visitas a los departamentos de emergencias de los hospitales por enfermedades cardiopulmonares durante las alertas de ozono. Un estudio de las respuestas fisiológicas básicas de los humanos a la exposición al ozono y a los biomarcadores citados proporciona información útil sobre los impactos toxicológicos fundamentales del ozono.

2. *Tratamiento:* No existe un tratamiento específico para la intoxicación aguda por O_3. El tratamiento depende de las medidas terapéuticas utilizadas para la irritación pulmonar profunda y el edema pulmonar no cardiogénico que han resultado en ARDS. Los estándares actuales de calidad del aire ambiental nacional para el ozono se enumeran en https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants.

SOLVENTES

Hidrocarburos alifáticos halogenados

Estos agentes "halohidrocarbonados" alguna vez encontraron amplio uso como solventes industriales, agentes desengrasantes y agentes de limpieza. Las sustancias incluyen tetracloruro de carbono, cloroformo, tricloroetileno, tetracloroetileno (percloroetileno) y 1,1,1-tricloroetano (metilcloroformo). Muchos hidrocarburos alifáticos halogenados se clasifican como carcinógenos humanos conocidos o probables. El tetracloruro de carbono y el tricloroetileno se han eliminado en gran parte del lugar de trabajo. El percloroetileno y el tricloroetano todavía se usan para la limpieza en seco y el desengrasado con disolventes, pero es probable que su uso sea muy limitado en el futuro. En el 2016, el Instituto Nacional de Ciencias Ambientales (NIEHS, *National Institute of Environmental Sciences*) mencionó el tricloroetileno como carcinógeno conocido. La EPA ahora considera el percloroetileno como un probable carcinógeno humano. La hoja de datos de la EPA se puede encontrar en https://www.epa.gov/haps/health-effects-notebook-hazardous-air-pollutants. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) enumera la actividad de limpieza en seco como una actividad carcinogénica de clase 2B. El Centro Canadiense de Salud y Seguridad Ocupacional enumera las ocupaciones y exposiciones a carcinógenos ocupacionales en http://www.ccohs.ca/oshanswers/ diseases/carcinogen_occupation.html.

Los alifáticos fluorinados como los freones y compuestos estrechamente relacionados también se han utilizado en el lugar de trabajo, en bienes de consumo y en sistemas de aire acondicionado fijos y móviles. Debido al daño severo que causan a la capa de ozono en la troposfera, su uso ha sido limitado o eliminado por acuerdos de tratados internacionales. Los solventes alifáticos halogenados comunes también crean serios problemas como contaminantes persistentes del agua. Se encuentran ampliamente en las aguas subterráneas y el agua potable como resultado de prácticas de eliminación deficientes.

El cuadro 56-1 incluye los PEL de OSHA recomendados para varios de estos compuestos (véase también http: //www.osha.gov, cuadro Z-1).

1. *Mecanismo de acción y efectos clínicos:* En animales de laboratorio, los hidrocarburos halogenados causan depresión del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*), daño hepático, lesión renal y cierto grado de cardiotoxicidad. Varios también son cancerígenos en animales y se consideran carcinógenos humanos probables. El tricloroetileno y el tetracloroetileno están catalogados como "razonablemente anticipados como carcinógenos humanos" por el Programa Nacional de Toxicología de Estados Unidos, y como carcinógenos humanos probables de clase 2A por la IARC. Estas sustancias son depresoras del CNS en humanos. La exposición crónica en el lugar de trabajo a solventes de hidrocarburos halogenados puede causar neurotoxicidad significativa con trastornos de memoria y neuropatía periférica. Todos los solventes de halohidrocarburos pueden causar arritmias cardiacas en humanos, particularmente en situaciones que involucran excitación simpática y liberación de adrenalina.

La hepatotoxicidad también es un efecto tóxico común que puede ocurrir en humanos después de la exposición a halohidrocarburos agudos o crónicos. La nefrotoxicidad puede ocurrir en humanos expuestos a tetracloruro de carbono, cloroformo y tricloroetileno. Se ha observado la carcinogenicidad del cloroformo, el tetracloruro de carbono, el tricloroetileno y el tetracloroetileno en los estudios de exposición a lo largo de la vida realizados en ratas y ratones y en algunos estudios epidemiológicos en humanos. El diclorometano (cloruro de metileno) es una potente neurotoxina, un generador de CO en humanos y un probable carcinógeno humano. Ha sido ampliamente utilizado como removedor de pintura, pegamento plástico y para otros fines. Los estudios epidemiológicos de trabajadores que han estado expuestos a solventes de hidrocarburos alifáticos que incluyen diclorometano, tricloroetileno y tetracloroetileno han encontrado asociaciones significativas entre los agentes y el cáncer renal, prostático y testicular. Actualmente, el IARC considera el tricloroetileno como carcinógeno humano conocido de clase 1; han sido reportados cánceres renales y linfoma no Hodgkin. Otros cánceres aumentan, pero su incidencia no ha alcanzado significación estadística.

2. *Tratamiento:* No existe un tratamiento específico para la intoxicación aguda resultante de la exposición a hidrocarburos halogenados. El manejo depende del sistema de órganos involucrado.

Hidrocarbonos aromáticos

El **benceno** se utiliza por sus propiedades solventes y como intermediario en la síntesis de otros productos químicos. Sigue siendo un componente importante de la gasolina. El benceno se puede encontrar en gasolinas premium a concentraciones de aproximadamente 1.5%. En climas fríos como Alaska, las concentraciones de benceno en la gasolina pueden llegar al 5% para proporcionar un impulso de octano. Es uno de los químicos industriales más ampliamente utilizados en el mundo. El PEL actual es de 1.0 ppm en el aire (véase el cuadro 56-1 y http: //www.osha.gov, cuadro Z-1), y se recomienda un límite de 5 ppm para la exposición de la piel. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, *National Institute for Occupational Safety and Health*) y otros han recomendado que los límites de exposición para el benceno se reduzcan aún más a 0.1 ppm porque el exceso de cáncer hematológico ocurre en el PEL actual.

El efecto tóxico agudo del benceno es la depresión del CNS. La exposición a 7 500 ppm durante 30 minutos puede ser fatal. La exposición a concentraciones superiores a 3 000 ppm puede causar euforia, náuseas, problemas locomotores y coma. El vértigo, la somnolencia, el dolor de cabeza y las náuseas pueden ocurrir en concentraciones que varían de 250 a 500 ppm. No existe un tratamiento específico para el efecto tóxico agudo del benceno.

La exposición crónica al benceno puede provocar efectos tóxicos muy graves, el más importante de los cuales es la lesión de la médula ósea. La anemia aplástica, la leucopenia, la pancitopenia y la trombocitopenia ocurren, al igual que la leucemia. La exposición crónica a bajos niveles de benceno se ha asociado con leucemia de varios tipos, así como con linfomas, mieloma y síndrome mielodisplásico. Estudios recientes han demostrado la aparición de leucemia después de exposiciones de hasta 2 ppm-años. Las células madre de médula ósea pluripotentes parecen ser el blanco del benceno o sus metabolitos y otras células madre también pueden ser objetivos.

Hace tiempo que se sabe que el benceno es un clastogen potente, es decir, un mutágeno que actúa causando la rotura cromosómica. Estudios recientes han sugerido una reorganización cromosómica específica y patrones genómicos que están asociados con la leucemia inducida por benceno. Los datos epidemiológicos confirman una asociación causal entre la exposición al benceno y la leucemia y otros cánceres de médula ósea en los trabajadores. IARC clasifica el benceno como un carcinógeno humano conocido de clase 1. La mayoría de las organizaciones nacionales e internacionales clasifican al benceno como carcinógeno humano conocido.

El **tolueno** (metilbenceno) no posee las propiedades mielotóxicas del benceno, ni se ha asociado con la leucemia. No es cancerígeno y está catalogado como clase 3 por IARC. Sin embargo, es un depresor del CNS y un irritante de la piel y los ojos. También es fetotóxico. Consúltese el cuadro 56-1 y las cuadros Z-1 y Z-2 de OSHA (http://www.osha.gov) para conocer los PEL. La exposición a 800 ppm puede provocar fatiga y ataxia graves; a 10 000 ppm puede producir una rápida pérdida de la conciencia. Los efectos crónicos de la exposición a tolueno a largo plazo no están claros porque los estudios en humanos que indican efectos conductuales generalmente se relacionan con la exposición a varios solventes. Sin embargo, en estudios ocupacionales limitados, las interacciones metabólicas y la modificación de los efectos del tolueno no se han observado en trabajadores también expuestos a otros solventes. Los grados menos refinados de tolueno contienen benceno. Si se va a utilizar tolueno de calidad técnica cuando exista contacto o exposición humana, se recomienda analizar el contenido de benceno.

El xileno (dimetilbenceno) ha sido sustituido por el benceno en muchas operaciones de desengrase de solventes. Al igual que el tolueno, los tres xilenos no poseen las propiedades mielotóxicas del benceno, ni se han asociado con la leucemia. El xileno es un depresor del CNS y un irritante de la piel. Los grados de xileno menos refinados contienen benceno. El TLV promedio ponderado en tiempo estimado y el límite de exposición a corto plazo TLV son de 100 y 150 ppm, respectivamente. Los PEL actuales de OSHA se pueden encontrar en http://www.osha.gov, cuadro Z-1.

CUADRO 56-2 Plaguicidas organoclorados

Clase química	Compuestos	Calificación de toxicidad[1]	ADI[2]
DDT y análogos	Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	4	0.005
	Metoxicloro	3	0.1
	Tetraclorodifeniletano (TDE)	3	—
Hexacloruros de benceno	Hexacloruro de benceno (BHC; hexaclorociclohexano)	4	0.008
	Lindano	4	0.008
Ciclodienos	Aldrin	5	0.0001
	Clordano	4	0.0005
	Dieldrin	5	0.0001
	Heptacloro	4	0.0001
Toxafenos	Toxafeno (canfecloro)	4	-

[1] Clasificación de toxicidad: Dosis letal oral humana probable para la clase 3 = 500-5 000 mg/kg, clase 4 = 50-500 mg/kg, y clase 5 = 5-50 mg/kg. (Véase Gosselin, *et al.* 1984.)

[2] ADI, ingesta diaria aceptable (mg/kg/d).

PESTICIDAS

Plaguicidas organoclorados

Estos agentes generalmente se clasifican en cuatro grupos: DDT (clorofenotano) y sus análogos, los hexacloruros de benceno, los ciclodienos y los toxafenos (cuadro 56-2). Son compuestos arilo, carbocíclicos o heterocíclicos que contienen sustituyentes de cloro. Los compuestos individuales difieren ampliamente en su biotransformación y capacidad de almacenamiento en los tejidos; la toxicidad y el almacenamiento no siempre están correlacionados. Pueden ser absorbidos a través de la piel, así como por inhalación o ingestión oral. Sin embargo, existen importantes diferencias cuantitativas entre los diversos derivados; el DDT en solución se absorbe poco a través de la piel, mientras que la absorción de dieldrin de la piel es muy eficiente. Los plaguicidas organoclorados se han abandonado en gran parte porque causan un daño ambiental severo. Ahora se sabe que son disruptores endocrinos en animales y humanos. El DDT sigue teniendo un uso muy restringido para la eliminación de mosquitos domésticos en las áreas infestadas de malaria de África. Este uso es controvertido, pero es muy efectivo y es probable que se mantenga en el futuro previsible. Los residuos de plaguicidas organoclorados en humanos, animales y el medio ambiente presentan problemas a largo plazo que aún no se comprenden por completo.

1. *Toxicología humana:* Las propiedades tóxicas agudas de todos los plaguicidas organoclorados en humanos son cualitativamente similares. Estos agentes interfieren con la inactivación del canal de sodio en las membranas excitables y provocan un disparo repetitivo rápido en la mayoría de las neuronas. El transporte de iones de calcio está inhibido. Estos eventos afectan la repolarización y mejoran la excitabilidad de las neuronas. El efecto principal es la estimulación de CNS. Con el DDT, el temblor puede ser la primera manifestación, posiblemente continuando con convulsiones, mientras que con los otros compuestos las convulsiones a menudo aparecen como el primer signo de intoxicación. No hay un tratamiento específico para el estado de intoxicación aguda, y el tratamiento es sintomático.

Las posibles propiedades carcinógenas de los plaguicidas organoclorados se han estudiado ampliamente, y los resultados indican que la administración crónica a animales de laboratorio durante largos periodos da como resultado una mayor carcinogénesis. La disrupción de la vía endocrina es el mecanismo postulado. Se han postulado numerosos mecanismos para la carcinogénesis de xenoestrógenos (tipo estrógeno). Hasta la fecha, sin embargo, varios grandes estudios epidemiológicos en humanos no han encontrado una asociación significativa entre el riesgo de cáncer y compuestos específicos o los niveles séricos de metabolitos de plaguicidas organoclorados. Los resultados de un estudio de casos y controles realizado para investigar la relación entre el diclorodifenil dicloroetileno (DDE, el metabolito primario de DDT) y los niveles de DDT en tejido adiposo de mama y el riesgo de cáncer de mama no confirmaron una asociación positiva. En contraste, trabajos recientes respaldan una asociación entre la exposición prepuberal al DDT y el cáncer cerebral. Estudios recientes también sugieren que el riesgo de cáncer testicular y linfoma no Hodgkin aumenta en personas con niveles elevados de organoclorados. Los puntos finales no cancerosos también son motivo de preocupación. Los trabajos recientes asocian criptorquidia e hipospadias en recién nacidos con niveles adiposos maternos de metabolitos de clordano. Estos residuos también están relacionados con el cáncer testicular.

2. *Toxicología ambiental:* Los plaguicidas organoclorados se consideran productos químicos persistentes. La degradación es bastante lenta en comparación con otros plaguicidas, y la bioacumulación, particularmente en los ecosistemas acuáticos, está bien documentada. Su movilidad en el suelo depende de la composición del suelo; la presencia de materia orgánica favorece la adsorción de estos químicos en las partículas del suelo, mientras que la adsorción es pobre en los suelos arenosos. Una vez adsorbidos, no se desorben fácilmente. Estos compuestos inducen anormalidades significativas en el equilibrio endocrino de especies sensibles de animales y aves, además de su impacto adverso en los humanos. Desde principios de la década de 1960, cuando el trabajo de Rachel Carson y el libro subsiguiente, *Silent Spring*, llamaron la atención sobre el tema, los plaguicidas organoclorados han sido reconocidos como toxinas ambientales perniciosas. Su uso está prohibido en la mayoría de las jurisdicciones.

Plaguicidas organofosforados

Estos agentes, algunos de los cuales se enumeran en el cuadro 56-3, se usan para combatir una gran variedad de plagas. Son pesticidas útiles cuando están en contacto directo con insectos o cuando se usan como sistémicos de plantas, donde el agente se transloca dentro de la planta y ejerce sus efectos sobre los insectos que se alimentan de la planta. Las muchas variedades actualmente en uso se aplican mediante técnicas de dispersión que incluyen la manual, el tractor y los métodos aéreos. A menudo se propagan ampliamente por el viento y el clima y están sujetos a una dispersión generalizada. Los pesticidas organofosforados se basan en compuestos como soman, sarin y tabun, que se desarrollaron para su uso como gases de guerra. Algunos de los compuestos organofosforados menos tóxicos se usan en medicina humana y veterinaria como antiparasitarios locales o sistémicos (véanse los capítulos 7 y 53). Los compuestos son absorbidos por la piel, así como por los tractos respiratorio y gastrointestinal. La biotransformación es rápida, particularmente cuando se compara con las tasas observadas con los pesticidas de

CUADRO 56-3 Plaguicidas organofosforados

Compuesto	Calificación de toxicidad[1]	ADI[2]
Azinfos-metilo	5	0.005
Clorofenvinfos	–	0.002
Diazinon	4	0.002
Diclorvos	–	0.004
Dimetoato	4	0.01
Fenitrotion	–	0.005
Malation	4	0.02
Paration	6	0.005
Paration-metilo	5	0.02
Triclorfón	4	0.01

[1] Clasificación de toxicidad: Dosis letal oral humana probable para la clase 4 = 50-500 mg/kg, clase 5 = 5-50 mg/kg, y clase 6 = ≤5 mg/kg; —, datos no encontrados. (Véase Gosselin, *et al*., 1984.)

[2] ADI, ingesta diaria aceptable (mg/kg/d).

hidrocarburos clorados. Storm y sus colaboradores revisaron los límites actuales y sugeridos de exposición ocupacional humana para 30 plaguicidas organofosforados (véase referencias).

1. *Toxicología humana*: Tanto en mamíferos como en insectos, el principal efecto de estos agentes es la inhibición de la acetilcolinesterasa a través de la fosforilación del sitio esteático. Los signos y síntomas que caracterizan la intoxicación aguda se deben a la inhibición de esta enzima y a la acumulación de acetilcolina; algunos de los agentes también poseen actividad colinérgica directa. El tratamiento específico con antídotos y antagonistas útiles están disponibles. Además, el pretratamiento con fisostigmina y otros compuestos de acción corta puede proporcionar protección contra estos pesticidas o sus análogos de gases de guerra si se usan oportunamente. Estos efectos y su tratamiento se describen en los capítulos 7 y 8 de este libro. Las funciones neurológicas y cognitivas alteradas, así como los síntomas psicológicos de duración variable, se han asociado con la exposición a estos pesticidas. Además, hay alguna indicación de una asociación de baja actividad arilesterasa con complejos de síntomas neurológicos en veteranos de la Guerra del Golfo.

Además de la inhibición de la acetilcolinesterasa, e independientemente de ella, algunos de estos agentes son capaces de fosforilar otra enzima presente en el tejido neural, la llamada **esterasa blanco de neuropatía** (**NTE**, ***neuropathy target esterase***). Esto da como resultado una desmielinización progresiva de los nervios más largos. Asociada con la parálisis y la degeneración axonal, esta lesión a veces se denomina polineuropatía diferida inducida por éster de organofósforo (OPIDP, *organophosphorus esterinduced delayed polyneuropathy*). La neuropatía autonómica y central retrasada puede ocurrir en algunos pacientes envenenados. Las gallinas son particularmente sensibles a estas propiedades y han demostrado ser muy útiles para estudiar la patogenia de la lesión y para identificar derivados de organofósforo potencialmente neurotóxicos. No hay un tratamiento específico para la toxicidad NTE.

En humanos, se ha observado neurotoxicidad axonal crónica progresiva con **triortocresil fosfato** (**TOCP**, ***triorthocresyl phosphate***), un compuesto organofosforado no insecticida. También se cree que ocurre con los pesticidas diclorvos, triclorfón, leptofos, metamidofos, mipafox, tricloronat y otros. La polineuropatía generalmente comienza como sensaciones de ardor y hormigueo, particularmente en los pies, con debilidad motriz que ocurre unos días más tarde. Las dificultades sensoriales y motrices pueden extenderse a las piernas y las manos. La marcha se ve afectada, y la ataxia puede estar presente. El sistema nervioso central y los cambios autonómicos pueden desarrollarse aún más tarde. No existe un tratamiento específico para esta forma de neurotoxicidad retrasada. El pronóstico a largo plazo de la inhibición de NTE es muy variable. Se han publicado informes de este tipo de neuropatía (y otras toxicidades) en trabajadores de fábricas de plaguicidas y en aplicadores de plaguicidas agrícolas (véase referencias).

La observación clínica reciente también ha definido un síndrome intermedio en pacientes gravemente envenenados con organofosforados. Este síndrome se caracteriza por falla de transmisión neuromuscular e insuficiencia cardiaca más típica de intoxicación nicotínica que muscarínica. La falla neuromuscular progresiva conduce a la debilidad de los músculos respiratorios y finalmente a la muerte. Las anomalías fisiológicas son complejas pero implican una disminución progresiva en la eficiencia de la transmisión de la sinapsis neuromuscular. Los pacientes que desarrollan este síndrome intermedio corren un gran riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria y pueden requerir ventilación mecánica. Debido a que la intoxicación por organofosforados ocurre con frecuencia en las partes menos desarrolladas del mundo donde los recursos médicos son muy limitados, el desarrollo del síndrome intermedio con frecuencia es una complicación letal. No se trata de manera efectiva con el protocolo de manejo habitual para la intoxicación por plaguicidas organofosforados.

2. *Toxicología ambiental:* Los plaguicidas organofosforados no se consideran plaguicidas persistentes. Son relativamente inestables y se descomponen en el medio ambiente como resultado de la hidrólisis y la fotólisis. Como clase, se considera que tienen un pequeño impacto permanente en el medio ambiente, a pesar de sus efectos agudos en los organismos.

Pesticidas carbamatos

Estos compuestos (cuadro 56-4) inhiben la acetilcolinesterasa por carbamoilación del sitio esterático. Por tanto, poseen las propiedades tóxicas asociadas con la inhibición de esta enzima como se describe para los pesticidas organofosforados. Sin embargo, como se describe en los capítulos 7 y 8, la unión es relativamente débil, la disociación ocurre después de minutos a horas, y los efectos clínicos son de menor duración que los observados con compuestos organofosforados. La reactivación espontánea de la colinesterasa es más rápida después de la inhibición por los carbamatos. El índice terapéutico, la proporción de las dosis que causan toxicidad severa o la muerte a aquellos que resultan en una intoxicación menor, es mayor con los carbamatos que con los agentes organofosforados. Aunque el enfoque clínico del envenenamiento por carbamatos es similar al de los organofosforados, no se recomienda el uso de pralidoxima.

Los carbamatos se consideran pesticidas no persistentes. Sólo ejercen un pequeño impacto en el medio ambiente.

CUADRO 56-4 Plaguicidas carbamatos

Compuesto	Calificación de toxicidad[1]	ADI[2]
Aldicarb	6	0.005
Aminocarb	5	–
Carbaril	4	0.01
Carbofuran	5	0.01
Dimetan	4	–
Dimetilan	4	–
Isolan	5	–
Metomilo	5	–
Propoxur	4	0.02
Piramat	4	–
Pirolan	5	–
Zectran	5	–

[1] Clasificación de toxicidad: dosis letal oral humana probables para la clase 4 = 50-500 mg/kg, clase 5 = 5-50 mg/kg, y clase 6 = ≤ 5 mg/kg. (Véase Gosselin, *et al*., 1984.)

[2] ADI, ingesta diaria aceptable (mg/kg/d), datos no encontrados.

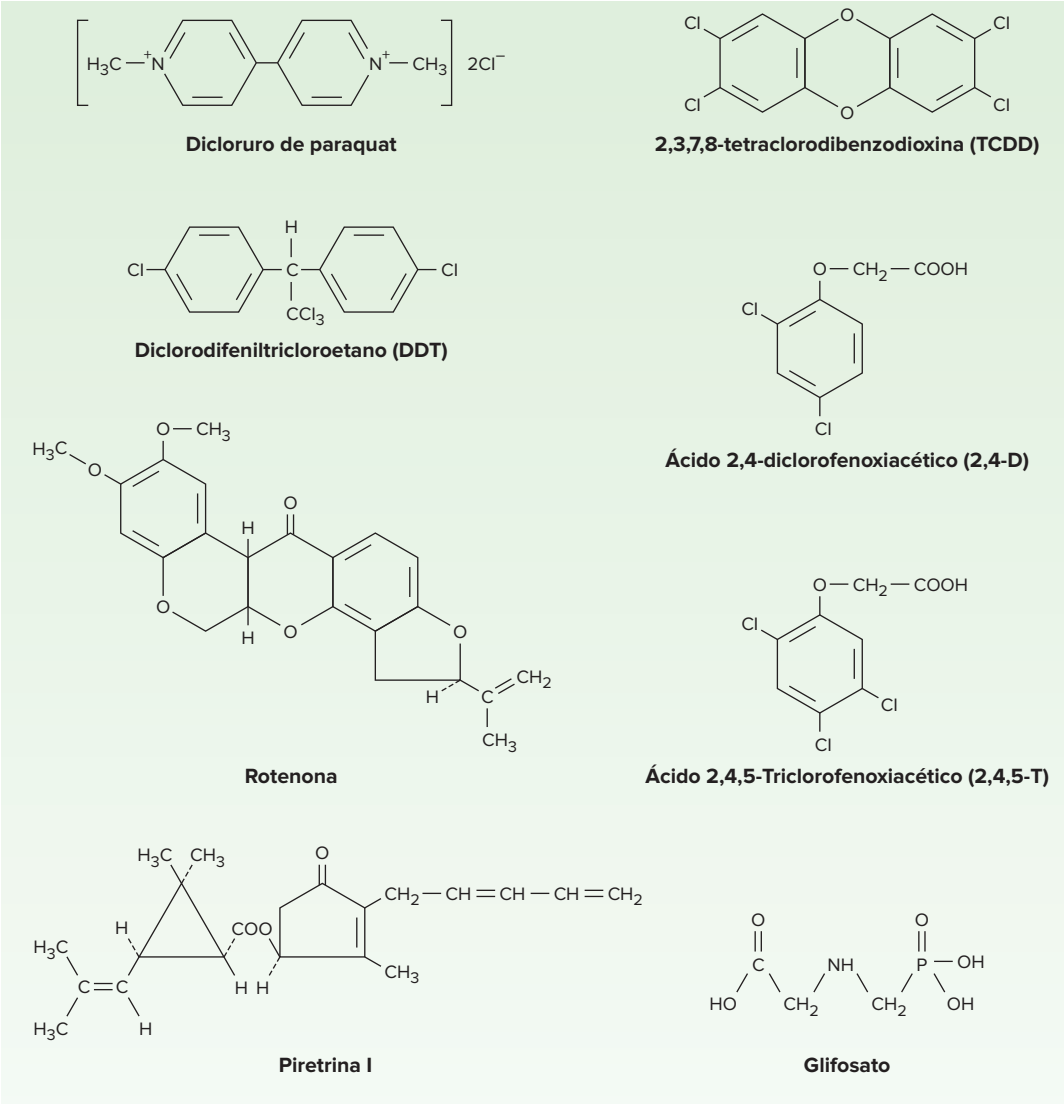


FIGURA 56-1 Estructuras químicas de herbicidas y pesticidas seleccionados.

Pesticidas botánicos

Los pesticidas derivados de fuentes naturales incluyen la **nicotina,** la **rotenona** y el **piretro**. La nicotina se obtiene de las hojas secas de *Nicotiana tabacum* y *N rustica*. Se absorbe rápidamente en las superficies de la mucosa; el alcaloide libre, pero no la sal, se absorbe fácilmente en la piel. La nicotina reacciona con el receptor de acetilcolina de la membrana postsináptica (ganglios simpático y parasimpático, unión neuromuscular), lo que produce la despolarización de la membrana. Las dosis tóxicas causan estimulación seguida rápidamente por bloqueo de la transmisión. Estas acciones se describen en el capítulo 7. El tratamiento se dirige al mantenimiento de los signos vitales y la supresión de las convulsiones. Los análogos de la nicotina (**neonicotinoides**) se han desarrollado para su uso como pesticidas agrícolas y han sido acusados de incidir en el colapso de la colonia de abejas.

La rotenona (figura 56-1) se obtiene de *Derris elliptica, D. mallaccensis, Lonchocarpus utilis* y *L. urucu*. La ingestión oral de rotenona produce irritación gastrointestinal. También pueden ocurrir conjuntivitis, dermatitis, faringitis y rinitis. El tratamiento es sintomático.

El piretro contiene seis ésteres insecticidas conocidos: piretrina I (figura 56-1), piretrina II, cinerina I, cinerina II, jasmolina I y jasmolina II. Los piretroides sintéticos representan un porcentaje cada vez mayor del uso mundial de plaguicidas. El piretro puede ser absorbido después de inhalación o ingestión. Cuando se absorbe en cantidades suficientes, el sitio principal de acción tóxica es el SNC; excitación, convulsiones y parálisis tetánica pueden ocurrir. Los canales de sodio, calcio y cloruro activados por voltaje se consideran objetivos, así como los receptores de benzodiacepina de tipo periférico. El tratamiento de la exposición generalmente se dirige al tratamiento de los síntomas. Los anticonvulsivos no son consistentemente efectivos. El agonista del canal de cloro, la ivermectina, es útil, al igual que el pentobarbital y la mefenesina. Los piretroides son altamente irritantes para los ojos, la piel y el árbol respiratorio. Pueden causar asma irritante y, potencialmente, síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS, *reactive airways dysfunction syndrome*) e incluso anafilaxis. Las lesiones más comunes reportadas en humanos son el resultado de sus efectos alergénicos e irritantes en las vías respiratorias y la piel. Se han observado parestesias cutáneas en trabajadores que rocían piretroi-

des sintéticos. El uso de piretroides sintéticos persistentes para exterminar insectos en un avión ha causado problemas respiratorios y de la piel, así como algunas quejas neurológicas en asistentes de vuelo y otros trabajadores de aeronaves. Las exposiciones ocupacionales severas a los piretroides sintéticos en China produjeron efectos marcados en el SNC, incluidas las convulsiones. Se han observado otras manifestaciones tóxicas no reportadas previamente en individuos expuestos a la piretrina.

HERBICIDAS

Herbicidas clorofenoxi

El **ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T)** y sus sales y ésteres se han usado como herbicidas para la destrucción de malezas (figura 56-1). Estos compuestos son de toxicidad humana aguda relativamente baja. Sin embargo, a pesar de su bajo riesgo agudo, causan una grave toxicidad humana y ambiental a largo plazo. El 2,4-D permanece en uso comercial y doméstico para el control de malezas de césped. El 2,4,5-T tuvo usos similares, pero fue infamemente incorporado en el Agente Naranja, utilizado como defoliante durante el conflicto de Vietnam. El agente naranja estaba contaminado con 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (un potente carcinógeno animal y probablemente un carcinógeno humano) y otros compuestos policlorados tóxicos, persistentes e indeseables. Cuando se descubrió esta toxicidad, el Departamento de Agricultura de Estados Unidos canceló los registros nacionales de plaguicidas para los herbicidas triclorofenoxi, y estos compuestos ya no se usan. Sin embargo, otros compuestos menos estudiados a fondo, por ejemplo, xantenos clorados, están presentes en los herbicidas diclorofenoxi y triclorofenoxi (véase a continuación).

En humanos, el 2,4-D en grandes dosis puede causar coma e hipotonía muscular generalizada. En raras ocasiones, la debilidad muscular y la hipotonía marcada pueden persistir durante varias semanas. En animales de laboratorio, también se han reportado signos de disfunción hepática y renal con herbicidas clorfenoxi. Varios estudios epidemiológicos realizados por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos confirmaron la relación causal entre el 2,4-D y el linfoma no Hodgkin. Sin embargo, la evidencia de una relación causal con el sarcoma de tejidos blandos se considera equívoca.

Se ha encontrado que el diclorofenoxi y los herbicidas relacionados contienen y generan dimetilnitrosamina (*N*-nitrosodimetilamina; NDMA), un potente carcinógeno humano, durante la transformación ambiental y la desinfección con agua no clorada. Los estudios de Ambiente Canadá y otros han cuestionado el uso de este compuesto debido a la contaminación del agua. Los estudios de compuestos herbicidas relacionados con formadores de nitrosaminas han planteado preguntas sobre la idoneidad de estos compuestos para el control general de las malas hierbas. Sin embargo, debido al extremadamente alto valor económico de los herbicidas para la comunidad agrícola, las decisiones a largo plazo sobre su uso se han retrasado.

Glifosato

El glifosato (*N*- [fosfonometil] glicina, figura 56-1), el ingrediente principal en Roundup, es ahora el herbicida más utilizado en el mundo. Funciona como un herbicida de contacto y se absorbe a través de las hojas y raíces de las plantas. En general, se formula con surfactante para mejorar su efecto deseado en plantas nocivas. Debido a que no es selectivo, puede dañar cosechas importantes y plantas ornamentales deseables incluso cuando se usa según las instrucciones. Por tanto, se han desarrollado y patentado plantas genéticamente modificadas como soja, maíz y algodón que son resistentes al glifosato. Ellas son ampliamente cultivadas en todo el mundo. Casi todos los cultivos de soja y muchos cultivos de maíz hoy en día son del tipo resistente al glifosato. Estos cultivos genéticamente modificados (GMO, *genetically modified organism*) se cultivan a partir de semillas patentadas y tienen un gran valor económico para los productores, lo que contribuye al suministro de alimentos de una manera significativa. Sin embargo, en algunas jurisdicciones, su uso es muy controvertido. Si bien no hay evidencia de que los cultivos modificados sean tóxicos o peligrosos para humanos o animales, aún no se ha determinado el impacto agrícola a largo plazo del uso generalizado de herbicidas de glifosato en cultivos resistentes. Además, el impacto de la eliminación efectiva de malezas en el suministro de alimentos y el hábitat de especies críticas de insectos, por ejemplo, las abejas, y algunas aves migratorias ha sido una fuente de preocupación creciente.

Debido a la amplia disponibilidad y uso de este herbicida, las intoxicaciones con glifosato-surfactante son comunes. Muchas de las ingestiones observadas y los informes de envenenamiento provienen de países en desarrollo, donde el suicidio por plaguicidas es común. Muchas lesiones son menores, pero se han informado algunas intoxicaciones letales y graves. El glifosato es un irritante importante para los ojos y la piel. Cuando se ingiere puede causar erosión esofágica leve a moderada. También causa neumonía por aspiración e insuficiencia renal. Se han recibido algunos informes de resultados teratogénicos en trabajadores que manipulan y aplican glifosato, pero la evidencia epidemiológica no es clara. Existe una literatura creciente sobre el tratamiento de la intoxicación aguda con glifosato. El tratamiento es sintomático y no se indica ningún protocolo específico. La hemodiálisis se ha utilizado con éxito en casos de insuficiencia renal.

Aunque el glifosato parece tener poca persistencia y menor toxicidad que otros herbicidas, las formulaciones comerciales a menudo contienen surfactantes y otros compuestos activos que complican la toxicidad del producto. Algunos de los efectos tóxicos están relacionados con el material tensioactivo.

Herbicidas bipiridilo

El **paraquat** es el agente más importante de esta clase (figura 56-1). Se dice que su mecanismo de acción es similar en las plantas y en los animales e implica la reducción de un solo electrón del herbicida a las especies de radicales libres. La ingestión (accidental o suicida) es una de las intoxicaciones por plaguicidas más graves y potencialmente letales. Muchas exposiciones serias ocurren en países en desarrollo donde están limitados los recursos de tratamiento disponibles. El paraquat se acumula lentamente en el pulmón mediante un proceso activo y causa edema pulmonar, alveolitis y fibrosis progresiva. Probablemente inhibe la superóxido dismutasa, dando como resultado toxicidad de oxígeno de radicales libres intracelulares.

En los humanos, los primeros signos y síntomas después de la exposición oral son hematemesis y heces con sangre. En pocos días, sin embargo, se produce toxicidad retardada, con dificultad respiratoria y el desarrollo de edema pulmonar hemorrágico congestivo acompañado de proliferación celular generalizada. Durante el periodo agudo, el oxígeno debe usarse con precaución para combatir la disnea o la cianosis, ya que puede agravar las lesiones pulmonares. Puede desarrollarse afectación hepática, renal o miocár-

dica. El intervalo entre la ingestión y la muerte puede ser de varias semanas.

Debido a la toxicidad pulmonar retardada, la inmovilización inmediata del paraquat para evitar la absorción es importante. Los adsorbentes (p. ej., carbón activado, tierra de Fuller) se administran rutinariamente para unir el paraquat y minimizar su absorción. No se recomienda el lavado gástrico, ya que puede promover la aspiración del estómago hacia los pulmones. Una vez que se absorbe el paraquat, el tratamiento es exitoso en menos del 50% de los casos. El monitoreo de las concentraciones de paraquat en el plasma y la orina es útil para la evaluación pronóstica. La exploración por tomografía computarizada también se ha utilizado para seguir las lesiones pulmonares a medida que se desarrollan y para ayudar con el pronóstico. La fase proliferativa pulmonar comienza 1-2 semanas después de la ingestión de paraquat. Aunque algunos informes indican algún éxito con la diálisis, la hemodiálisis y la hemoperfusión raramente cambian el curso clínico. Se han utilizado muchos enfoques para retrasar o detener la fibrosis pulmonar progresiva. La inmunosupresión con corticosteroides y ciclofosfamida es ampliamente practicada, pero la evidencia de su eficacia es débil. Los antioxidantes como la acetilcisteína y el salicilato podrían ser beneficiosos a través de las acciones inhibidoras de los radicales libres, antiinflamatorias y del factor nuclear kappa-B. Sin embargo, no hay ensayos humanos publicados. La tasa de letalidad es alta en todos los centros a pesar de las grandes variaciones en el tratamiento. Los pacientes requieren una observación prolongada y tratamiento para la insuficiencia respiratoria y renal si sobreviven a la etapa aguda de la intoxicación.

CONTAMINANTES AMBIENTALES

Bifenilos policlorados y polibromados

Los compuestos de bifenilo altamente halogenados, que tienen propiedades deseables para el aislamiento, la ignifugación y muchos otros usos, se fabricaron en grandes cantidades a mediados del siglo XX. Las cantidades producidas y la dispersión casi universal de los materiales en los que se incorporaron han producido un enorme problema ambiental. Tanto los bifenilos clorados como los brominados son ambientalmente peligrosos y significativamente tóxicos, y ahora están prohibidos sus usos.

Los **bifenilos policlorados (PCB, bifenilos coplanarios)** se utilizaron como fluidos dieléctricos y de transferencia de calor, aceites lubricantes, plastificantes, extensores de cera y retardantes de llama. Su uso industrial y su fabricación en Estados Unidos finalizaron en 1977. Los productos clorados utilizados comercialmente eran en realidad mezclas de isómeros de PCB y homólogos que contenían 12-68% de cloro. Estos productos químicos son muy estables, altamente lipófilos, poco metabolizados y muy resistentes a la degradación ambiental; por tanto, se bioacumulan en las cadenas alimenticias.

Los alimentos son la principal fuente de residuos de PCB en humanos. La acumulación de PCB en las especies de peces llevó a Canadá y Estados Unidos a restringir la pesca comercial y limitar el consumo de pescado de los Grandes Lagos de América del Norte (véase recuadro: "Bioacumulación y biomagnificación", anteriormente). Además, la gran contaminación de sitios industriales, el vertido ilegal, la migración desde sitios de desechos peligrosos y otras fuentes a gran escala, y el uso generalizado de PCB en los transformadores eléctricos ha llevado a múltiples áreas localizadas de contaminación y exposición humana. La fuga de los fluidos dieléctricos del transformador en vecindarios y patios traseros ha causado un número significativo de eventos de exposición a PCB graves pero muy localizados.

Existen numerosos informes de grandes exposiciones de población a PCB. En Japón, en 1968, se produjo una exposición grave a los PCB, que duró varios meses, como resultado de la contaminación del aceite de cocina con medio de transferencia que contiene PCB (enfermedad de Yusho). Un brote similar llamado enfermedad de Yucheng ocurrió aproximadamente al mismo tiempo en Taiwán. Se informaron los efectos sobre el feto y sobre el desarrollo de las crías de mujeres envenenadas. Ahora se sabe que el aceite de cocina contaminado contenía no sólo PCB, sino también dibenzofuranos policlorados (PCDF, *polychlorinated dibenzofuran*) y cuaterfenilos policlorados (PCQ, *polychlorinated quaterphenyls*). Es probable que los efectos inicialmente atribuidos a los PCB en realidad hayan sido causados por una mezcla de contaminantes. Los trabajadores ocupacionalmente expuestos a los PCB desarrollan problemas dermatológicos que incluyen cloracné, foliculitis, eritema, sequedad, erupción cutánea, hiperqueratosis e hiperpigmentación. Se han encontrado algunas anormalidades hepáticas en el envenenamiento con PCB, y los triglicéridos en plasma son elevados.

La información sobre los efectos de los PCB en la reproducción y el desarrollo se está acumulando. Los plaguicidas halogenados son potentes disruptores endocrinos y existe una preocupación generalizada sobre el efecto estrogénico persistente de estos productos químicos. Se han encontrado impactos reproductivos adversos de los PCB en muchos estudios con animales. Los efectos teratogénicos directos en humanos aún no se han establecido: los estudios en trabajadores y en la población general expuestos a niveles moderados o muy altos de PCB no han sido concluyentes. Se han informado algunos efectos adversos en el comportamiento de los bebés. Se describió una asociación entre la exposición prenatal a los PCB y los déficits en la función intelectual infantil para los niños nacidos de madres que habían comido grandes cantidades de pescado contaminado. Los estudios epidemiológicos han establecido aumentos en varios cánceres, incluidos melanomas, los cánceres de mama, páncreas y tiroides. Estos hallazgos y estudios con animales proporcionaron una base suficiente para que la IARC clasificara algunos PCB coplanares como clase 1, carcinogénica para los humanos, en el volumen 100 de las monografías de la IARC. Se puede encontrar una hoja informativa exhaustiva de la EPA sobre PCB en https://www.epa.gov/pcbs.

Los bifenilos polibromados (PBB) y sus éteres (PBDE) comparten muchas de las cualidades persistentes tóxicas y dañinas para el medio ambiente de los PCB. Fueron introducidos como retardadores de fuego en la década de 1950 y se han utilizado en cantidades masivas desde ese momento. Los bifenilos ya no se producen y ya no se pueden usar, pero los éteres de bifenilo permanecen en uso como ignífugos en plásticos para ropa de cama y en tapicería de automóviles. La contaminación retardante PBB de fuego ha sido extensa en la región de los Grandes Lagos, lo que ha provocado una gran exposición a la población. Los PBB se consideran IARC clase 2a: probables carcinógenos humanos. Los PBDE no están clasificados. Puede encontrar una ficha técnica de EPA sobre PBB y PBDE en http://www2.epa.gov/fedfac/technical-fact-sheet-polybrominated-diphenyl-ethers-pbdes-and-polybrominated-biphenyls-pbbs.

Las **dibenzo-*p*-dioxinas policloradas (PCDD) o *dioxinas*** son un grupo de congéneres halogenados de los cuales la tetraclorodibenzodioxina **(TCDD)** ha sido la más cuidadosamente estudiada. Existe un gran grupo de compuestos similares a las dioxinas, incluidos los **dibenzofuranos policlorados (PCDF) y los bifenilos coplana-**

rios. Si bien los PCB se usaron comercialmente, los PCDD y PCDF son subproductos no deseados que aparecen en el medio ambiente y en productos manufacturados como contaminantes debido a procesos de combustión mal controlados. También se producen cuando ocurre un calentamiento inesperado a temperaturas superiores a 600° C como en los rayos o incendios eléctricos en transformadores que contienen PCB. Al igual que los PCB, estos químicos son muy estables y altamente lipofílicos. Son mal metabolizados y muy resistentes a la degradación ambiental. Se han producido varios episodios significativos de contaminación ambiental que involucran dioxinas y furanos de sitios industriales. Publicaciones recientes han demostrado una incidencia elevada de enfermedades crónicas subsiguientes (p. ej., diabetes, síndrome metabólico y obesidad) en personas expuestas. Los estudios de laboratorio de las concentraciones sanguíneas de TCDD y sus metabolitos han proporcionado información sobre la persistencia y el metabolismo de los contaminantes.

En animales de laboratorio, TCDD ha producido una variedad de efectos tóxicos. Se han producido síndrome de desgaste (pérdida grave de peso acompañada de reducción de la masa muscular y tejido adiposo), atrofia tímica, cambios epidérmicos, hepatotoxicidad, inmunotoxicidad, efectos sobre la reproducción y el desarrollo, teratogenicidad y carcinogenicidad. Los efectos observados en los trabajadores involucrados en la fabricación de 2,4,5-T (y, por tanto, presumiblemente expuestos a TCDD) consistieron en dermatitis de contacto y cloracné. En pacientes gravemente intoxicados con TCDD, el cloracné discreto puede ser la única manifestación.

Se cree que la presencia de TCDD en 2,4,5-T, conocida comercialmente como Silvex, es responsable de otras toxicidades humanas asociadas con el herbicida. Existe evidencia epidemiológica de una asociación entre la exposición ocupacional a los herbicidas fenoxi y un aumento en la incidencia de linfoma no Hodgkin. El contaminante TCDD en estos herbicidas parece jugar un papel en varios cánceres tales como sarcomas de tejidos blandos, cáncer de pulmón, linfomas de Hodgkin y otros. TCDD se considera una IARC clase 1, carcinógeno humano conocido. Otros compuestos halogenados de este tipo no son actualmente clasificables en cuanto a carcinogenicidad; se enumeran como IARC clase 3.

Compuestos perfluorados (PFC)

Los productos químicos de hidrocarburos fluorados han sido de interés comercial desde mediados del siglo XX. Sus usos han incluido materiales refrigerantes en sistemas de aire acondicionado; sustancias artificiales que transportan oxígeno en estudios clínicos experimentales; y revestimientos resistentes al calor, a las manchas y a las barras para utensilios de cocina, telas y otros materiales. Los fluorocarbonos se produjeron en grandes cantidades y se han generalizado en el medio ambiente. Cuando más tarde se hizo evidente que la migración de fluorocarbonos de bajo peso molecular a la troposfera tenía un efecto nocivo sobre la capa protectora de ozono, se prohibió su uso. Los compuestos de mayor peso molecular y más altamente fluorados, ahora llamados *sustancias perfluoradas* (p. ej., teflón), se han mantenido en uso amplio. Al igual que los hidrocarburos fuertemente clorados y bromados, su utilidad comercial se ha complicado por el reconocimiento de impactos ambientales adversos y presuntos tóxicos humanos que se asemejan a algunas de las cualidades adversas de los otros hidrocarburos halogenados. Una referencia útil es la hoja informativa de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) sobre PFC. Se encuentra en https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/PFCs_FactSheet.pdf.

1. *Toxicología humana:* Las preocupaciones sobre la toxicología de los PFC se han centrado en sus propiedades estrogénicas y su acumulación y persistencia en los humanos. La exposición humana a compuestos perfluorados tiene lugar a través de la ingestión y la inhalación. Dado que estos compuestos entran en la cadena alimentaria y las fuentes de agua y son persistentes, la ingestión de alimentos y productos de agua contaminados es una fuente importante de acumulación humana. La semivida humana de PFOA se estima en alrededor de 3 años. Como un químico persistente y un disruptor endocrino, es probable que tenga algún impacto adverso a largo plazo en la función reproductiva, la proliferación celular y otros mecanismos homeostáticos celulares. Se ha descubierto que varios PFC (pero no los compuestos de perfluoro derivados de PFOA) actúan como proliferadores de células de cáncer de mama. Sin embargo, un gran estudio epidemiológico demostró recientemente una asociación estadísticamente significativa entre niveles séricos altos y muy altos de PFOA en trabajadores y cáncer de riñón, y posiblemente cáncer de próstata, cáncer de ovario y linfoma no Hodgkin. También puede haber asociaciones modestas con la elevación del colesterol y los trastornos del ácido úrico. Finalmente, un trastorno pulmonar agudo, **la fiebre del humo del polímero**, es causado por la pirólisis del PFOA. Al igual que la fiebre por humos metálicos, que se observa en los soldadores como resultado de la vaporización de cadmio, la fiebre por humos de polímeros tiene un inicio agudo varias horas después de la exposición al PFOA vaporizado y puede causar dificultad respiratoria grave. La aparición de síntomas constitucionales, malestar, escalofríos y fiebre, y dificultad respiratoria es característica de las fiebres del humo. Si bien la fiebre del humo de los polímeros suele ser leve y autolimitada, en ocaciones aparece edema pulmonar no cardiogénico. Cuando el PFOA se calienta por encima de 350-400 °C, se emiten humos tóxicos capaces de causar fiebre de humo de polímero. Los utensilios de cocina domésticos sobrecalentados o la quema de telas recubiertas presentan este riesgo.

Otros efectos humanos no están claramente definidos, aunque los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos sobre la función inmune, hepática y endocrina, y un cierto aumento en los tumores y las muertes neonatales. Puede encontrar una hoja informativa de la Sociedad Americana del Cáncer sobre el tema en https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/teflon-and-perfluorooctanoic-acid-pfoa.html.

2. *Toxicología ambiental:* Los compuestos perfluoro son sustancias químicas ambientales persistentes que tienen un amplio impacto ambiental. El PFOA y los compuestos relacionados ahora se encuentran ampliamente en el agua, el suelo y muchas especies terrestres y aviares. Los organismos acuáticos han acumulado cargas significativas de PFC. Una amplia evaluación de riesgos de los productos químicos perfluorados ha sido llevada a cabo por Medio Ambiente Canadá, y se han desarrollado directrices para el manejo de PFOA y compuestos relacionados. Estos se pueden encontrar en http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=451C95ED-1.

Disruptores endocrinos

Como se describió anteriormente, los posibles efectos peligrosos de algunas sustancias químicas en el medio ambiente están recibiendo una atención considerable debido a sus propiedades estrógenas o antiandrogénicas. Los compuestos que afectan la función tiroidea también son motivo de preocupación. Desde 1998, el proceso de

priorización, detección y prueba de productos químicos para tales acciones se ha estado desarrollando en todo el mundo. Estos productos químicos imitan, mejoran o inhiben una acción hormonal. Incluyen varios componentes de plantas (fitoestrógenos) y algunos micoestrógenos, así como productos químicos industriales, agentes organoclorados persistentes (p. ej., DDT), PCB y retardantes de llama bromados. Las preocupaciones existen debido a su creciente contaminación del medio ambiente, la aparición de bioacumulación y su potencial de toxicidad. Los ensayos *in vitro* solos no son confiables para propósitos regulatorios, y los estudios en animales se consideran indispensables. Se han observado respuestas endocrinas modificadas en reptiles e invertebrados marinos. En los humanos, sin embargo, no se ha establecido completamente una relación causal entre la exposición a un agente ambiental específico y un efecto adverso para la salud debido a la modulación endocrina. Se están realizando estudios epidemiológicos de poblaciones expuestas a mayores concentraciones de sustancias químicas ambientales que alteran el sistema endocrino. Hay indicios de que los cánceres de mama y otros cánceres reproductivos están aumentados en estos pacientes. La prudencia exige que se reduzca la exposición a sustancias químicas ambientales que interrumpen la función endocrina.

Asbestos

El asbesto en muchas de sus formas ha sido ampliamente utilizado en la industria por más de 100 años. Se ha demostrado que todas las formas de asbesto causan enfermedad pulmonar fibrótica progresiva (asbestosis), cáncer de pulmón y mesotelioma. Cada forma de asbesto, incluido el amianto crisotilo, causa un aumento en el cáncer de pulmón y el mesotelioma. El cáncer de pulmón ocurre en personas expuestas a concentraciones de fibra muy por debajo de las concentraciones que producen asbestosis. Estudios a gran escala de trabajadores de aislamiento térmico han demostrado que fumar cigarrillos y la exposición a los derivados del radón aumentan la incidencia del cáncer de pulmón provocado por el asbesto de forma sinérgica. La exposición al asbesto y el tabaquismo son una combinación muy peligrosa.

Todas las formas de amianto causan mesotelioma de la pleura o el peritoneo en dosis muy bajas. Otros cánceres (colon, laringe, estómago y tal vez incluso linfoma) aumentan en pacientes expuestos al asbesto. El mecanismo para el cáncer causado por el amianto aún no está delineado. Los argumentos de que el amianto crisotilo no causa mesotelioma son contradichos por muchos estudios epidemiológicos de poblaciones de trabajadores. El reconocimiento de que todas las formas de amianto son peligrosas y cancerígenas ha llevado a muchos países a prohibir todos los usos del amianto. Países como Canadá, Zimbabwe, Rusia, Brasil y otros que todavía producen asbesto argumentan que el asbesto puede usarse de manera segura con controles ambientales cuidadosos en el lugar de trabajo. Sin embargo, los estudios sobre la práctica industrial hacen que el "uso seguro" del amianto sea altamente improbable. Los recientes intentos de limitar el comercio internacional de amianto se han visto frustrados por la fuerte presión de la industria del amianto y los países productores. La información sobre los países que actualmente prohíben el asbesto y el movimiento internacional de prohibición del asbesto se puede encontrar en http://ibasecretariat.org/alpha_ban_list.php.

METALES

La intoxicación ocupacional y ambiental con metales, metaloides y compuestos metálicos es un problema de salud importante. La exposición tóxica al metal ocurre en muchas industrias, en el hogar y en cualquier otro lugar del entorno no ocupacional. Los venenos metálicos clásicos (arsénico, plomo y mercurio) continúan siendo ampliamente utilizados. (El tratamiento de sus toxicidades se trata en el capítulo 57). La exposición ocupacional y el envenenamiento por el **berilio,** el **cadmio,** el **manganeso** y el **uranio** son problemas ocupacionales relativamente nuevos. En 2016, el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental incluyó los compuestos liberadores de cobalto y cobalto en su lista como carcinógenos humanos "razonablemente anticipados".

Berilio

Berilio (Be, *beryllium*) es un metal alcalino ligero que confiere propiedades especiales en las aleaciones y las cerámicas en las que se incorpora. Las aleaciones de berilio-cobre se usan como componentes de las computadoras, en el encapsulamiento de la primera etapa de las armas nucleares, en dispositivos que requieren endurecimiento, como los conos de nariz de cerámica de misiles y en las placas de protección térmica utilizadas en los vehículos espaciales. Debido al uso de berilio en los aparatos dentales, los dentistas y los fabricantes de aparatos dentales a menudo están expuestos al polvo de berilio en concentraciones tóxicas y pueden desarrollar beriliosis.

El berilio es altamente tóxico por inhalación y está clasificado por la IARC como carcinógeno humano de clase 1 conocido. La inhalación de partículas de berilio produce beriliosis aguda y crónica, caracterizada por fibrosis pulmonar progresiva. La enfermedad de la piel también se desarrolla en trabajadores expuestos al berilio. La enfermedad pulmonar es llamada enfermedad crónica del berilio (CBD, *chronic beryllium disease*) y es una fibrosis pulmonar granulomatosa crónica. En el 5-15% de la población que es inmunológicamente sensible al berilio, el CBD es el resultado de la activación de un ataque autoinmune en la piel y los pulmones. La enfermedad es progresiva y puede provocar discapacidad grave, cáncer y muerte. Aunque algunos enfoques de tratamiento para el CDB son prometedores, el pronóstico es malo en la mayoría de los casos.

Los niveles actuales de exposición permisible para berilio de 0.01 mcg/m^3 promediados durante un periodo de 30 días o 2 mcg/m^3 durante un periodo de 8 horas no son lo suficientemente protectores para prevenir el CBD. Tanto NIOSH como ACGIH han recomendado que el PEL y el TLV de 8 horas se reduzcan a 0.05 mcg/m^3. Estas recomendaciones aún no han sido implementadas. La información actual de OSHA sobre el berilio aparece en https://www.osha.gov/SLTC/beryllium/index.html.

Por lo general, no se considera que la exposición ambiental al berilio sea un peligro para la salud humana, excepto en las cercanías de sitios industriales donde se ha producido contaminación del aire, el agua y el suelo.

Cadmio

El cadmio (Cd, *cadmium*) es un metal de transición ampliamente utilizado en la industria. Los trabajadores están expuestos al cadmio en la fabricación de baterías de níquel-cadmio, pigmentos, materiales eutécticos de bajo punto de fusión; en soldadura; en fósforos de televisión; y en las operaciones de chapado. También se usa ampliamente en semiconductores y en plásticos como estabilizador. La fundición de cadmio a menudo se realiza a partir del polvo residual de las operaciones de fundición de plomo, y los trabajadores de la fundición de cadmio a menudo se enfrentan a toxicidad por plomo y cadmio.

El cadmio es tóxico por inhalación y por ingestión. Cuando los metales que han sido chapados con cadmio o soldados con materiales que contienen cadmio son vaporizados por el calor de antorchas o implementos de corte, el polvo fino y los humos liberados producen un trastorno respiratorio agudo llamado **fiebre del humo de cadmio.** Este trastorno, común en los soldadores, generalmente se caracteriza por escalofríos, tos, fiebre y malestar. Aunque puede producir neumonía, generalmente es transitoria. Sin embargo, la exposición crónica al polvo de cadmio produce una fibrosis pulmonar progresiva mucho más grave. El cadmio también causa daño renal severo, incluida la insuficiencia renal si la exposición continúa. El cadmio es un carcinógeno humano y está catalogado como carcinógeno humano de clase 1 por la IARC.

El PEL actual de OSHA para el cadmio es de 5 mcg/m^3, pero no protege suficientemente la salud del trabajador. El estándar de cadmio de OSHA se puede encontrar en https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10036.

Nanomateriales

Los nanomateriales se definen como cualquier material, natural o fabricado, que tenga al menos una dimensión que se encuentre entre 1 y 100 nanómetros (nm, *nanometers*) de tamaño. El Departamento de Salud y Seguridad de la Universidad de Stanford brinda una definición más precisa en https://ehs.stanford.edu/topic/hazardous-materials/nanomaterials.

Los nanomateriales han sido de creciente interés comercial y ahora se utilizan para una variedad extraordinaria de propósitos. En la industria de fabricación de productos farmacéuticos, las nanopartículas se prueban y se usan para administrar medicamentos quimioterapéuticos y otros medicamentos para el cáncer. Los nanomateriales producidos actualmente incluyen nanoalambres de oro, plata, cadmio, germanio, cerámica y óxido de aluminio; nanotubos de carbono, silicio y germanio; nanocristales de óxido de zinc; nanochips de oro; y nanocubos de óxido de cobre. El uso cada vez mayor de nanomateriales ha llevado a la liberación de estas sustancias a nanoescala en el lugar de trabajo y el entorno en general. Debido a que los nanomateriales se comportan en patrones únicos de reactividad química y física, su toxicología a menudo es novedosa y no hay suficiente información sobre el posible impacto humano o ambiental de la dispersión de estos productos manufacturados en el medio ambiente. El manual de seguridad y salud de laboratorio de la Universidad de Carolina del Norte describe los problemas del trabajo con nanomateriales en el laboratorio y su uso seguro en http://ehs.unc.edu/manuals/laboratory/chapter-18/.

1. ***Toxicología humana:*** La inhalación, la ingestión oral, la absorción dérmica y la administración parenteral de nanomateriales han sido las fuentes de exposición humana. Debido a las propiedades fisicoquímicas únicas de los nanomateriales, su toxicidad puede ser similar o muy diferente de los materiales a granel más grandes que se encuentran en los estudios toxicológicos tradicionales. La naturaleza de la exposición afectará la probabilidad de que los nanomateriales lleguen a los órganos o células blanco. Los nanomateriales pueden atravesar las membranas celulares, penetrar el material nuclear y la información genética, y pueden afectar la respuesta celular a escala nanométrica. Se ha demostrado que las nanopartículas de sílice producen toxicidad renal en humanos, y las nanopartículas de óxido de zinc son tóxicas para las células hepáticas humanas. Se ha descubierto que los nanotubos de carbono de pared múltiple son citotóxicos en las células de pulmón humano. Se ha observado que las nanopartículas de dióxido de titanio que se usan ampliamente en protectores solares, otros cosméticos, productos farmacéuticos y muchos otros productos son tóxicas en los pulmones y en otros lugares.

2. ***Toxicología ambiental:*** Los nanomateriales pueden ingresar al medio ambiente en todas las etapas de su ciclo de vida industrial, incluida la fabricación, la entrega, el uso y la eliminación. Cuando los nanomateriales se colocan en las corrientes de desechos, pueden ingresar a los sistemas de agua o ser transportados por el viento o el suelo, y entrar en la cadena alimentaria. Se encuentra disponible una hoja informativa de la EPA sobre nanomateriales en el medio ambiente en https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet_emergingcontaminant_nanomaterials_jan2014_final.pdf.

La producción creciente de nanomateriales y sus usos múltiples ha llevado a la contaminación ambiental. Se han estudiado muchas especies, incluidas las bacterias, los mamíferos pequeños y los peces y otros organismos acuáticos, en evaluaciones de laboratorio de la toxicidad de los nanomateriales. La ecotoxicología de los nanomateriales sigue siendo un área de profunda preocupación e investigación en curso.

REFERENCIAS

Anonymous. Acute illnesses associated with insecticides used to control bed bug–seven states, 2003-2010. *MMWR* 2011; 60:1269.

Brandt A, *et al.* The neonicotinoids thiacloprid, imidacloprid, and clothianidin affect the immunocompetence of honey bees (*Apis mellifera L.*). *J Insect Physiol* 2016;86:40.

Bräuner EV, *et al.* A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Health Perspect* 2012; 120:105.

Buckley A, *et al*. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: A systematic review and critical analysis of the evidence. *Toxicol Rev* 2005;24:75.

Carlsen HK, *et al*. Ozone is associated with cardiopulmonary and stroke emergency hospital visits in Reykjavík, Iceland 2003–2009. *Environ Health* 2013;12:28.

Cattani D, *et al*. Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus. Involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology* 2014;320C:34.

Cha YS, *et al.* Pyrethroid poisoning: Features and predictors of atypical presentations. *Emerg Med J* 2014;31:899.

Cummings KJ, *et al.* A reconsideration of acute beryllium disease. *Environ Health Perspect* 2009;117:1250.

Dockery DW, *et al*. Effect of air pollution control on mortality and hospital admissions in Ireland. *Res Rep Health Eff Inst* 2013;176:3.

Fanelli V, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: New definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis* 2013;5:326.

Fucic A, *et al.* Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: Reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health* 2012;11(Suppl 1):S8.

Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:745.

Geusau A, *et al*. Severe 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) intoxication: Clinical and laboratory effects. *Environ Health Perspect* 2001; 109:865.

Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC, *et al*. *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 5ª ed. Williams & Wilkins; 1984.

Goyal P, Mishra D, Kumar A, *et al*. Vehicular emission inventory of criteria pollutants in Delhi. *Springerplus* 2013;2:216.

Haley RW, *et al*. Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;157:227.

Hamm JI, Chen CY, Birnbaum LS, *et al*.. A mixture of dioxin, furans, and non-ortho PCBs based upon consensus toxic equivalency factors produces dioxin-like reproductive effects. *Toxicol Sci* 2003;74:182.

Hatch GE, *et al*. Biomarkers of dose and effect of inhaled ozone in resting versus exercising human subjects: Comparison with resting rats. *Biomark Insights* 2013;8:53.

Heinrich J , *et al*. Long-term exposure to NO2 and PM10 and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women. *Occup Environ Med* 2013;70:179.

Jacobson JL, Jacobson SW. Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:467.

Järvholm B, Reuterwall C. A comparison of occupational and non-occupational exposure to diesel exhausts and its consequences for studying health effects. *Occup Environ Med* 2012;69:851.

Kao JW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22:985.

Kelleher P, Pacheco K, Newman LS, *et al*. Inorganic dust pneumonias: The metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect* 2000;108 (Suppl 4):685.

Lorenzoni PJ, *et al*. An electrophysiological study of the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. *J Clin Neurosci* 2010;17:1217.

Lotti M, Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev* 2005;24:37.

Mann A, Early GL. Acute respiratory distress syndrome. *Mo Med* 2012;109: 371.

Maras M, *et al*. Estrogen-like properties of fluorotelemer alcohols as revealed by mcg-7 breast cancer cell proliferation. Environ Health *Perspect* 2006;114:100.

Mrema EJ, *et al*. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology* 2013;307:74.

Nowack B, *et al*. Analysis of the occupational, consumer and environmental exposure to engineered nanomaterials used in 10 technology sectors. *Nanotoxicology* 2013;7:1152.

Rappaport SM, *et al*. Human benzene metabolism following occupational and environmental exposures. *Chem Biol Interact* 2010;184:189.

Raub JA, *et al*. Carbon monoxide poisoning—a public health perspective. *Toxicology* 2000;145:1.

Ray DE, Fry JR. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol Ther* 2006;111:174.

Rusyn I, *et al*. Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacol Ther* 2014;141:55.

Sadasivaiah S, Tozan Y, Breman JG, *et al*. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: How can it be used for malaria control? *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(6 Suppl):249.

Sharifi S, *et al*. Toxicity of nanomaterials. *Chem Soc Rev* 2012;41:2323.

Shusterman DJ. Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. *Occup Med* 1993;8:519.

Soderlund DM, *et al*. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: Implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 2002;171:3.

St Hilaire S, *et al*. Estrogen receptor positive breast cancers and their association with environmental factors. *Int J Health Geogr* 2011;10:10.

Storm JE, Rozman KK, Doull J, *et al*. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* 2000;150:1.

Trabert B, *et al*. Maternal pregnancy levels of trans-nonachlor and oxychlordane and prevalence of cryptorchidism and hypospadias in boys. Environ Health *Perspect* 2012;120:478.

Vieira VM, *et al*. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: A geographic analysis. *Environ Health Perspect* 2013;121:318.

Warheit DB. How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. *Toxicol Lett* 2013;220: 193.

Warner M, *et al*. Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: The Seveso women's health study. *Environ Health Perspect* 2013;121:906.

Wigfield YY, McLenaghan CC. Levels of N-nitrosodimethylamine in nitrogen fertilizers/herbicide mixtures containing 2,4-D present as dimethylamine salt. Bull *Environ Contam Toxicol* 1990;45:847.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La niña presenta signos clásicos (y antecedentes) de exposición al monóxido de carbono (CO). La oximetría de pulso no es confiable en el envenenamiento por CO, aunque los instrumentos más nuevos pueden distinguir entre carboxihemoglobina (CO-Hgb) y oxihemoglobina. Inicie el ABCD de envenenamiento (véase capítulo 58). El oxígeno a flujo alto inmediato es obligatorio y debe administrarse a través de una mascarilla ajustada o un catéter endotraqueal. Se debe obtener una muestra de sangre para detectar gases en sangre y contenido de carboxihemoglobina. Si el CO-Hgb es mayor que 50%, se puede considerar el tratamiento con oxígeno hiperbárico (si está disponible). El electrocardiograma debe monitorearse continuamente para detectar arritmias. Los medicamentos anticonvulsivos pueden ser necesarios si se presentan convulsiones. El daño neurológico debido a la exposición al CO puede ser sutil y duradero; la niña debe ser seguida durante años si es necesario. El feto es particularmente susceptible a la hipoxia, y si la madre está embarazada, deben medirse sus gases sanguíneos y CO-Hgb. Si este último es alto, se debe considerar la oxigenoterapia hiperbárica.

CAPÍTULO

57 Quelatos e intoxicación por metales pesados

Michael J. Kosnett, MD, MPH

CASO DE ESTUDIO

Después de los servicios del domingo por la mañana, 27 personas asistieron a una reunión social de la iglesia donde sirvieron café, productos horneados y sándwiches. En un intervalo de 15-60 minutos, 13 personas tuvieron vómitos y molestias abdominales, acompañados durante las siguientes horas por una diarrea no hemorrágica. En menos de 12 horas, siete de estos individuos fueron hospitalizados con síntomas gastrointestinales continuos, hipotensión y acidosis metabólica con anión gap. La reanimación con líquidos y presores se acompañaron de una producción de orina adecuada. ¿Qué diagnósticos deberían considerarse? ¿Qué pruebas deben realizarse y qué terapia se debe contemplar?

Algunos metales, como el hierro, son esenciales para la vida, mientras que otros, como el plomo, están presentes en todos los organismos, pero no tienen un propósito biológico útil. Algunas de las enfermedades más antiguas de los humanos se pueden remontar a la intoxicación por metales pesados asociada con la minería, el refinado y el uso de metales. Incluso con el reconocimiento actual de los peligros de los metales pesados, la incidencia de la intoxicación sigue siendo significativa, y la necesidad de estrategias preventivas y una terapia eficaz sigue siendo alta. Los metales pesados tóxicos interfieren con la función de los cationes esenciales, causan inhibición enzimática, generan estrés oxidativo, alteran la expresión génica y perturban la señalización celular. Como resultado, los signos y síntomas multisistémicos son un sello distintivo de la intoxicación por metales pesados.

Cuando se produce la intoxicación, las moléculas de quelato (de *quela* "garra"), o sus productos de biotransformación *in vivo*, se pueden usar para unir el metal y facilitar su excreción del cuerpo. Los fármacos quelato se discuten en la segunda parte de este capítulo.

TOXICOLOGÍA DE METALES PESADOS

PLOMO

El envenenamiento por plomo es una de las enfermedades profesionales y ambientales más antiguas del mundo. A pesar de sus riesgos reconocidos, el plomo continúa teniendo una aplicación comercial generalizada, que incluye la producción de baterías de almacenamiento (casi 90% del consumo en Estados Unidos), municiones, aleaciones metálicas, soldadura, vidrio, plásticos, pigmentos y cerámica. La corrosión de las tuberías de plomo en edificios más antiguos o líneas de suministro puede aumentar la concentración de plomo en el agua del grifo. La exposición ambiental al plomo, ubicua en virtud de su distribución antropogénica en aire, agua y alimentos, ha disminuido considerablemente en las últimas tres décadas, a causa de la eliminación de este metal como complemento en la gasolina y la disminución del contacto con la pintura a base de plomo y otros productos de consumo que lo contienen, como la soldadura de plomo en latas que se utilizan para contener alimentos. La legislación en Estados Unidos en 2011 redujo aún más el contenido máximo permisible de plomo de los productos infantiles a 100 ppm. El plomo continúa siendo utilizado en algunas formulaciones de gasolina de aviación para aeronaves con motor de pistón. La presencia de plomo en ciertas medicinas populares (p. ej., los remedios mexicanos azarcón y greta, y ciertas preparaciones ayurvédicas) y en cosméticos (p. ej., kohl utilizado alrededor de los ojos en ciertas comunidades africanas y asiáticas) ha contribuido a la exposición al plomo de niños y adultos. Aunque las medidas de salud pública, junto con mejores condiciones en el lugar de trabajo, han reducido la incidencia de intoxicación grave por plomo, sigue habiendo una gran preocupación por los efectos de la exposición a plomo de bajo nivel. Una amplia evidencia indica que los niveles bajos de exposición al plomo pueden tener sutiles efectos adversos subclínicos sobre la función neurocognitiva en los niños y pueden contribuir a la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares en los adultos. El plomo no tiene un propósito útil en

el cuerpo humano. En órganos blanco clave, como el sistema nervioso central en desarrollo, se ha demostrado que no existe nivel alguno de exposición al plomo que no tenga efectos perjudiciales.

Farmacocinética

El plomo inorgánico se absorbe lenta, pero constantemente, a través de los tractos respiratorio y gastrointestinal. Se absorbe mal a través de la piel. La absorción del polvo de plomo a través del tracto respiratorio es la causa más común de intoxicación industrial. El tracto intestinal es la ruta primaria de entrada en la exposición no industrial (cuadro 57-1). La absorción a través del tracto gastrointestinal varía con la naturaleza del compuesto principal, pero, en general, los adultos absorben alrededor de 10-15% de la cantidad ingerida, mientras que los niños pequeños absorben hasta 50%. Una dieta baja en calcio, la deficiencia de hierro y la ingestión con el estómago vacío se han asociado con una mayor absorción de plomo.

Una vez absorbido por el tracto respiratorio o gastrointestinal, el plomo ingresa al torrente sanguíneo, donde alrededor de 99% se une a los eritrocitos y 1% está presente en el plasma. El plomo se distribuye posteriormente a los tejidos blandos, como la médula ósea, el cerebro, el riñón, el hígado, los músculos y las gónadas; luego a la superficie subperióstica del hueso, y después a la matriz ósea. El plomo también atraviesa la placenta y representa un riesgo potencial para el feto. La cinética del aclaramiento de plomo del cuerpo sigue un modelo de multicompartimiento compuesto, sobre todo, por sangre y tejidos blandos, con una vida media de 1-2 meses, y esqueleto, con una vida media de años o décadas. Cerca de 70% del plomo que se elimina aparece en la orina, y se excretan cantidades menores a través de la bilis, la piel, el cabello, las uñas, el sudor y la leche materna. La fracción que no experimenta excreción inmediata, aproximadamente la mitad del plomo absorbido, puede incorporarse al esqueleto, el depósito de más de 90% de la carga de plomo corporal en la mayoría de los adultos. En pacientes con cargas elevadas de plomo en los huesos, la liberación lenta desde el esqueleto puede elevar las concentraciones de plomo en la sangre durante años, después de que cesa la exposición, y los estados patológicos elevados de renovación ósea, como hipertiroidismo o inmovilización prolongada, pueden resultar en una intoxicación por plomo franca. La migración a un espacio articular o

CUADRO 57-1 Toxicología de compuestos seleccionados de arsénico, plomo y mercurio

	Forma en que entra al cuerpo	Ruta principal de absorción	Distribución	Efectos clínicos principales	Aspectos clave del mecanismo	Metabolismo y eliminación
Arsénico	Sales de arsénico inorgánico	Gastrointestinal, respiratoria (todas las superficies mucosas)	Predominantemente en tejidos blandos (mayor cantidad en el hígado y el riñón). Ávidamente ligado a la piel, el cabello y las uñas	Cardiovascular: choque, arritmias. CNS: encefalopatía, neuropatía periférica. Gastroenteritis; pancitopenia; cáncer (muchos sitios)	Inhibe las enzimas; interfiere con la fosforilación oxidativa; altera la señalización celular, la expresión génica	Metilación. Renal (mayor); sudor y heces (menor)
Plomo	Óxidos y sales de plomo inorgánico	Gastrointestinal, respiratoria	Tejidos blandos; redistribuido al esqueleto (>90% de la carga corporal adulta)	Déficits del CNS; neuropatía periférica; anemia; nefropatía; hipertensión; toxicidad reproductiva	Inhibe las enzimas; interfiere con los cationes esenciales; altera la estructura de la membrana	Renal (mayor); heces y leche materna (menor)
	Orgánico (tetraetilo de plomo)	Piel, gastrointestinal, respiratoria	Tejidos blandos, especialmente el hígado, CNS	Encefalopatía	Desalquilación hepática (rápida) → metabolitos de trialquilo (lento) → disociación a plomo	Orina y heces (mayor); sudor (menor)
Mercurio	Mercurio elemental	Tracto respiratorio	Tejidos blandos, especialmente el riñón, CNS	CNS: temblor, de conducta (eretismo); gingivoestomatitis, neuropatía periférica; acrodinia; neumonitis (dosis alta)	Inhibe las enzimas; altera las membranas	Hg elemental convertido a Hg^{2+}. Orina (mayor); heces (menor)
	Inorgánico: Hg^{+} (menos tóxico); Hg^{2+} (más tóxico)	Gastrointestinal, piel (menor)	Tejidos blandos, especialmente el riñón	Necrosis tubular renal aguda; gastroenteritis; efectos del CNS (raro)	Inhibe las enzimas; altera las membranas	Orina
	Orgánico: alquilo, arilo	Gastrointestinal, piel, respiratoria (menor)	Tejidos blandos	Efectos del CNS, defectos de nacimiento	Inhibe las enzimas; altera los microtúbulos, estructura neuronal	Desacilación. Fecal (alquilo, mayor); orina (Hg^{2+} después de la desacilación, menor)

adyacente al hueso de fragmentos alojados de balas de plomo se ha asociado con el desarrollo de signos y síntomas de envenenamiento por este metal años o décadas después de una lesión inicial por arma de fuego.

Farmacodinámica

El plomo ejerce efectos tóxicos multisistémicos que están mediados por múltiples modos de acción, entre los cuales se incluyen la inhibición de la función enzimática; la interferencia con la acción de cationes esenciales, en particular calcio, hierro y zinc; la generación de estrés oxidativo; cambios en la expresión génica; alteraciones en la señalización celular; y la pérdida de la integridad de las membranas en células y orgánulos intracelulares.

A. Sistema nervioso

El desarrollo del sistema nervioso central del feto y el niño pequeño es el órgano blanco más sensible para el efecto tóxico del plomo. Los estudios epidemiológicos sugieren que las concentraciones de plomo en la sangre <5 mcg/dL pueden dar lugar a déficits subclínicos en la función neurocognitiva en niños pequeños expuestos al plomo, sin un umbral demostrable o nivel "sin efecto". La respuesta a la dosis entre las concentraciones bajas de plomo en la sangre y la función cognitiva en niños pequeños no es lineal, de modo que la disminución en la inteligencia asociada con un aumento del plomo en sangre de <1-10 mcg/dL (6.2 puntos de IQ) excede la asociada a un cambio de 10 a 30 mcg/dL (3.0 puntos de IQ).

Los adultos son menos sensibles a los efectos del plomo en el sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*), pero la exposición a largo plazo a concentraciones de plomo en la sangre en el rango de 10-30 mcg/dL puede asociarse con efectos subclínicos en la función neurocognitiva. A concentraciones de plomo en sangre superiores a 30 mcg/dL, pueden aparecer, de manera gradual, signos o síntomas conductuales y neurocognitivos, que incluyen irritabilidad, fatiga, disminución de la libido, anorexia, alteración del sueño, deterioro de la coordinación motora visual y tiempo de reacción más lento. También es común que el individuo se queje de dolor de cabeza, artralgias y mialgias. Se produce temblor, pero es menos usual. La encefalopatía por plomo, que por lo general se produce a concentraciones de dicho metal en sangre superiores a 100 mcg/dL, se acompaña normalmente de un aumento de la presión intracraneal y puede causar ataxia, estupor, coma, convulsiones y muerte. Recientes estudios epidemiológicos sugieren que, en el caso del adulto mayor, el plomo puede acentuar un declive relacionado con la edad en la función cognitiva. En animales de experimentación, la exposición al plomo en desarrollo, que posiblemente actúa a través de mecanismos epigenéticos, se ha asociado con una mayor expresión de beta amiloide, aumento de la proteína tau fosforilada, daño del DNA oxidativo y patología de tipo Alzheimer en el cerebro que envejece. Existe una gran variación interindividual en la magnitud de exposición al plomo que se requiere para causar signos y síntomas manifiestos relacionados con el plomo.

La neuropatía periférica franca puede aparecer después de la exposición crónica a altas dosis de plomo, por lo común después de meses o años de concentraciones de plomo en sangre superiores a 100 mcg/dL. La neuropatía, predominantemente de carácter motor, puede presentarse de forma clínica con una debilidad indolora de los extensores, en particular en la extremidad superior, lo que provoca la clásica muñeca flácida. Los signos preclínicos de la disfunción del nervio periférico inducida por el plomo pueden detectarse mediante pruebas electrodiagnósticas.

B. Sangre

El plomo puede inducir anemia que puede ser normocítica o microcítica e hipocrómica. El plomo interfiere con la síntesis de hem, bloqueando la incorporación de hierro a la protoporfirina IX e inhibiendo la función de las enzimas en la vía de síntesis del grupo hem, que incluye la deshidratasa y la ferroquelatasa del ácido aminolevulínico. En el intervalo de 2-8 semanas, después de una elevación en la concentración de plomo en sangre (por lo general a 30-50 mcg/dL o mayor), pueden detectarse, en la totalidad de la sangre, aumentos en los precursores de hem, en particular la protoporfirina libre de eritrocitos o su quelato de zinc, la protoporfirina de zinc. El plomo también contribuye a la anemia, al aumentar la fragilidad de la membrana de los eritrocitos y al disminuir el tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos. Con una alta exposición, puede ocurrir hemólisis franca. El punteado basófilo en el frotis de sangre periférica, que se cree es una consecuencia de la inhibición del plomo de la enzima 3′,5′-pirimidina nucleotidasa, es, a veces, una pista diagnóstica sugestiva, aunque insensible e inespecífica, de la presencia de intoxicación por plomo.

C. Riñones

La exposición crónica a altas dosis de plomo, generalmente asociada con meses o años de concentraciones de plomo en sangre >80 mcg/dL, puede ocasionar fibrosis intersticial renal y nefroesclerosis. La nefropatía por plomo puede tener un periodo de latencia de años. El plomo puede alterar la excreción de ácido úrico por el riñón, dando como resultado episodios recurrentes de artritis gotosa ("gota saturnina"). En ocasiones, la exposición aguda a altas dosis de plomo produce azotemia transitoria, es posible que como consecuencia de la vasoconstricción intrarrenal. Estudios realizados en muestras de la población general han documentado una asociación entre la concentración de plomo en sangre y las medidas de la función renal, incluyendo la creatinina sérica y el aclaramiento de la creatinina. La presencia de otros factores de riesgo de insuficiencia renal, incluyendo la hipertensión y la diabetes, puede aumentar la susceptibilidad a la disfunción renal inducida por el plomo.

D. Órganos reproductivos

La exposición a altas dosis de plomo es un factor de riesgo reconocido para la muerte fetal o el aborto espontáneo. Los estudios epidemiológicos del impacto de la exposición al plomo de bajo nivel en el resultado reproductivo, como el bajo peso al nacer, el parto prematuro o el aborto espontáneo, arrojaron resultados mixtos. Sin embargo, un estudio de control de caso enfocado y bien diseñado detectó una probabilidad para el aborto espontáneo de 1.8 (CI 95% 1.1-3.1) por cada aumento de 5 mcg/dL en el plomo en sangre materna, en un rango aproximado de 5-20 mcg/dL. Estudios recientes han relacionado la exposición prenatal a bajos niveles de plomo (p. ej., concentraciones de plomo en la sangre materna de 5-15 mcg/dL) a disminuciones en el desarrollo físico y cognitivo evaluados durante el periodo neonatal y la primera infancia. En los hombres, las concentraciones de plomo en la sangre superiores a 40 mcg/dL se han asociado con la producción reducida o anómala de esperma.

E. Tracto gastrointestinal

La intoxicación moderada con plomo puede causar pérdida de apetito, estreñimiento y, con menos frecuencia, diarrea. En dosis altas, pueden aparecer episodios intermitentes de dolor abdominal cólico severo ("cólico del plomo"). El mecanismo del cólico del plomo

no está claro, pero se cree que implica la contracción espasmódica de los músculos lisos de la pared intestinal, mediada por la alteración en la transmisión sináptica en la unión neuromuscular-músculo liso. En personas muy expuestas, con poca higiene dental, la reacción del plomo circulante con sulfuros liberados por la acción microbiana puede producir depósitos oscuros de sulfuro de plomo en el margen gingival ("líneas de plomo gingivales"). Aunque en el pasado se mencionó con frecuencia como una pista de diagnóstico, en los últimos tiempos ha sido un signo relativamente raro de exposición al plomo.

F. Sistema cardiovascular

Los datos epidemiológicos, experimentales e *in vitro* del mecanismo indican que la exposición al plomo eleva la presión arterial en animales experimentales y en humanos sensibles. El efecto presor del plomo puede estar mediado por una interacción con la contracción mediada por calcio del músculo liso vascular, así como por la generación de estrés oxidativo y una interferencia asociada en las vías de señalización del óxido nítrico. En poblaciones con exposición al plomo ambiental u ocupacional, la concentración de plomo en sangre está relacionada con aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica. Estudios en hombres y mujeres de mediana edad y ancianos han identificado niveles relativamente bajos de exposición al plomo sostenida por la población general como un factor de riesgo independiente para la hipertensión. La exposición al plomo también se ha asociado con la prolongación del intervalo QT_c en el electrocardiograma. Los estudios epidemiológicos han relacionado la exposición crónica al plomo en el medio ambiente asociada con las concentraciones de plomo en sangre de la población que están en el rango de 10-25 mcg/dL a un riesgo significativamente mayor de mortalidad cardiovascular. Esto representa un problema enorme para la salud pública, debido a que estas concentraciones prevalecieron en Estados Unidos antes de los años ochenta. A pesar de que las concentraciones de plomo en sangre de la población han disminuido de manera considerable desde entonces (véase más abajo), la exposición asociada con el plomo en sangre en este rango persiste en entornos profesionales en todo el mundo.

Principales formas de intoxicación por plomo

A. Envenenamiento por plomo inorgánico (cuadro 57-1)

1. *Aguda:* El envenenamiento agudo por plomo inorgánico es poco frecuente en la actualidad. Suele ser el resultado de la inhalación industrial de grandes cantidades de humo de óxido de plomo o, en niños pequeños, de la ingestión de una gran dosis oral de plomo en forma de partículas de pintura a base de este metal, objetos pequeños, por ejemplo, juguetes recubiertos o fabricados de plomo, o comida o bebida contaminada. La aparición de síntomas graves requiere, por lo general, varios días o semanas de exposición recurrente y se manifiesta como signos y síntomas de encefalopatía o cólico. Puede haber evidencia de anemia hemolítica (o anemia con punteado basófilo, si la exposición ha sido subaguda) y aminotransferasas hepáticas elevadas.

El diagnóstico de intoxicación aguda con plomo inorgánico puede ser difícil, y dependiendo de los síntomas que se presenten, la afección a veces se confunde con apendicitis, úlcera péptica, cólico biliar, pancreatitis o meningitis infecciosa. La presentación subaguda, que incluye dolor de cabeza, fatiga, calambres abdominales intermitentes, mialgias y artralgias, se ha confundido a menudo con una enfermedad viral similar a la gripe. Cuando ha habido una ingestión reciente de fragmentos de pintura, esmaltes, bolitas o pesas que contienen plomo, las radiopacidades pueden ser visibles en las radiografías abdominales.

2. *Crónica:* El paciente con intoxicación sintomática crónica por plomo presenta, normalmente, hallazgos multisistémicos, que incluyen problemas de anorexia, fatiga y malestar general; cuadros neurológicos, que incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse e irritabilidad o estado de ánimo deprimido; debilidad, artralgias o mialgias; y síntomas gastrointestinales. Se debe sospechar sin dudas de envenenamiento por plomo, ante cualquier paciente que presente cefalea, dolor abdominal y anemia; y en general menos, ante el individuo con neuropatía motora, gota e insuficiencia renal. Debe considerarse la intoxicación crónica por plomo en cualquier niño con déficit neurocognitivo, retraso en el crecimiento o en el desarrollo. Es importante reconocer que los efectos adversos del plomo que son de mucha importancia para la salud pública, como las disminuciones subclínicas del neurodesarrollo en niños y la hipertensión en adultos, son generalmente inespecíficos y es posible que no reciban atención médica.

El diagnóstico de intoxicación por plomo se confirma mejor midiendo el plomo en la totalidad de la sangre. Aunque esta prueba refleja el plomo que circula en ese momento en la sangre y los tejidos blandos, y no es un marcador confiable de la exposición reciente o acumulativa al plomo, la mayoría de los pacientes con una enfermedad relacionada con el plomo tiene concentraciones de plomo en sangre más altas que el rango normal. Las concentraciones medias de plomo en sangre en América del Norte y Europa han disminuido en un 90% en las últimas décadas, y la concentración media de plomo en sangre en Estados Unidos en 2011-2012 se estimó en 0.973 mcg/dL. Aunque es fundamentalmente una herramienta de investigación, la concentración de plomo en hueso evaluada mediante medición de fluorescencia de rayos X K no invasiva de plomo se ha correlacionado con la exposición acumulativa de plomo a largo plazo, y su relación con numerosos trastornos relacionados con el plomo es un tema de investigación actual. La medición de excreción de plomo en la orina, después de una dosis única de un agente quelante (a veces llamada "prueba de reto de quelación"), refleja en lo principal el contenido de plomo de los tejidos blandos y puede que no sea un marcador confiable de exposición prolongada al plomo, exposición remota en el pasado o carga de plomo esquelético. En consecuencia, es raro que esta prueba se indique en la práctica clínica. Debido al tiempo de retraso asociado con elevaciones inducidas por plomo en precursores de hem circulantes, el hallazgo de una concentración de plomo en sangre de 30 mcg/dL o más, sin un aumento concurrente en la protoporfirina de zinc, sugiere que la exposición al plomo fue de reciente aparición.

B. Envenenamiento por plomo orgánico

El envenenamiento por compuestos de plomo orgánico es muy poco frecuente en la actualidad, en gran parte debido a la eliminación mundial de plomo tetraetílico y tetrametílico como aditivos antidetonantes en la gasolina. Sin embargo, todavía se usan compuestos de plomo orgánico, como estearato de plomo o naftenato de plomo en ciertos procesos comerciales. Debido a su volatilidad o solubilidad en los lípidos, los compuestos de plomo orgánico tienden a absorberse bien a través del tracto respiratorio o la piel. Se dirigen de manera primordial al CNS, produciendo efectos dependientes de la dosis, entre los que se puede incluir déficits neurocognitivos, insomnio, delirio, alucinaciones, temblores, convulsiones y muerte.

Potencial terapéutico de agonistas sesgados en betarreceptores

Exposición: Fuentes	Ejemplos de medidas preventivas
Exposición en el hogar: La Comisión de Seguridad de Productos para el Consumidor de Estados Unidos adoptó importantes restricciones sobre el uso de plomo en la pintura para residencias en 1977. Antes de eso, se aplicaron miles de toneladas de pigmentos de plomo en millones de hogares. El Estudio de Hogares Saludables de Estados Unidos (2005-2006) estimó que 35% de las casas tenían alguna pintura a base de plomo y 22% tenía uno o más riesgos por pintura a base de plomo.	La Regla de Renovación, Reparación y Pintura de Plomo de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA, *Environmental Protection Agency*) exige que las empresas que realicen trabajos de renovación, reparación y pintura, que alteren la pintura con base de plomo en hogares, guarderías y centros preescolares construidos antes de 1978, tengan su firma certificada por la EPA (o un estado autorizado por la EPA), utilicen restauradores certificados que hayan sido entrenados por proveedores de capacitación aprobados por la EPA y sigan prácticas de trabajo seguras para el plomo. [https://www.epa.gov/lead/renovation-repair-and-painting-program]
Exposición en el lugar de trabajo: La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de Estados Unidos (OSHA, *US Occupational Health and Safety Administration*) estima que más de 1.6 millones de trabajadores están potencialmente expuestos al plomo. Los programas estatales y federales de OSHA han establecido niveles de exposición permisibles al plomo en el aire del lugar de trabajo, así como los requisitos de vigilancia médica para los trabajadores, que pueden exigir el monitoreo periódico de plomo en la sangre.	Las normas actuales de OSHA con respecto a la exposición al plomo en el lugar de trabajo y la protección médica contra la eliminación datan de finales de la década de 1970 y ya no ofrecen un amparo adecuado. El Programa de Prevención del Envenenamiento por Plomo Ocupacional del Departamento de Salud Pública de California ofrece orientación actualizada sobre protección a la salud. [https://archive.cdph.ca.gov/programs/olppp/Pages/default.aspx]
Agua: El plomo puede ingresar al agua potable cuando las tuberías de servicio contienen plomo, en especial cuando el agua tiene una alta acidez o un bajo contenido de minerales que corroe tuberías y accesorios de plomería.	Bajo la Regla de Plomo y Cobre de la EPA [https://www.epa.gov/dwreginfo/lead-and-copper-rule], si más de 10% de las muestras de agua del grifo, en sitios que probablemente tengan plomería de plomo, excede el nivel de acción principal de 15 partes por mil millones, se requieren sistemas de agua para establecer el control de la corrosión y otras medidas. La Ley de Agua Potable Segura, enmendada por la Ley de Reducción del Plomo en el Agua Potable de 2011, establece límites en el contenido de plomo de los nuevos materiales de plomería para agua potable. [https://www.epa.gov/dwstandardsregulations/use-lead-free-pipes-fittings-fixtures-solder-and-flux-drinking-water]
Niños: Debido al comportamiento normal de los niños de llevarse cosas a la boca, estos corren un riesgo especial de exposición al plomo contenido en juguetes, joyas, material impreso y otros productos de consumo.	La Comisión de Seguridad de Productos para el Consumidor de Estados Unidos ha promulgado normas que limitan la cantidad de plomo que puede haber en los productos para niños. [https://www.cpsc.gov/Business--Manufacturing/Business-Education/Lead/Lead-in-Paint] [https://www.cpsc.gov/Business--Manufacturing/Business-Education/Lead/Total-Lead-Content]

La producción de plomo comenzó hace 6000 años, y la intoxicación por plomo es una de las enfermedades ocupacionales más antiguas conocidas. En todo el mundo, la producción de plomo se ha duplicado en las últimas dos décadas, en parte debido a la creciente demanda de baterías de plomo ácido. Los esfuerzos para prevenir el envenenamiento por plomo a partir de múltiples fuentes industriales, comerciales y ambientales siguen siendo un foco activo de salud pública en Estados Unidos.

Tratamiento

A. Envenenamiento por plomo inorgánico

El tratamiento del envenenamiento por plomo inorgánico implica la interrupción inmediata de la exposición, la atención de apoyo y el uso acertado de la terapia de quelación. (La quelación se analiza más adelante en este capítulo). La encefalopatía por plomo es una emergencia médica que requiere cuidados intensivos de apoyo. El edema cerebral puede mejorar con corticosteroides y manitol o solución salina hipertónica, y es posible que se requieran anticonvulsivos para tratar las convulsiones. Las radiopacidades en las radiografías abdominales pueden sugerir la presencia de objetos de plomo alojados que requieren descontaminación gastrointestinal. Se debe mantener un flujo de orina adecuado, pero evitar la sobrehidratación. El **edetato disódico de calcio** intravenoso (**$CaNa_2EDTA$**) se administra a una dosis de 1 000-1 500 $mg/m^2/d$ (aproximadamente 30-50 mg/kg/d) mediante infusión continua hasta 5 días. Algunos médicos recomiendan que el tratamiento de quelación para la encefalopatía por plomo se inicie con una inyección intramuscular de **dimercaprol**, seguida en 4 horas por una administración simul-

tánea de dimercaprol y EDTA. La quelación parenteral está limitada a 5 días o menos, momento en el cual puede establecerse un tratamiento oral con otro quelante, **succímero** (**DMSA**). En la intoxicación sintomática por plomo sin encefalopatía, el tratamiento puede iniciarse a veces con succímero. El punto final para la quelación es, por lo general, la resolución de los síntomas o el retorno de la concentración de plomo en sangre al rango premórbido. En pacientes con exposición crónica, puede haber un rebote ascendente en la concentración de plomo en sangre, después del cese de la quelación, a medida que el plomo se reequilibra de las reservas de plomo en los huesos.

Aunque la mayoría de los médicos respalda la quelación para pacientes sintomáticos con concentraciones elevadas de plomo en sangre, la decisión de quelar sujetos asintomáticos es más controvertida. Desde 1991, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention)* han recomendado la quelación para todos los niños con concentraciones de plomo en sangre de 45 mcg/dL o más. Sin embargo, un ensayo clínico de succímero con diseño aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en niños con concentraciones de plomo en sangre entre 25 y 44 mcg/dL, no encontró un beneficio en la función neurocognitiva o la reducción del plomo en sangre a largo plazo. El uso profiláctico de agentes quelantes en el lugar de trabajo nunca debe ser un sustituto de la reducción o prevención de la exposición excesiva.

El manejo de los niveles elevados de plomo en sangre en niños y adultos debe incluir un esfuerzo concienzudo para identificar y reducir todas las fuentes potenciales de exposición futura al plomo. Muchas agencias gubernamentales locales, estatales o nacionales mantienen programas de prevención del envenenamiento por plomo que pueden ayudar en el manejo de casos. A menudo se indica el examen de detección de plomo en sangre a familiares o compañeros de trabajo de un paciente con envenenamiento por plomo, para evaluar el alcance de la exposición. En 2012, los CDC adoptaron una nueva política que definía como elevadas las concentraciones de plomo en sangre infantil en, o por encima de, un valor de referencia correspondiente al percentil 97.5 de los informes cuatrienales del Estudio de Reconocimiento Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*). El valor de referencia de plomo en sangre establecido en 2012 fue de 5 mcg/dL y se prevé que disminuya en el futuro. Debido a que no se conoce una concentración de plomo en sangre carente de efectos nocivos, el hallazgo de una concentración de plomo en sangre que exceda el valor de referencia (es decir, elevado en relación con la población general) debería impulsar la investigación clínica y ambiental (https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf). Aunque las regulaciones de la OSHA introducidas a finales de la década de 1970 exigieron que los trabajadores debían estar libres de la exposición al plomo a niveles en sangre superiores a 50-60 mcg/dL, un panel de expertos en 2007 recomendó que la liberación se iniciara para un único nivel de plomo en sangre >30 mcg/dL o cuando dos niveles sucesivos de plomo en sangre medidos en un intervalo de 4 semanas fueran de 20 mcg/dL o más (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artículos/PMC1849937/pdf/ehp0115-000463.pdf). El objetivo a más largo plazo debe ser que los trabajadores mantengan niveles de plomo en sangre <10 mcg/dL y que las mujeres embarazadas eviten la exposición laboral o profesional que da lugar a niveles de plomo en sangre superiores a 5 mcg/dL. Las regulaciones de la Agencia de Protección Ambiental (EPA, *Environmental Protection Agency*) vigentes desde 2010 requieren que los contratistas que realizan proyectos de renovación, reparación y pintura, que alteran la pintura a base de plomo en residencias e instalaciones ocupadas por niños anteriores a 1978, deben estar certificados y seguir prácticas de trabajo específicas para evitar la contaminación por plomo (véase el recuadro: Prevención del envenenamiento por plomo: un esfuerzo continuo).

B. Envenenamiento con plomo orgánico

El tratamiento inicial consiste en descontaminar la piel y prevenir una mayor exposición. El tratamiento de las convulsiones requiere el uso apropiado de anticonvulsivos. Se puede intentar la quelación empírica, si hay concentraciones altas de plomo en sangre.

ARSÉNICO

El arsénico es un elemento natural en la corteza terrestre con una larga historia de uso como componente de productos comerciales e industriales, como componente en productos farmacéuticos y como agente de envenenamiento deliberado. Las aplicaciones comerciales recientes de arsénico incluyen su uso en la fabricación de semiconductores, conservantes de madera para aplicaciones industriales (p. ej., maderas marinas o postes de servicios públicos), aleaciones no ferrosas, vidrio y el herbicida de césped metanoarsonato monosódico (MSMA, *monosodium methane arsonate*). El uso de compuestos de fenilarsénico como aditivos en la alimentación de las aves de corral y los cerdos terminó en Estados Unidos en 2015. En algunas regiones del mundo, las aguas subterráneas pueden contener altos niveles de arsénico que se ha filtrado de los depósitos minerales naturales. El arsénico en el agua potable en el delta del Ganges en India y Bangladesh se reconoce, en la actualidad, como uno de los problemas de salud ambiental más apremiantes del mundo. Las evaluaciones de riesgos ambientales han sugerido que el arsénico que migra de los desechos de la combustión del carbón (p. ej., ceniza de carbón) depositados en vertederos sin revestimiento puede contaminar las aguas subterráneas subyacentes. La arsina, el gas hidruro de arsénico (AsH_3), con potentes efectos hemolíticos, se fabrica predominantemente para su uso en la industria de semiconductores, pero también puede generarse de forma accidental cuando los minerales que contienen arsénico o los fragmentos de semiconductores de arseniuro de galio entran en contacto con soluciones ácidas.

Resulta de interés histórico que la solución de Fowler, que contiene 1% de arsenito de potasio, fue muy utilizada como medicina para muchas enfermedades desde el siglo XVIII hasta mediados del siglo XX. Los arsenicales orgánicos fueron los primeros antimicrobianos farmacéuticos* y se usaron ampliamente durante la primera mitad del siglo XX hasta su reemplazo por las sulfonamidas y otros agentes más efectivos y menos tóxicos.

Otros organoarsénicos, sobre todo la lewisita (dicloro-[2-cloro-vinil] arsina), se desarrollaron a principios del siglo XX como agentes para la guerra química. El trióxido de arsénico se reintrodujo en la Farmacopea de Estados Unidos en el año 2000 como un medicamento huérfano para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda recurrente y está encontrando un uso ampliado en los protocolos experimentales del tratamiento del cáncer. El melarsoprol, otro arsénico trivalente, se usa en el tratamiento de la tripanosomiasis africana avanzada (véase capítulo 52).

* La "bala mágica" de Paul Ehrlich para la sífilis (arsfenamina, Salvarsan) era arsenical.

Farmacocinética

Los compuestos solubles de arsénico se absorben bien a través de los tractos respiratorio y gastrointestinal (cuadro 57-1). La absorción percutánea es limitada, pero puede ser significativa, desde el punto de vista clínico, después de una exposición intensa a reactivos concentrados de arsénico. La mayor parte del arsénico inorgánico absorbido sufre metilación, principalmente en el hígado, a ácido monometil-arsónico y ácido dimetilarsínico, que se excretan junto con el arsénico inorgánico residual en la orina. Cuando la absorción crónica diaria es <1 000 mcg de arsénico inorgánico soluble, alrededor de dos tercios de la dosis absorbida se excreta en la orina en 2-3 días. Después de ingestiones masivas, la semivida de eliminación se prolonga. La inhalación de compuestos de arsénico de baja solubilidad puede dar como resultado una retención prolongada en los pulmones y puede que no se refleje mediante la excreción urinaria de arsénico. El arsénico se une a los grupos sulfhidrilo presentes en el tejido queratinizado, y a continuación del cese de la exposición, el cabello, las uñas y la piel pueden contener niveles elevados, después de que los valores de orina hayan vuelto a la normalidad. Sin embargo, el arsénico en el cabello y las uñas, como resultado de la deposición externa, puede que no se distinga del que se incorpora después de la absorción interna.

Farmacodinámica

Se cree que los compuestos de arsénico ejercen sus efectos tóxicos mediante varios modos de acción. Puede haber una interferencia con la función de la enzima a partir de la unión del grupo sulfhidrilo por arsénico trivalente o por sustitución del fosfato. El arsénico inorgánico o sus metabolitos pueden inducir estrés oxidativo, alterar la expresión génica e interferir con la transducción de señales celulares. Aunque sobre una base molar, el arsénico trivalente inorgánico (As^{3+}, arsenito) es generalmente de dos a diez veces más tóxico que el arsénico pentavalente inorgánico (As^{5+}, arseniato), se sabe que ocurre una interconversión *in vivo* y se ha producido todo el espectro de toxicidad por arsénico después de una exposición suficiente a cualquiera de las formas. Estudios recientes sugieren que la forma trivalente de los metabolitos metilados (p. ej., ***ácido*** monometilarsénico [MMA^{III}, *monomethylarsonous acid*]) puede ser más tóxica que los compuestos parentales inorgánicos. La eficacia reducida en la metilación de **MMA a ácido** dimetilarsénico (DMA, *dimethylarsonous acid*), que da como resultado un porcentaje elevado de MMA en la orina, se ha asociado con un mayor riesgo de efectos adversos crónicos. La metilación del arsénico requiere *S*-adenosilmetionina, un donador universal de metilo en el cuerpo, y las perturbaciones asociadas al arsénico en el metabolismo de un carbono pueden ser la base de algunos efectos epigenéticos inducidos por el arsénico, como la expresión génica alterada.

El gas de arsina se oxida *in vivo* y ejerce un potente efecto hemolítico asociado con la alteración del flujo de iones a través de la membrana del eritrocito; también interrumpe la respiración celular en otros tejidos. El arsénico es un carcinógeno humano reconocido y se ha asociado con cáncer de pulmón, piel y vejiga. Los organismos marinos pueden contener grandes cantidades de una sustancia organoarsénica trimetilada bien absorbida, arsenobetaína, así como una variedad de arsenoazúcares y arsenolípidos. La arsenisobetaína no ejerce ningún efecto tóxico conocido, cuando es ingerida por los mamíferos, y se excreta en la orina sin cambios; los arsenoazúcares se metabolizan parcialmente en ácido dimetilarsínico. Los compuestos de tioarsenita que se producen como metabolitos menores de arsénico inorgánico y compuestos de arsénico metilado *in vivo* pueden contribuir a la toxicidad.

Principales formas de intoxicación con arsénico

A. Intoxicación aguda por arsénico inorgánico

En cuestión de minutos u horas después de la exposición a altas dosis (de decenas a cientos de miligramos) de compuestos solubles de arsénico inorgánico, muchos sistemas se ven afectados. Los signos y síntomas gastrointestinales iniciales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La fuga capilar difusa, combinada con la pérdida de líquido gastrointestinal, puede provocar hipotensión, choque y muerte. La toxicidad cardiopulmonar, que incluye miocardiopatía congestiva, edema pulmonar cardiogénico o no cardiogénico y arritmias ventriculares (particularmente en asociación con la prolongación del QT_c en el electrocardiograma) puede ocurrir con rapidez o después de un retraso de varios días. Por lo general, la pancitopenia se desarrolla en 1 semana, y es posible que poco después se presenten episodios basófilos de eritrocitos. Los efectos del sistema nervioso central, que incluyen delirio, encefalopatía y coma, pueden ocurrir dentro de los primeros días de la intoxicación. Una neuropatía periférica sensoriomotora ascendente puede comenzar a desarrollarse después de un retraso de 2 a 6 semanas. En última instancia, esta neuropatía puede involucrar la musculatura proximal y provocar una insuficiencia respiratoria neuromuscular. Meses después de una intoxicación aguda, las estrías blancas transversales (líneas de Aldrich-Mees) pueden ser visibles en las uñas.

La intoxicación aguda con arsénico inorgánico debe considerarse en un individuo que presenta un comienzo abrupto de gastroenteritis en combinación con hipotensión y acidosis metabólica. La sospecha debe intensificarse aún más cuando estos hallazgos iniciales son seguidos por una disfunción cardiaca, pancitopenia y neuropatía periférica. El diagnóstico puede confirmarse mediante la muestra de cantidades elevadas de arsénico inorgánico y sus metabolitos en la orina (por lo general, en el rango de varios miles de microgramos en los primeros 2-3 días posteriores a la intoxicación sintomática aguda). El arsénico desaparece de forma rápida de la sangre y, salvo en pacientes anúricos, los niveles de arsénico en sangre no deben utilizarse con fines de diagnóstico. El tratamiento se basa en una descontaminación intestinal apropiada, cuidado intensivo de soporte y quelación rápida con **unitiol**, 3-5 mg/kg por vía intravenosa cada 4-6 horas, o **dimercaprol**, 3-5 mg/kg intramuscularmente cada 4-6 horas. En estudios en animales, la eficacia de la quelación ha sido más alta cuando se administra en cuestión de minutos u horas después de la exposición al arsénico; por tanto, si la sospecha diagnóstica es alta, el tratamiento no debe suspenderse durante varios días o semanas, a menudo necesarios para obtener la confirmación de laboratorio.

El succímero también ha sido efectivo en modelos animales y tiene un índice terapéutico más alto que el dimercaprol. Sin embargo, debido a que está disponible en Estados Unidos sólo para administración oral, su uso puede que no sea aconsejable en el tratamiento inicial de la intoxicación aguda con arsénico, cuando la gastroenteritis grave y el edema esplácnico pueden limitar la absorción por esta vía.

B. Intoxicación crónica con arsénico inorgánico

El envenenamiento crónico con arsénico inorgánico también produce signos y síntomas multisistémicos. Los efectos no carcinogé-

FIGURA 57-1 Lesiones dermatológicas asociadas con la ingestión crónica de arsénico en el agua potable. (Foto cortesía de Dipankar Chakraborti, PhD.)

nicos manifiestos pueden ser evidentes después de la absorción **crónica de más de 0.01 mg/kg/d** (~500-1 000 mcg/d en adultos). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varía con la dosis y la tolerancia interindividual. Los síntomas constitucionales de fatiga, pérdida de peso y debilidad pueden estar presentes, junto con anemia, dolencias gastrointestinales inespecíficas y una neuropatía periférica sensoriomotora, que en particular presenta una disestesia con patrón de guante y calcetín. Por lo general, entre los efectos **más** característicos, se desarrollan cambios en la piel después de años de exposición, que incluyen un patrón de "gota de lluvia" de hiperpigmentación e hiperqueratosis en las manos y los pies (figura 57-1). También pueden ocurrir enfermedad vascular periférica e hipertensión portal no cirrótica. Los estudios epidemiológicos sugieren un posible vínculo con la hipertensión, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la enfermedad respiratoria no maligna crónica y los resultados reproductivos adversos. El cáncer de pulmón, piel, vejiga y, posiblemente, de otros sitios, como el riñón y el hígado, pueden aparecer años después de la exposición a dosis de arsénico que no son lo bastante altas como para provocar otros efectos agudos o crónicos. Algunas investigaciones sugieren que el tabaquismo puede interactuar de manera sinérgica con el arsénico para aumentar el riesgo de ciertos resultados adversos para la salud.

La administración de arsenito en regímenes de quimioterapia contra el cáncer, a menudo a una dosis diaria de 10-20 mg durante semanas a algunos meses, se ha asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y, en ocasiones, ha dado lugar a arritmias ventriculares malignas como *torsades de pointes.*

El diagnóstico de intoxicación crónica por arsénico implica la integración de hallazgos clínicos con la confirmación de la exposición. La concentración de orina de la suma de arsénico inorgánico y sus metabolitos primarios MMA y DMA es <20 mcg/L en la población general. Los niveles altos de orina asociados con efectos adversos manifiestos pueden volver a la normalidad en cuestión de días o semanas, después de que cesa la exposición. Debido a que puede contener grandes cantidades de organoarsénico no tóxico como arsenobetaína o arsenoazúcares que se metabolizan en DMA, se deben evitar todos los mariscos durante, al menos, 3 días antes de la presentación de una muestra de orina con fines de diagnóstico. El contenido de arsénico del cabello y las uñas (normalmente <1 ppm) puede revelar a veces una exposición elevada pasada, pero los resultados deben interpretarse con cautela, en vista de la posibilidad de contaminación externa. El análisis segmentario de cabello o uñas utilizando métodos sensibles, como el análisis de activación de neutrones o las fuentes de radiación de sincrotrón, puede tener, a veces, un valor forense para la investigación del patrón temporal de envenenamiento por arsénico.

El manejo del envenenamiento crónico con arsénico consiste principalmente en la interrupción de la exposición y la atención de apoyo no específica. Aunque puede considerarse la quelación oral empírica a corto plazo con **unitiol** o **succímero** para individuos sintomáticos con concentraciones elevadas de arsénico en la orina, no se ha demostrado ningún beneficio más allá de, **únicamente**, eliminar la exposición. Los estudios preliminares sugieren que la suplementación dietética del folato, que se cree que es un cofactor en la metilación del arsénico, podría ser valiosa en individuos expuestos al arsénico, en particular los hombres, que también son deficientes en folato.

C. Envenenamiento por el gas arsina

La intoxicación por el gas arsina produce un patrón distintivo de intoxicación dominado por profundos efectos hemolíticos. Después de un periodo de latencia que puede variar de 2 a 24 horas después de la inhalación (dependiendo de la magnitud de la exposición), puede producirse una hemólisis intravascular masiva. Los síntomas iniciales pueden incluir malestar, dolor de cabeza, disnea, debilidad, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia y hemoglobinuria. La insuficiencia renal oligúrica, una consecuencia de la deposición de hemoglobina en los túbulos renales, aparece a menudo dentro de 1-3 días. En exposiciones masivas, pueden ocurrir efectos letales sobre la respiración celular antes de que se desarrolle la insuficiencia renal. Los niveles de arsénico urinario son elevados, pero rara vez están disponibles para confirmar el diagnóstico durante el periodo crítico de la enfermedad. La atención de apoyo intensiva, incluyendo la transfusión de intercambio, la hidratación vigorosa y, en el caso de la insuficiencia renal aguda, la hemodiálisis, es el pilar principal de la terapia. Los agentes quelantes disponibles hoy en día no han demostrado ser de valor clínico en el envenenamiento por arsina.

MERCURIO

El mercurio metálico como el "azogue", el único metal que es líquido en condiciones normales, ha atraído el interés académico y

científico desde la antigüedad. La extracción de mercurio fue reconocida de manera temprana como peligrosa para la salud. A medida que el uso industrial del mercurio se volvió común durante los últimos 200 años, se reconocieron nuevas formas de toxicidad que se encontraron asociadas con varias transformaciones del metal. A principios de la década de 1950, se produjo una misteriosa epidemia de defectos de nacimiento y enfermedades neurológicas en el pueblo pesquero japonés de Minamata. Se determinó que el agente causante era metilmercurio en mariscos contaminados, que provenía de las descargas industriales en la bahía de una fábrica cercana. Además del mercurio elemental y el alquilmercurio (incluido el metilmercurio), otros **mercúricos** clave incluyen sales de mercurio inorgánico y compuestos de arilmercurio, cada uno de los cuales tiene un patrón relativamente único de toxicidad clínica.

El mercurio se extrae, sobre todo, como HgS en el mineral de cinabrio y luego se convierte, para su venta, en una variedad de formas químicas. Las principales aplicaciones industriales y comerciales del mercurio se encuentran en la producción electrolítica de cloro y sosa cáustica, la fabricación de equipos eléctricos, termómetros y otros instrumentos, **lámparas fluorescentes** y amalgama dental. El uso generalizado del mercurio elemental en la producción de oro artesanal es un problema creciente en muchos países en desarrollo. El uso de mercurio en productos farmacéuticos y en biocidas ha disminuido en forma significativa en los últimos años, pero todavía se usa en ocasiones en antisépticos, medicinas populares y cremas cosméticas para aclarar la piel. El timerosal, un conservante organomercurial que se metaboliza en parte a etilmercurio, se ha eliminado de casi todas las vacunas en las que antes estaba presente. Las emisiones ambientales de mercurio procedentes de la quema de combustibles fósiles, que contribuyen a la bioacumulación de metilmercurio en el pescado, siguen siendo motivo de preocupación en algunas regiones del mundo. Se produce una exposición de bajo nivel al mercurio liberado por los empastes de amalgama dental, pero no se ha establecido la toxicidad sistémica de esta fuente.

Estados Unidos prohibió la exportación de mercurio elemental en 2013. Una vez que se implemente por completo, el Convenio Internacional de Minamata sobre el Mercurio, firmado por 128 países desde 2013, dará lugar a la eliminación mundial del mercurio en 2020 para numerosos productos, incluyendo baterías, interruptores y relés, lámparas fluorescentes, pesticidas, biocidas y antisépticos, instrumentos de medición (p. ej., termómetros, esfigmomanómetros) y procesos de fabricación, como la producción de cloroalcalinos (para 2025).

Farmacocinética

La absorción de mercurio varía de modo considerable, según la forma química del metal. El mercurio elemental es bastante volátil y puede absorberse desde los pulmones (cuadro 57-1). No se absorbe bien en el tracto gastrointestinal intacto. El mercurio inhalado es la principal fuente de exposición ocupacional. Los compuestos orgánicos de alquilmercurio de cadena corta son volátiles y potencialmente dañinos, tanto por inhalación como por ingestión. La absorción percutánea de mercurio metálico y mercurio inorgánico puede ser una preocupación clínica después de una exposición crónica masiva aguda o a largo plazo. Los compuestos de alquilmercurio parecen absorberse bien a través de la piel, y el contacto agudo con unas pocas gotas de dimetilmercurio ha producido una toxicidad severa y tardía. Después de la absorción, el mercurio se distribuye a los tejidos en unas pocas horas, y la concentración más alta ocurre en los riñones. El mercurio inorgánico se excreta a través de la orina y las heces. La excreción de mercurio inorgánico sigue un modelo multicomponente: la mayor parte se excreta en unas semanas o meses, pero una fracción puede retenerse en los riñones y en el cerebro durante años. Después de la inhalación de vapor de mercurio elemental, los niveles de mercurio en la orina se reducen con una vida media de aproximadamente 1-3 meses. La concentración de mercurio en la orina es <3 mcg/L en la mayoría de las personas sin exposición ocupacional, y la mediana de la concentración de mercurio en la población general en el NHANES de 2011-2012 fue de 0.324 mcg/L. El metilmercurio, que tiene una vida media en la sangre y en todo el cuerpo de alrededor de 50 días, experimenta excreción biliar y circulación enterohepática, con más de dos tercios excretados al final en las heces. La concentración media de mercurio en sangre en la población de Estados Unidos en el NHANES de 2011-2012 fue de 0.703 mcg/L; el percentil 95 fue de 4.40 mcg/L (~90% presente como metilmercurio). El mercurio se une a los grupos sulfhidrilo en el tejido queratinizado y, al igual que el plomo y el arsénico, aparecen trazas en el cabello y las uñas. El mercurio en el cabello ha servido como un biomarcador válido de la exposición al metilmercurio durante un intervalo de semanas a meses en estudios epidemiológicos.

Principales formas de intoxicación por mercurio

El mercurio interactúa con los grupos sulfhidrilo *in vivo*, inhibe las enzimas y altera las membranas celulares. El patrón de intoxicación clínica del mercurio depende, en gran medida, de la forma química del metal y de la ruta y gravedad de la exposición.

A. Aguda

La inhalación aguda de vapores de mercurio elemental puede causar neumonitis química y edema pulmonar no cardiogénico. Se puede presentar una gingivoestomatitis aguda y también pueden producirse secuelas neurológicas (véase el siguiente texto). La ingestión aguda de sales de mercurio inorgánicas, como el cloruro de mercurio, puede dar lugar a una gastroenteritis hemorrágica corrosiva, mortal en potencia, seguida de necrosis tubular aguda e insuficiencia renal oligúrica en cuestión de horas o días.

B. Crónica

La intoxicación crónica por inhalación de vapor de mercurio produce una tríada clásica de temblor, alteración neuropsiquiátrica y gingivoestomatitis. El temblor comienza, por lo común, como un temblor leve de las manos, pero la cara también puede estar involucrada, y puede ocurrir una progresión a los movimientos coreiformes de las extremidades. Son frecuentes las manifestaciones neuropsiquiátricas, que incluyen pérdida de memoria, fatiga, insomnio y anorexia. Puede haber un cambio insidioso en el estado de ánimo hacia la timidez, la abstinencia y la depresión, junto con la ira explosiva o el sonrojo (un patrón de comportamiento conocido como **eretismo**). Estudios recientes sugieren que la exposición a bajas dosis puede producir efectos neurológicos subclínicos. La gingivoestomatitis, a veces acompañada de aflojamiento de los dientes, puede ocurrir después de una exposición a altas dosis. La evidencia de daño del nervio periférico se puede detectar en las pruebas de electrodiagnóstico, pero la neuropatía periférica manifiesta es rara. La acrodinia es una reacción idiosincrásica poco usual a la exposición subaguda o crónica al mercurio y se produce principalmente en los niños. Se caracteriza por eritema doloroso de las extremidades y puede asociarse con hipertensión, diuresis, anorexia, insomnio, irritabilidad o apatía y una erupción miliar. La exposición crónica a sales de mercurio inorgánicas, a veces me-

diante aplicación tópica en cremas cosméticas para aclarar la piel, se ha asociado con síntomas neurológicos y toxicidad renal en informes de casos y series de casos.

La intoxicación por metilmercurio afecta sobre todo al sistema nervioso central y produce parestesias, ataxia, discapacidad auditiva, disartria y constricción progresiva de los campos visuales. Los signos y síntomas de la intoxicación con metilmercurio pueden aparecer por primera vez varias semanas o meses, después de que comienza la exposición. El metilmercurio es una toxina reproductora. La exposición prenatal a altas dosis de metilmercurio puede producir retraso mental y un síndrome semejante a la parálisis cerebral en los descendientes. Las exposiciones prenatales de bajo nivel al metilmercurio se han asociado con un riesgo de déficits subclínicos del neurodesarrollo.

Un informe de 2004 del Comité de Revisión de Seguridad de Inmunización del Instituto de Medicina concluyó que la evidencia disponible favorecía el rechazo de una relación causal entre las vacunas que contienen timerosal y el autismo. De la misma manera, un reciente estudio de cohorte retrospectivo realizado por el CDC no apoyó una asociación causal entre la exposición prenatal o posnatal temprana al mercurio, a partir de las vacunas que contienen timerosal, y el funcionamiento neuropsicológico más tarde en la infancia.

El dimetilmercurio es una forma de organomercurio en extremo rara, pero muy neurotóxica, que puede ser letal en pequeñas cantidades.

El diagnóstico de intoxicación por mercurio implica la integración de la historia y los hallazgos físicos con pruebas de laboratorio confirmatorias u otra evidencia de exposición. En ausencia de exposición ocupacional, la concentración de mercurio en la orina es generalmente <5 mcg/L, y el mercurio en sangre total es <5 mcg/L. En 1990, el Comité del Índice de Exposición Biológica (BEI, *Biological Exposure Index*) de la Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno (ACGIH, *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) recomendó que las exposiciones en el lugar de trabajo debieran producir concentraciones urinarias de mercurio <35 mcg por gramo de creatinina y un total de concentraciones de mercurio en sangre al término de la semana de trabajo de <15 mcg/L. Para minimizar el riesgo de neurotoxicidad del desarrollo a partir del metilmercurio, la EPA y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) han aconsejado a las mujeres embarazadas, mujeres que podrían quedar embarazadas, madres lactantes y niños pequeños, que eviten el consumo de pescado con altos niveles de mercurio (p. ej., pez espada) y limitar el consumo de atún blanco a 6 onzas por semana o si no, consumir de 8 a 12 onzas de pescado por semana (véase http://www.fda.gov/Food/Foodbor-neIllnessContaminants/Metals/ucm393070. htm).

Tratamiento

A. Exposición aguda

Además del cuidado intensivo de apoyo, la quelación rápida con **unitiol** intravenoso u oral, **dimercaprol** intramuscular o **succímero** oral puede ser útil para disminuir la nefrotoxicidad, después de una exposición aguda a sales de mercurio inorgánicas. La hidratación vigorosa puede ayudar a mantener la producción de orina, pero si se produce insuficiencia renal aguda, pueden ser necesarios días a semanas de hemodiálisis o hemodiafiltración junto con la quelación. Debido a que la eficacia de la quelación disminuye con el tiempo desde la exposición, el tratamiento no debe retrasarse hasta la aparición de oliguria u otros efectos sistémicos importantes.

B. Exposición crónica

El **unitiol** y el **succímero** aumentan la excreción de mercurio en la orina después de la inhalación de mercurio elemental aguda o crónica, pero se desconoce el impacto de dicho tratamiento en el resultado clínico. Se ha demostrado que el dimercaprol redistribuye el mercurio al sistema nervioso central desde otros sitios tisulares, y dado que el cerebro es un órgano blanco clave, el dimercaprol no debe usarse en el tratamiento de la exposición al mercurio elemental u orgánico. Los datos limitados sugieren que el succímero, el unitiol y la *N*-acetil-L-cisteína (NAC, *N-acetyl-L-cysteine*) pueden mejorar el equilibrio corporal del metilmercurio.

FARMACOLOGÍA DE LOS QUELANTES

Los agentes quelantes son medicamentos que se usan para prevenir o revertir los efectos tóxicos de un metal pesado sobre una enzima u otro objetivo celular, o para acelerar la eliminación del metal del cuerpo. Al formar un complejo con el metal pesado, el agente quelante hace que el metal no esté disponible para interacciones tóxicas con grupos funcionales de enzimas u otras proteínas, coenzimas, nucleófilos celulares y membranas. Los agentes quelantes contienen uno o más átomos de coordinación, generalmente oxígeno, azufre o nitrógeno, los cuales donan un par de electrones a un ion metálico catiónico para formar uno o más enlaces covalentes coordinados. Dependiendo de la cantidad de enlaces metal-ligando, el complejo puede denominarse mono, bi o polidentado. La figura 57-2 representa el quelato hexadentado formado por la interacción del edetato (etilendiaminotetraacetato) con un átomo de metal, como el plomo.

En algunos casos, el efecto movilizador de metal de un agente quelante terapéutico puede no sólo aumentar la excreción de ese metal, un efecto deseado, sino también redistribuir parte del metal a otros órganos vitales. Esto se ha demostrado para el dimercaprol, que redistribuye el mercurio y el arsénico en el cerebro, a la vez que mejora la excreción de mercurio y arsénico en la orina. Aunque varios agentes quelantes tienen la capacidad de movilizar el cadmio, su tendencia a redistribuir el cadmio a los riñones y aumentar la nefrotoxicidad ha negado su valor terapéutico en la intoxicación por cadmio.

Además de eliminar el metal blanco que ejerce efectos tóxicos en el cuerpo, algunos agentes quelantes pueden aumentar la excreción de cationes esenciales, como el zinc en el caso de EDTA de calcio y el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA, *diethylenetriaminepentaacetic acid*), y zinc y cobre en el caso de succímero. No se ha demostrado la importancia clínica de este efecto, aunque algunos datos en animales sugieren la posibilidad de un impacto adverso en el desarrollo. Si es necesaria la quelación prolongada durante el periodo prenatal o el periodo de la primera infancia, se puede considerar una complementación sensata de la dieta con zinc.

Cuanto mayor sea la vida media de un metal en un órgano en particular, menos eficaz será su eliminación por quelación. Por ejemplo, en el caso de la quelación de plomo con EDTA de calcio o succímero, o de quelación de plutonio con DTPA, el metal se elimina con más eficacia de los tejidos blandos que del hueso, donde la incorporación en la matriz ósea da como resultado una retención prolongada.

En la mayoría de los casos, la capacidad de los agentes quelantes para prevenir o reducir los efectos adversos de los metales tóxicos parece ser mayor, cuando dichos agentes se administran muy

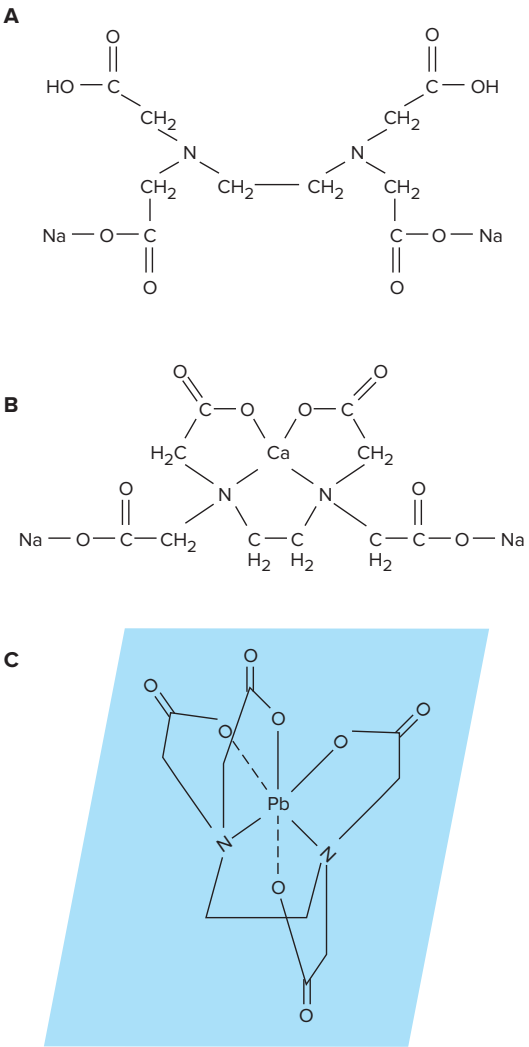


FIGURA 57-2 Formación de sal y quelatos con edetato (etilendiaminotetraacetato, [EDTA, *ethylenediaminetetraacetate*]). **A:** En una solución de sal disódica de EDTA, los iones de sodio y de hidrógeno están disponibles química y biológicamente. **B:** En soluciones de edetato disódico de calcio, el calcio está unido por enlaces covalentes coordinados con nitrógenos, así como por los enlaces iónicos habituales. **C:** En el quelato de edetato de plomo, el plomo se incorpora en cinco anillos heterocíclicos. (Adaptada con permiso de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A. *Review of Medical Pharmacology*. 7th ed. Publicado originalmente por Lange Medical Publications. McGraw-Hill, 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

pronto después de una exposición aguda a metales. El uso de agentes quelantes días a semanas, después de que finaliza una exposición aguda a metales, o su uso en el tratamiento de la intoxicación crónica por metales, aún puede estar asociado con una mayor excreción de metales. Sin embargo, en ese punto, se puede reducir la capacidad de dicha excreción mejorada para mitigar el efecto patológico de la exposición al metal.

Los agentes quelantes más importantes en uso ahora en Estados Unidos se describen a continuación.

DIMERCAPROL (2,3-DIMERCAPTOPROPANOL, BAL)

El dimercaprol (figura 57-3), un líquido aceitoso e incoloro con un fuerte olor a mercaptano, se desarrolló en Gran Bretaña durante la Segunda Guerra Mundial, como un antídoto terapéutico contra el envenenamiento por el agente de guerra lewisita que contiene arsénico. Así se hizo conocido como antilewisita británico o BAL. Debido a que las soluciones acuosas de dimercaprol son inestables y se oxidan con facilidad, se preparan en una solución al 10% en aceite de cacahuete y deben administrarse por inyección intramuscular, que a menudo es dolorosa.

En modelos animales, el dimercaprol previene y revierte la inhibición inducida por arsénico de las enzimas que contienen sulfhidrilo y, si se administra poco después de la exposición, puede proteger contra los efectos letales de los arsenicales inorgánicos y orgánicos. Los datos en humanos indican que puede aumentar la tasa de excreción de arsénico y plomo y puede ofrecer un beneficio terapéutico en el tratamiento de la intoxicación aguda por arsénico, plomo y mercurio.

Indicaciones y toxicidad

Dimercaprol está aprobado por la FDA como agente único en el tratamiento de la intoxicación aguda por arsénico y mercurio inorgánico y para el tratamiento de intoxicación grave por plomo cuando se usa junto con edetato de calcio disódico (EDTA, véase más abajo). Aunque los estudios de su metabolismo en humanos son li-

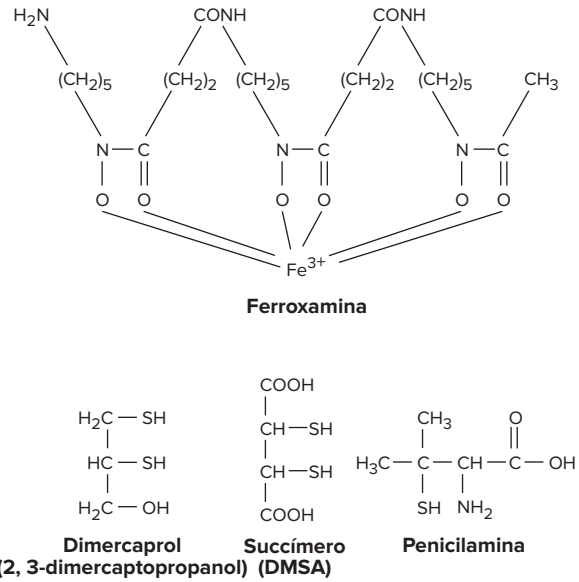


FIGURA 57-3 Estructuras químicas de varios quelantes. La ferroxamina (ferrioxamina) sin el hierro quelado es deferroxamina. Se representa aquí para mostrar los grupos funcionales; el hierro en realidad se mantiene en un sistema enjaulado. Las estructuras de los complejos metal quelante *in vivo* para dimercaprol, succímero, penicilamina y unitiol (véase texto) no se conocen y pueden implicar la formación de disulfuros mixtos con aminoácidos. (Adaptado con permiso de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A. *Review of Medical Pharmacology.* 7th ed. Publicado originalmente por Lange Medical Publications. McGraw-Hill; 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

mitados, el dimercaprol administrado por vía intramuscular parece absorberse, metabolizarse y excretarse con facilidad por el riñón en 4-8 horas. Los modelos animales indican que también puede someterse a excreción biliar, pero el papel de esta ruta excretora en humanos y otros detalles de su biotransformación son inciertos.

Cuando se usa en dosis terapéuticas, el dimercaprol se asocia con una alta incidencia de efectos adversos, que incluyen hipertensión, taquicardia, náuseas, vómitos, lagrimeo, salivación, fiebre (en particular en niños) y dolor en el sitio de la inyección. Su uso también se ha asociado con trombocitopenia y un aumento en el tiempo de la protrombina, factores que pueden limitar la inyección intramuscular, debido al riesgo de formación de hematoma en el sitio de la inyección. A pesar de sus efectos protectores en animales con intoxicación aguda, el dimercaprol puede redistribuir el arsénico y el mercurio al sistema nervioso central, y no se recomienda para el tratamiento del envenenamiento crónico. Los análogos solubles en agua de dimercaprol-unitiol y succímero tienen índices terapéuticos más altos y han reemplazado al dimercaprol en muchos contextos.

SUCCÍMERO (ÁCIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO, DMSA)

El succímero es un análogo de dimercaprol soluble en agua y, al igual que ese agente, se ha demostrado en estudios con animales que evita e invierte la inhibición inducida por metales de las enzimas que contienen sulfhidrilo, y protege contra los efectos letales agudos del arsénico. En humanos, el tratamiento con succímero se asocia con un aumento en la excreción urinaria de plomo y una disminución en la concentración de plomo en sangre. También puede disminuir el contenido de mercurio del riñón, un órgano blanco clave para las sales de mercurio inorgánico. En Estados Unidos, el succímero se formula sólo para uso oral, pero las formulaciones intravenosas se han utilizado con éxito en otros lugares. Se absorbe con rapidez, pero de forma algo variable después de la administración oral. Los niveles máximos de succímero en sangre se producen aproximadamente a las 3 horas. El fármaco se une *in vivo* al aminoácido cisteína para formar disulfuros mixtos 1:1 y 1:2, es posible que en el riñón, y puede que estos complejos sean los restos quelantes activos. Los datos experimentales sugieren que la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos (Mrp2, *multidrug-resistance protein* 2), una de un grupo de proteínas transportadoras involucradas en la excreción celular de xenobióticos, facilita la excreción renal de compuestos de mercurio que se unen al succímero transformado y al unitiol. El tiempo medio de eliminación del succímero transformado es de cerca de 2-4 horas.

Indicaciones y toxicidad

En el presente, el succímero está aprobado por la FDA para el tratamiento de niños con concentraciones de plomo en la sangre >45 mcg/dL, pero también se usa con frecuencia en adultos. La dosis típica es de 10 mg/kg por vía oral tres veces al día. La administración oral de succímero es comparable al EDTA parenteral en la reducción de la concentración de plomo en la sangre y ha suplantado al EDTA en el tratamiento ambulatorio de pacientes que son capaces de absorber el fármaco oral. Sin embargo, a pesar de la capacidad demostrada del succímero y el EDTA para mejorar la eliminación del plomo, su valor para revertir la toxicidad establecida del plomo, o para mejorar el resultado terapéutico de otro modo, todavía debe demostrarse mediante un ensayo clínico controlado con placebo. En un estudio reciente en ratas jóvenes expuestas al plomo, el succímero a dosis alta redujo el deterioro neurocognitivo inducido por el metal, cuando se administró a animales con una exposición moderada y alta a dosis elevadas de plomo. Por el contrario, cuando se administró al grupo de control que no estaba expuesto al plomo, el succímero se asoció con una disminución en el rendimiento neuroprotector. Con base en sus efectos protectores contra el arsénico en los animales y su capacidad para movilizar mercurio desde el riñón, el succímero también se ha utilizado en el tratamiento del envenenamiento por arsénico y mercurio.

En ensayos clínicos limitados, el succímero se toleró bien. Tiene un impacto insignificante en las reservas corporales de calcio, hierro y magnesio. Provoca un ligero aumento en la excreción urinaria de zinc y, de forma menos consistente, cobre. Este efecto en el equilibrio de los restos de metales no se ha asociado con efectos adversos manifiestos, pero su impacto a largo plazo en el neurodesarrollo es incierto. Las alteraciones gastrointestinales, que incluyen anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, son los efectos secundarios más comunes, que ocurren en <10% de los pacientes. Se han notificado erupciones, que a veces requieren la interrupción del medicamento, en <5% de los pacientes. Se han observado aumentos leves y reversibles de las aminotransferasas hepáticas en <5% de los pacientes, y se han notificado casos aislados de neutropenia de leve a moderada.

EDETATO DE CALCIO DISÓDICO (ÁCIDO ETILENDIAMINOTETRAACÉTICO, EDTA)

El ácido etilendiaminotetraacético (figura 57-2) es un quelante eficiente de muchos metales divalentes y trivalentes *in vitro*. Para prevenir el agotamiento del calcio potencialmente mortal, el tratamiento de la intoxicación con metales sólo debe realizarse con la forma de sal disódica de calcio del EDTA (edetato de calcio disódico).

El EDTA penetra las membranas celulares de manera relativamente pobre y, por tanto, quela los iones metálicos extracelulares de forma mucho más efectiva que los iones intracelulares.

El carácter iónico altamente polar del EDTA limita su absorción oral. Además, la administración oral puede aumentar la absorción de plomo del intestino. En consecuencia, el EDTA debe administrarse por infusión intravenosa. En pacientes con función renal normal, el EDTA se excreta con rapidez por filtración glomerular, con 50% de una dosis inyectada que aparece en la orina en 1 hora. El EDTA moviliza el plomo de los tejidos blandos, causando un marcado aumento en la excreción urinaria de este metal y una disminución correspondiente en su concentración en sangre. En pacientes con insuficiencia renal, la excreción del fármaco, y sus efectos de movilización de metales, puede retrasarse.

Indicaciones y toxicidad

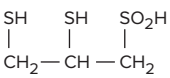
El edetato disódico de calcio está indicado en esencia para la quelación de plomo, pero también puede ser útil en el envenenamiento por zinc, manganeso y ciertos radionúclidos pesados. En un reciente estudio prospectivo con diseño aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de *edetato disódico* (no edetato de calcio disódico) se observó una reducción significativa de eventos cardiovasculares en un subgrupo compuesto por pacientes diabéticos con antecedentes de infarto de miocardio. Se sugiere un estudio adicional para replicar los hallazgos y explorar posibles mecanismos de beneficio.

Debido a que el medicamento y los metales movilizados se excretan por la orina, el medicamento está relativamente contraindi-

cado en pacientes anúricos. En tales casos, se ha descrito el uso de dosis bajas de EDTA en combinación con hemodiálisis o hemofiltración de alto flujo. Se ha informado sobre la nefrotoxicidad del EDTA, pero en la mayoría de los casos puede prevenirse manteniendo un flujo urinario adecuado, evitando dosis excesivas y limitando el curso del tratamiento a 5 o menos días consecutivos. El EDTA puede provocar una depleción temporal de zinc de significado clínico incierto. Los análogos de EDTA, las sales disódicas de calcio y zinc de DTPA, pentetato, se han usado para la eliminación ("decorporación") de ciertos radioisótopos transuránicos, de tierras raras y de metales de transición, y en 2004 fueron aprobados por la FDA para el tratamiento de la contaminación con plutonio, americio y curio.

UNITIOL (ÁCIDO DIMERCAPTOPROPANOSULFÓNICO, DMPS)

El unitiol, un agente quelante dimercapto que es un análogo soluble en agua de dimercaprol, ha estado disponible en los formularios oficiales de Rusia y otros países exsoviéticos desde 1958, y en Alemania desde 1976. Ha estado en venta legalmente en las farmacias de compuestos en Estados Unidos desde 1999. El unitiol se puede administrar por vía oral e intravenosa. La biodisponibilidad por vía oral es de alrededor de 50%, con niveles sanguíneos máximos que se producen en unas 4 horas. Más de 80% de una dosis intravenosa se excreta en la orina, en esencia como sulfuros cíclicos de DMPS. El tiempo medio de eliminación de unitiol total (fármaco original y sus productos de transformación) es de cerca de 20 horas. El unitiol muestra efectos protectores contra la acción tóxica del mercurio y el arsénico en modelos animales, y aumenta la excreción de mercurio, arsénico y plomo en humanos. Los estudios en animales y algunos informes de casos sugieren que el unitiol también puede ser útil en el tratamiento del envenenamiento por compuestos de bismuto.



Unitiol

Indicaciones y toxicidad

El unitiol no tiene indicaciones aprobadas por la FDA, pero los estudios experimentales y su perfil farmacológico y farmacodinámico sugieren que el unitiol intravenoso ofrece ventajas sobre el dimercaprol intramuscular o el succímero oral en el tratamiento inicial de la intoxicación aguda grave por mercurio inorgánico o arsénico. Se pueden administrar preparaciones acuosas de unitiol (por lo general 50 mg/mL en agua estéril) a una dosis de 3-5 mg/kg cada 4 horas mediante infusión intravenosa lenta durante 20 minutos. Si algunos días de tratamiento se acompañan de una estabilización del estado cardiovascular y gastrointestinal del paciente, puede ser posible cambiar a una administración oral de 4-8 mg/kg cada 6-8 horas. El unitiol oral también se puede considerar como una alternativa al succímero oral en el tratamiento de la intoxicación por plomo. El unitiol intravenoso junto con la hemodiálisis o la hemodiafiltración de alto flujo puede ser útil en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal anúrica causada por sales de mercurio y bismuto.

Se ha informado que el unitiol tiene una baja incidencia general de efectos adversos (<4%). Las reacciones dermatológicas autolimitadas (exantemas del fármaco o urticaria) son los efectos adversos notificados con mayor frecuencia, aunque se han reportado casos aislados de reacciones alérgicas importantes, incluyendo el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que la infusión intravenosa rápida puede causar vasodilatación e hipotensión, el unitiol se debe infundir lentamente durante 15-20 minutos.

PENICILAMINA (D-DIMETILCISTEÍNA)

La penicilamina (figura 57-3) es un derivado de la penicilina blanco, cristalino y soluble en agua. La D-penicilamina es menos tóxica que el L-isómero y, en consecuencia, es la forma terapéutica preferida. La penicilamina se absorbe fácilmente en el intestino y es resistente a la degradación metabólica.

Indicaciones y toxicidad

La penicilamina se usa, en lo fundamental, para el tratamiento del envenenamiento con cobre o para prevenir la acumulación de cobre, como en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular). También se usa a veces en el tratamiento de la artritis reumatoide grave (véase capítulo 36). Su capacidad para aumentar la excreción urinaria de plomo y mercurio ha provocado que se use en el tratamiento ambulatorio de la intoxicación con estos metales, pero el succímero, con su mayor capacidad de movilización de metales y menor perfil de efectos adversos, ha reemplazado en general a la penicilamina para estos propósitos.

Se han observado efectos adversos en hasta un tercio de los pacientes que reciben penicilamina. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen erupción cutánea, prurito y fiebre medicamentosa, y el medicamento debe usarse con extrema precaución, si es que se usa, en pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina. También se ha informado sobre la nefrotoxicidad con proteinuria, y el uso prolongado del fármaco puede provocar insuficiencia renal. La pancitopenia se ha asociado con la ingesta prolongada de medicamentos. La deficiencia de piridoxina es un efecto tóxico frecuente de otras formas del fármaco, pero rara vez se ve con el isómero D. Un derivado acetilado, la *N*-acetilpenicilamina, se ha usado de manera experimental en el envenenamiento por mercurio y puede tener una capacidad superior de movilización de metales, pero no está disponible para su comercialización.

DEFEROXAMINA

La deferoxamina es un producto aislado de *Streptomyces pilosus*. Se une al hierro con fuerza (figura 57-3), pero se une mal a los restos de metales esenciales. Además, aunque compite por el hierro débilmente ligado en proteínas portadoras de hierro (hemosiderina y ferritina), no puede competir por hierro quelado biológicamente, como en los citocromos y las hemoproteínas microsomales y mitocondriales. En consecuencia, es el quelante parenteral de elección para el envenenamiento por hierro (véanse capítulos 33 y 58). La deferoxamina, junto con la hemodiálisis, también puede ser útil en el tratamiento de la toxicidad del aluminio en la insuficiencia renal. La deferoxamina se absorbe poco cuando se administra por vía oral y puede aumentar la absorción de hierro cuando se administra por este medio. Por tanto, debe administrarse por vía intramuscular o, preferiblemente, por vía intravenosa. Se cree que se metaboliza, pero las vías son desconocidas. El complejo quelante de hierro se excreta en la orina, convirtiendo a menudo el color de la orina en rojo anaranjado.

La administración intravenosa rápida puede provocar hipotensión. También se han observado respuestas idiosincrásicas adver-

sas, como rubor, malestar abdominal y erupción cutánea. Se han informado complicaciones pulmonares (p. ej., **síndrome de dificultad respiratoria aguda) en algunos pacientes sometidos a infusiones de** deferoxamina que duran más de 24 horas, y se ha descrito neurotoxicidad y mayor susceptibilidad a ciertas infecciones (p. ej., con *Yersinia enterocolitica*) después del tratamiento prolongado en condiciones de sobrecarga de hierro (p. ej., talasemia mayor).

DEFERASIROX Y DEFERIPRONA

Deferasirox es un quelante tridentado con una alta afinidad por el hierro y baja afinidad por otros metales, por ejemplo, zinc y cobre. Es oralmente activo y se absorbe bien. En la circulación, se une al hierro, y el complejo se excreta en la bilis. El deferasirox fue aprobado por la FDA en 2005 para el tratamiento oral de la sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre, un problema en el tratamiento de la talasemia y el síndrome mielodisplásico. Más de 5 años de experiencia clínica sugieren que el uso diario a largo plazo, por lo general, se tolera bien, con los efectos adversos más comunes consistentes en trastornos gastrointestinales de leves a moderados y erupción cutánea. Se ha recomendado la monitorización de la función hepática y renal, debido a que se ha informado de insuficiencia y fallo renal y hepático asociados con deferasirox durante el tratamiento de adultos mayores con síndromes mielodisplásicos.

La deferiprona, un quelante de hierro bidentado que se elimina sobre todo a través de los riñones, fue aprobado por la FDA en 2011 como un quelante oral de segunda línea para pacientes con sobrecarga de hierro transfusional debido a la talasemia. En comparación con el deferasirox, la deferiprona parece ser relativamente más eficiente en la disminución del hierro cardiaco, pero menos eficiente en la disminución del hierro hepático. Debido a que se ha producido neutropenia en 5-10% de los pacientes, con agranulocitosis en alrededor de 1%, se recomienda una monitorización hematológica regular.

La resonancia magnética se ha utilizado cada vez más para evaluar la carga de hierro cardiaco y hepático y para guiar la terapia de quelación del hierro. Los regímenes que combinan agentes quelantes de hierro se han utilizado en casos en los que la monoterapia arrojó resultados subóptimos.

AZUL DE PRUSIA (HEXACIANOFERRATO FÉRRICO)

El hexacianoferrato férrico (azul de Prusia insoluble) es un compuesto cristalino hidratado en el que los átomos de Fe^{2+} y Fe^{3+} se coordinan con grupos de cianuro en una estructura reticular cúbica. Aunque se usó como un pigmento comercial azul oscuro durante casi 300 años, fue sólo hace tres décadas que se reconoció su utilidad potencial como quelante farmacéutico. En primer lugar por el intercambio iónico, y en segundo lugar por el atrapamiento mecánico o adsorción, el compuesto tiene alta afinidad por ciertos cationes univalentes, en particular cesio y talio. Utilizado como un fármaco oral, el azul de Prusia insoluble sufre una absorción gastrointestinal mínima (<1%). Debido a que los complejos que forma con cesio o talio no son absorbibles, la administración oral del quelante disminuye la absorción intestinal o interrumpe la circulación enterohepática y enteroentérica de estos cationes, acelerando así su eliminación en las heces. En las series de casos clínicos, el uso de azul de Prusia se ha asociado con una disminución en la vida media biológica (es decir, retención *in vivo*) de cesio y talio radiactivos.

Indicaciones y toxicidad

En 2003, la FDA aprobó el azul de Prusia para el tratamiento de la contaminación con cesio radiactivo (^{137}Cs) y la intoxicación con sales de talio. La aprobación fue estimulada por la preocupación sobre la posible contaminación generalizada de personas con cesio radiactivo causada por el uso terrorista de un dispositivo de dispersión radiactiva ("bomba sucia"). El medicamento forma parte de las Reservas Estratégicas Nacionales de existencias de productos farmacéuticos y material médico mantenidas por el CDC (https://www.cdc.gov/phpr/stockpile/). (*Nota:* Aunque las formas solubles del azul de Prusia, como el hexacianoferrato férrico de potasio, pueden tener una mayor utilidad en la intoxicación con talio, sólo la forma insoluble está disponible en la actualidad como un fármaco).

Después de la exposición a ^{137}Cs o sales de talio, la dosis aprobada para adultos de azul de Prusia es de 3 g por vía oral tres veces al día; la dosis pediátrica correspondiente (2-12 años de edad) es de 1 g por vía oral tres veces al día. El monitoreo en serie de la radiactividad urinaria y de heces (^{137}Cs) y de las concentraciones de talio en la orina puede determinar la duración recomendada de la terapia. Se deben instaurar medidas complementarias de apoyo para una posible enfermedad por radiación aguda (^{137}Cs) o toxicidad sistémica por talio, según sea necesario.

El azul de Prusia no se ha asociado con efectos adversos significativos. El estreñimiento, que puede ocurrir en algunos casos, debe tratarse con laxantes o con el aumento de la fibra dietética.

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
Azul de Prusia	Radiogardase
Deferasirox	Exjade, Jadenu
Deferiprona	Ferriprox
Deferoxamina	Genérico, Desferal
Dimercaprol	BAL en aceite
Edetato de calcio [EDTA de calcio]	Versenato de calcio disódico
Penicilamina	Cuprimine, Depen
Pentetato de calcio trisódico [DTPA de calcio] y pentetato de zinc trisódico [DTPA de zinc]	Genérico
Succímero	Chemet, Succicaptal (en Europa)
Unitiol	Dimaval

REFERENCIAS

Plomo

Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. CDC: Atlanta, GA. [Internet]. 2012. Disponible en: http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf.

Brubaker CJ, *et al*. The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. *Neurotoxicology* 2010;31:259.

Burns MS, *et al*. Implications of the new Centers for Disease Control and Prevention blood lead reference value. *Am J Publ Health* 2014;104:e27.

Carlisle JC, *et al.* A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure. *J Environ Sci Health Part A* 2009;44:1200.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. [Internet]. CDC, 2010. Disponible en: http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/LeadandPregnancy2010.pdf.

Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Lead. EPA: Research Triangle Park, NC. [Internet]. 2013. Disponible en: http://epa.gov/ncea/isa/lead.htm.

Kosnett MJ, *et al*. Recommendations for medical management of adult lead exposure. *Environ Health Perspect* 2007;115:463.

Lanphear BP, *et al*. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual development: An international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113:894.

Weisskopf MG, *et al*. Biased exposure-health effect estimates from selection in cohort studies: are environmental studies at particular risk? *Environ Health Perspect* 2015;123:1113. [Nota: El estudio reporta la relación entre la concentración de plomo en hueso y la mortalidad cardiovascular.]

Arsénico

Antonelli R, *et al*. AS3MT, GSTO, and PNP polymorphisms: Impact on arsenic methylation and implications for disease susceptibility. *Environ Res* 2014;132:156.

Caldwell KL, *et al*. Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Exp Sci Environ Epid* 2009;19:59.

James KA, *et al*. Association between lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and coronary heart disease in Colorado residents. *Environ Health Perspect* 2015;123:128.

National Research Council: Critical Aspects of EPA's IRIS Assessment of Inorganic Arsenic: Interim Report. Washington, DC: The National Academies Press; 2013.

Naujokas MF, *et al*. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: Update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect* 2013;121:295.

Parvez F, *et al*. A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: Findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). *Thorax* 2010;65:528.

Quansah R, *et al*. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2015;123:412.

Mercurio

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR): Action Levels for Elemental Mercury Spills. [Internet]. ATSDR: Atlanta, GA 2012. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/emergency_response/action_levels_for_elemental_mercury_spills_2012.pdf.

Al-Saleh I. Potential health consequences of applying mercury-containing skin-lightening creams during pregnancy and lactation periods. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:468.

Beasley DMG, *et al*. Full recovery from a potentially lethal dose of mercuric chloride. *J Med Toxicol* 2014;10:40.

Bellinger DC, *et al*. Dental amalgam restorations and children's neuropsychological function: The New England Children's Amalgam Trial. *Environ Health Perspect* 2007;115:440.

Environmental Protection Agency: What you need to know about mercury in fish and shellfish. [Internet]. Disponible en: http://water.epa.gov/scitech/swguidance/fishshellfish/outreach/advice_index.cfm.

Franzblau A, *et al*. Low-level mercury exposure and peripheral nerve function. *Neurotoxicology* 2012;33:299.

Grandjean P, *et al*. Adverse effects of methylmercury: Environmental health research implications. *Environ Health Perspect* 2010;118:1137.

Hertz-Picciotto I, *et al*. Blood mercury concentrations in CHARGE study children with and without autism. *Environ Health Perspect* 2010;118:161.

Mortensen ME. Total and methyl mercury in whole blood measured for the first time in the U.S. population: NHANES 2011-2012. *Environ Res* 2014;134:257.

Yorifuji T, *et al*. Long-term exposure to methylmercury and neurologic signs in Minamata and neighboring communities. *Epidemiology* 2008;19:3.

Agentes quelantes

Bradberry S, Vale A. A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. *Clin Toxicol 2009*;47:841.

Dargan PI, *et al*. Case report: Severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. *Crit Care* 2003;7:R1.

Escolar E, *et al*. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7(1):15.

Kosnett MJ. Chelation for heavy metals (arsenic, lead, and mercury): Protective or perilous? *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:412.

Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *J Med Toxicol* 2013;9:347.

Sheth S. Iron chelation: An update. *Curr Opin Hematol* 2014;21:179-185.

Thompson DF, Called ED: Soluble or insoluble Prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? *Ann Pharmacother 2004*;38:1509.

Thurtle N, *et al*. Description of 3,180 courses of chelation with dimercaptosuccinic acid in children ≤ 5 y with severe lead poisoning in Zamfara, Northern Nigeria: a retrospective analysis of programme data. *PLOS Med* 2014;11(10):e1001739.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La intoxicación bacteriana por alimentos es la causa más común de signos y síntomas gastrointestinales que aparecen en un grupo de individuos dentro de varias horas a partir de la ingesta de una comida corriente. El consumo de alimentos contaminados con toxinas bacterianas preformadas, como las toxinas de *Staphylococcus* o *Bacillus cereus,* puede provocar vómitos después de un intervalo de incubación de tan solo 1-2 horas. Sin embargo, la ocurrencia de vómitos en algunos individuos dentro de unos 15 minutos y la progresión a hipotensión y acidosis metabólica en varios individuos *no* son típicos de un envenenamiento bacteriano y parecen indicar mucho más una intoxicación por ciertos químicos tóxicos o fármacos, incluyendo sales inorgánicas de arsénico y mercurio (p. ej., arsenito de sodio o cloruro de mercurio). La ausencia de hematemesis, diarrea sanguinolenta o insuficiencia renal redujo la probabilidad de que el mercurio inorgánico fuera el responsable. Una investigación epidemiológica reveló más tarde que todas las personas afectadas habían consumido un café deliberadamente adulterado, que contenía 6 300 ppm de arsénico inorgánico. El análisis de orina para arsénico y mercurio y las heces y vómitos para patógenos bacterianos serían pruebas de diagnóstico iniciales razonables. A la espera de los resultados de las pruebas, sería apropiado realizar un tratamiento empírico de este conjunto de hallazgos con los agentes quelantes unitol, succímero o dimercaprol. [Basado en un incidente real, véase: Gensheimer KF, *et al*. Arsenic poisoning caused by intentional contamination of coffee at a church gathering: An epidemiological approach to a forensic investigation. *J Forensic Sci* 2010;55:1116.]

CAPÍTULO

58

Manejo del paciente intoxicado

Kent R. Olson, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 62 años con antecedentes de depresión se encuentra en estado letárgico en su departamento. Una botella vacía de bupropión está en la mesita de noche. Cuando es llevada al departamento de emergencias, no responde a los estímulos verbales y dolorosos. Tiene un breve ataque generalizado, seguido de un paro respiratorio. El médico de urgencias realiza la intubación endotraqueal y administra un medicamento por vía intravenosa, seguido de otra sustancia a través de una sonda nasogástrica. La paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos para recibir cuidados de apoyo continuos y se recupera a la mañana siguiente. ¿Qué medicamento se puede usar por vía intravenosa para prevenir más convulsiones? ¿Qué sustancia se usa comúnmente para absorber los medicamentos aún presentes en el tracto gastrointestinal?

Más de 1 millón de casos de intoxicación aguda ocurren en Estados Unidos cada año, aunque sólo un pequeño número son fatales. La mayoría de las muertes se deben a una sobredosis suicida intencional de un adolescente o adulto. Las muertes infantiles debidas a la ingestión accidental de un medicamento o un producto doméstico tóxico se han reducido marcadamente en los últimos 50 años como resultado del empaque de seguridad y la educación efectiva sobre la prevención del envenenamiento.

Incluso con una exposición grave, el envenenamiento raramente es fatal si la víctima recibe atención médica inmediata y un buen cuidado de apoyo. El manejo cuidadoso de la insuficiencia respiratoria, la hipotensión, las convulsiones y las alteraciones de la termorregulación ha permitido mejorar la supervivencia de los pacientes que llegan vivos al hospital.

Este capítulo retoma los principios básicos de la intoxicación, el tratamiento inicial y el tratamiento especializado de la intoxicación, incluidos los métodos para aumentar la eliminación de fármacos y toxinas.

TOXICOCINÉTICA Y TOXICODINÁMICA

El término **toxicocinética** denota la absorción, distribución, excreción y metabolismo de toxinas, dosis tóxicas de agentes terapéuticos y sus metabolitos. El término **toxicodinámica** se utiliza para denotar los efectos perjudiciales de estas sustancias en las funciones corporales. Aunque existen muchas similitudes entre la farmacocinética y la toxicocinética de la mayoría de las sustancias, también existen diferencias importantes. La misma precaución se aplica a la farmacodinamia y la toxicodinámica.

ASPECTOS ESPECIALES DE LA TOXICOCINÉTICA

Volumen de distribución

El volumen de distribución (V_d) se define como el volumen aparente en el que se distribuye una sustancia en el cuerpo (véase capítulo 3). Un V_d grande implica que el fármaco, según las medidas, no es fácilmente accesible para su eliminación de la sangre, como sucede en la hemodiálisis. Ejemplos de medicamentos con grandes volúmenes de distribución (>5 L/kg) incluyen antidepresivos, antipsicóticos, antipalúdicos, opioides, el propanolol y el verapamilo. Los fármacos con una V_d relativamente pequeña (<1 L/kg) incluyen el salicilato, el etanol, el fenobarbital, el litio, el ácido valproico y la fenitoína (véase cuadro 3-1).

Eliminación

La eliminación es una medida del volumen de plasma que se separa del fármaco por unidad de tiempo (véase capítulo 3). La eliminación total para la mayoría de los medicamentos es la suma de las

evacuaciones a través de la excreción de los riñones y el metabolismo del hígado. Al planificar una estrategia de desintoxicación, es importante conocer la contribución de cada órgano en la evacuación total. Por ejemplo, si un medicamento tiene un 95% de eliminación por metabolismo hepático y sólo un 5% se elimina por excreción renal, incluso un aumento espectacular en la concentración urinaria del fármaco tendrá poco efecto sobre la eliminación general.

La sobredosis de un medicamento puede alterar los procesos farmacocinéticos habituales, y esto debe tenerse en cuenta cuando se aplica cinética a pacientes intoxicados. Por ejemplo, la disolución de las tabletas o el tiempo de vaciamiento gástrico pueden reducirse de forma que la absorción y los efectos tóxicos máximos se retrasen. Los medicamentos pueden dañar la barrera epitelial del tracto gastrointestinal y de ese modo aumentar la absorción. Si se excede la capacidad del hígado para metabolizar un fármaco, se reducirá el efecto del primer paso y se administrará más fármaco a la circulación. Con un aumento súbito en la concentración del fármaco en la sangre, la capacidad de unión a proteínas puede excederse, lo que resulta en una mayor fracción de fármaco libre y un mayor efecto tóxico. En dosis normales, la mayoría de los fármacos se eliminan a una velocidad proporcional a la concentración plasmática (cinética de primer orden). Si la concentración plasmática es muy alta y el metabolismo normal está saturado, la velocidad de eliminación puede volverse fija (cinética de orden cero). Este cambio en la cinética puede prolongar notablemente la vida media aparente en suero y aumentar la toxicidad.

ASPECTOS ESPECIALES DE LA TOXICODINÁMICA

Los principios generales de dosis-respuesta descritos en el capítulo 2 son relevantes al estimar la gravedad potencial de una intoxicación. Al considerar los datos cuantitativos de dosis-respuesta, se deben considerar tanto el índice terapéutico como la superposición de las curvas de respuesta terapéutica y tóxica. Por ejemplo, dos medicamentos pueden tener el mismo índice terapéutico, pero intervalos de dosificación seguros desiguales si las pendientes de sus curvas dosis-respuesta no son las mismas. Para algunos fármacos, por ejemplo, los sedantes-hipnóticos, el principal efecto tóxico es una extensión directa de la acción terapéutica, como lo muestra su curva graduada de dosis-respuesta (véase figura 22-1). En el caso de un fármaco con una curva de dosis-respuesta lineal (fármaco A), pueden producirse los efectos letales a 10 veces en la dosis terapéutica normal. Por el contrario, un medicamento con una curva que alcanza una meseta (medicamento B) puede no ser letal a 100 veces la dosis normal.

Para muchos fármacos, al menos parte del efecto tóxico puede ser diferente de la acción terapéutica. Por ejemplo, la intoxicación con medicamentos que tienen efectos similares a la atropina (p. ej., los antidepresivos tricíclicos) reduce la sudoración, lo que hace que sea más difícil disipar el calor. En la intoxicación por antidepresivos tricíclicos, también puede haber una mayor actividad muscular o convulsiones; de este modo, se mejora la producción de temperatura corporal y puede producirse hiperpirexia letal. Las sobredosis de medicamentos que deprimen el sistema cardiovascular, por ejemplo, los betabloqueadores o bloqueadores de los canales de calcio, pueden alterar profundamente no sólo la función cardiaca, sino todas las funciones que dependen del flujo sanguíneo. Éstos incluyen la eliminación renal y hepática de la toxina y la de cualquier otro fármaco que pueda administrarse.

ENFOQUE DEL PACIENTE INTOXICADO

¿CÓMO MUERE EL PACIENTE INTOXICADO?

La comprensión de los mecanismos comunes de muerte por intoxicación puede ayudar a preparar al cuidador para tratar a los pacientes de manera efectiva. Muchas toxinas deprimen el sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*), lo que resulta en obnubilación o coma. Los pacientes comatosos con frecuencia pierden sus reflejos protectores de las vías respiratorias y su impulso respiratorio. Por tanto, pueden morir como resultado de obstrucción de la vía aérea por la lengua flácida, aspiración de contenido gástrico en el árbol traqueobronquial o paro respiratorio. Éstas son las causas más comunes de muerte debido a sobredosis de narcóticos e hipnóticos sedantes (p. ej., los barbitúricos y el alcohol).

La toxicidad cardiovascular también se encuentra con frecuencia en el envenenamiento. La hipotensión puede deberse a la depresión de la contractilidad cardiaca; hipovolemia resultante de vómitos, diarrea o retención de líquidos; colapso vascular periférico debido al bloqueo del tono vascular mediado por el alfa adrenoceptor; o arritmias cardiacas. La hipotermia o la hipertermia debida a la exposición y los efectos desreguladores de la temperatura de muchos fármacos también pueden producir hipotensión. Las arritmias letales como la taquicardia ventricular y la fibrilación pueden ocurrir con la sobredosis de muchos medicamentos cardioactivos como la efedrina, las anfetaminas, la cocaína, los digitálicos y la teofilina; y medicamentos que generalmente no se consideran cardioactivos, como antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos y algunos análogos de opioides.

La hipoxia celular puede ocurrir a pesar de la ventilación adecuada y la administración de oxígeno cuando el envenenamiento se debe a cianuro, sulfuro de hidrógeno, monóxido de carbono y otros venenos que interfieren con el transporte o la utilización de oxígeno. Tales pacientes pueden no ser cianóticos, pero la hipoxia celular es evidente por el desarrollo de taquicardia, hipotensión, acidosis láctica severa y signos de isquemia en el electrocardiograma.

Las convulsiones, la hiperactividad muscular y la rigidez pueden provocar la muerte. Las convulsiones pueden causar aspiración pulmonar, hipoxia y daño cerebral. La hipertermia puede ser el resultado de la hiperactividad muscular sostenida y puede provocar una degradación muscular y mioglobinuria, insuficiencia renal, acidosis láctica e hiperpotasemia. Los fármacos y los venenos que a menudo causan convulsiones incluyen antidepresivos, isoniazida (INH), difenhidramina, cocaína y anfetaminas.

Es posible que se produzca otro daño al sistema orgánico después del envenenamiento y, a veces, se retrasa en el inicio. El paraquat ataca el tejido pulmonar, lo que provoca fibrosis pulmonar, que comienza varios días después de la ingestión. La necrosis hepática masiva debido a la intoxicación por paracetamol o ciertos hongos provoca encefalopatía hepática y la muerte entre las primeras 48-72 horas o más después de la ingestión.

Finalmente, algunos pacientes pueden morir antes de la hospitalización porque los efectos conductuales del medicamento ingerido pueden provocar una lesión traumática. La intoxicación con alcohol y otros fármacos sedantes-hipnóticos es un factor común que contribuye a los accidentes de vehículos de motor. Los pacientes bajo la influencia de alucinógenos como la fenciclidina (PCP, *phencyclidine*) o la dietilamida del ácido lisérgico (LSD, *lysergic acid diethylamide*) pueden sufrir traumas cuando se vuelven combativos o caen desde una altura.

MANEJO INICIAL DEL PACIENTE INTOXICADO

El manejo inicial de un paciente en coma, convulsiones o estado mental alterado debe seguir el mismo enfoque independientemente del tóxico involucrado: las medidas de apoyo son los aspectos básicos ("**ABCD**") del tratamiento para la intoxicación.

En primer lugar, se debe limpiar el vómito o cualquier otra obstrucción de la **vía aérea** y, si es necesario, insertar una vía respiratoria oral o un tubo endotraqueal. Para muchos pacientes, la colocación simple en la posición lateral, izquierda hacia abajo es suficiente para mover la lengua flácida fuera de las vías respiratorias. La **respiración** debe evaluarse mediante observación y oximetría de pulso y, en caso de duda, midiendo los gases sanguíneos arteriales. Los pacientes con insuficiencia respiratoria deben intubarse y ventilarse mecánicamente. La **circulación** debe evaluarse mediante el monitoreo continuo de la frecuencia del pulso, la presión arterial, la salida urinaria y la evaluación de la perfusión periférica. Se debe colocar una vía intravenosa y extraer sangre para determinar la glucosa sérica y otras determinaciones de rutina.

En este punto, cada paciente en estado mental alterado debe recibir una dosis con **dextrosa** concentrada, a menos que una prueba rápida de glucosa en sangre a pie de cama demuestre que el paciente no tiene hipoglucemia. A los adultos se les administran 25 g (50 mL de solución de dextrosa al 50%) por vía intravenosa, a los niños 0.5 g/kg (2 mL/kg de dextrosa al 25%). Los pacientes con hipoglucemia pueden parecer intoxicados, y no existe una manera rápida y confiable de distinguirlos de los pacientes intoxicados. Los pacientes alcohólicos o desnutridos también deben recibir 100 mg de tiamina por vía intramuscular o en la solución de perfusión intravenosa en este momento para prevenir el síndrome de Wernicke.

El antagonista opioide **naloxona** puede administrarse en una dosis de 0.4-2 mg por vía intravenosa. La naloxona revierte la depresión respiratoria y del CNS debido a todas las variedades de fármacos opioides (véase capítulo 31). Es útil recordar que estos medicamentos causan la muerte principalmente por depresión respiratoria; por tanto, si ya se han establecido las vías respiratorias y la asistencia respiratoria, la naloxona puede no ser necesaria. Se pueden necesitar dosis mayores de naloxona para pacientes con sobredosis que involucran propoxifeno, codeína y algunos otros opiáceos. El antagonista de las benzodiacepinas **flumazenil** (véase capítulo 22) puede ser valioso en pacientes con sospecha de sobredosis de benzodiacepinas, pero no debe usarse si hay antecedentes de sobredosis de antidepresivos tricíclicos o un trastorno convulsivo, ya que puede inducir convulsiones en tales pacientes.

Historia y examen físico

Una vez que se han instituido las intervenciones ABCD iniciales esenciales, se puede comenzar una evaluación más detallada para hacer un diagnóstico específico. Esto incluye recopilar cualquier historial disponible y realizar un examen físico orientado toxicológicamente. Deben buscarse y tratarse otras causas de coma o convulsiones, como traumatismo craneoencefálico, meningitis o anomalías metabólicas. Algunas intoxicaciones comunes se describen en "Síndromes tóxicos comunes".

A. Historia

Las declaraciones orales sobre la cantidad e incluso el tipo de medicamento ingerido en emergencias tóxicas pueden ser poco confiables. Aun así, debe pedirse a los familiares, la policía y el departamento de bomberos o personal paramédico que describan el entorno en el que se produjo la emergencia tóxica y que lleven al departamento de emergencias jeringas, botellas vacías, productos para el hogar o medicamentos sin receta en la vecindad del posible paciente intoxicado.

B. Examen físico

Se debe realizar un examen breve, enfatizando las áreas que con mayor probabilidad darán pistas sobre el diagnóstico toxicológico. Éstos incluyen signos vitales, ojos y boca, piel, abdomen y sistema nervioso.

1. *Signos vitales:* La evaluación cuidadosa de los signos vitales (presión arterial, pulso, respiraciones y temperatura) es esencial en todas las emergencias toxicológicas. La hipertensión y la taquicardia son típicas con anfetaminas, cocaína y fármacos antimuscarínicos (anticolinérgicos). La hipotensión y la bradicardia son características de una sobredosis de bloqueadores de los canales de calcio, los betabloqueadores, la clonidina y los hipnóticos sedantes. La hipotensión con taquicardia es común con antidepresivos tricíclicos, trazodona, quetiapina, vasodilatadores y betaagonistas. Las respiraciones rápidas son típicas de los salicilatos, el monóxido de carbono y otras toxinas que producen acidosis metabólica o asfixia celular. La hipertermia puede estar asociada con simpatomiméticos, anticolinérgicos, salicilatos y medicamentos que producen convulsiones o rigidez muscular. La hipotermia puede ser causada por cualquier fármaco depresor del CNS, especialmente cuando está acompañado por la exposición a un ambiente frío.

2. *Ojos:* Los ojos son una valiosa fuente de información toxicológica. La constricción de las pupilas (miosis) es típica de opioides, clonidina, fenotiazinas e inhibidores de colinesterasa (p. ej., los insecticidas organofosforados) y el coma profundo debido a fármacos sedantes. La dilatación de las pupilas (midriasis) es común con anfetaminas, cocaína, LSD, atropina y otros fármacos anticolinérgicos. El nistagmo horizontal es característico de la intoxicación con fenitoína, alcohol, barbitúricos y otros fármacos sedantes. La presencia de nistagmo vertical y horizontal es muy sugestiva de intoxicación con fenciclidina. La ptosis y la oftalmoplejía son características del botulismo.

3. *Boca:* La boca puede mostrar signos de quemaduras por sustancias corrosivas u hollín por inhalación de humo. Pueden observarse olores típicos de alcohol, solventes de hidrocarburos o amoniaco. Algunos examinadores pueden reconocer el envenenamiento debido al cianuro como un olor a almendras amargas.

4. *Piel:* La piel a menudo parece enrojecida, caliente y seca ante la intoxicación con atropina y otros antimuscarínicos. La sudoración excesiva ocurre con organofosfatos, nicotina y fármacos simpatomiméticos. La cianosis puede ser causada por hipoxemia o por metahemoglobinemia. La ictericia puede sugerir necrosis hepática debido al acetaminofén o a la intoxicación por el hongo *Amanita phalloides*.

5. *Abdomen:* El examen abdominal puede revelar íleo, que es típico de la intoxicación con medicamentos antimuscarínicos, opioides y sedantes. Los ruidos intestinales hiperactivos, los calambres abdominales y la diarrea son comunes en la intoxicación

con organofosforados, hierro, arsénico, teofilina, *A. phalloides* y *A. muscaria*.

6. *Sistema nervioso:* Un examen neurológico cuidadoso es esencial. Las convulsiones focales o los déficits motores sugieren una lesión estructural (p. ej., la hemorragia intracraneal debido a un traumatismo) en lugar de una encefalopatía tóxica o metabólica. El nistagmo, la disartria y la ataxia son típicos de la fenitoína, la carbamazepina, el alcohol y otras intoxicaciones sedantes. Las convulsiones y la hiperactividad muscular son comunes con la atropina y otros agentes anticolinérgicos, y la cocaína y otros medicamentos simpatomiméticos. La rigidez muscular puede ser causada por el haloperidol y otros agentes antipsicóticos, y por la estricnina o por el tétanos. La hipertonicidad generalizada de los músculos y convulsiones de las extremidades inferiores son típicas del síndrome serotoninérgico. Las convulsiones a menudo son causadas por sobredosis de antidepresivos (especialmente antidepresivos tricíclicos y bupropión [como en el caso de estudio]), cocaína, anfetaminas, teofilina, isoniacida y difenhidramina. El coma flácido con reflejos ausentes e incluso un electroencefalograma isoeléctrico se pueden observar con coma profundo debido a la intoxicación depresiva hipnótico-sedante u otra intoxicación del CNS y se puede confundir con la muerte cerebral.

Procedimientos de laboratorio y radiografías

A. Gases sanguíneos arteriales

La hipoventilación da como resultado una Pco_2 elevada (hipercapnia) y una baja Po_2 (hipoxia). El Po_2 también puede ser bajo en un paciente con neumonía por aspiración o edema pulmonar inducido por fármacos. Una oxigenación tisular deficiente debido a hipoxia, hipotensión o envenenamiento por cianuro provocará acidosis metabólica. El Po_2 mide sólo el oxígeno disuelto en el plasma y no el contenido total de oxígeno en la sangre o la saturación de oxihemoglobina y puede parecer normal en pacientes con intoxicación grave por monóxido de carbono. La oximetría de pulso también puede dar resultados falsamente normales en la intoxicación por monóxido de carbono.

B. Electrólitos

Debe medirse el sodio, el potasio, el cloruro y el bicarbonato. La brecha aniónica se calcula restando los aniones medidos de los cationes:

$$\text{Espacio aniónico} = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$$

Normalmente la suma de los cationes excede la suma de los aniones en no más de 12-16 mEq/L (o 8-12 mEq/L si la fórmula utilizada para estimar la brecha aniónica omite el nivel de potasio). Un espacio aniónico más grande de lo esperado es causado por la presencia de aniones no medidos (lactato, etc.) que acompañan a la acidosis metabólica. Esto puede ocurrir con numerosas afecciones, como la cetoacidosis diabética, la insuficiencia renal o la acidosis láctica inducida por choque. Los medicamentos que pueden inducir una acidosis metabólica aniónica elevada (cuadro 58-1) incluyen aspirina, metformina, metanol, etilenglicol, isoniazida y hierro.

Las alteraciones en el nivel sérico de potasio son peligrosas porque pueden provocar arritmias cardiacas. Los fármacos que pueden causar hipercaliemia a pesar de la función renal normal incluyen potasio en sí mismo, los betabloqueadores, los glucósidos digitálicos, los diuréticos ahorradores de potasio y fluoruro. Los fármacos asociados con la hipocaliemia incluyen el bario, los betaagonistas, la cafeína, la teofilina, la tiazida y los diuréticos de asa.

CUADRO 58-1 Ejemplos de acidosis por brechas aniónicas inducida por fármacos

Tipo de elevación de brechas aniónicas	Agentes
Ácido orgánico metabolitos	Metanol, etilenglicol, dietilenglicol, oxoprolinuria (complicación rara de acetaminofén)
Acidosis láctica	Cianuro, monóxido de carbono, ibuprofeno, isoniazida, metformina, salicilatos, ácido valproico; cualquier convulsión inducida por medicamentos, hipoxia o hipotensión

Nota: La brecha aniónica normal calculada de $(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$ es 12-16 mEq/L; calculada de $(Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$, es de 8-12 mEq/L.

C. Pruebas de función renal

Algunas toxinas tienen efectos nefrotóxicos directos; en otros casos, la insuficiencia renal se debe a un choque o mioglobinuria. Deben medirse los niveles de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina y realizarse análisis de orina. La creatina cinasa (CK, *creatine kinase*) sérica elevada y la mioglobina en la orina sugieren necrosis muscular debido a convulsiones o rigidez muscular. Los cristales de oxalato en grandes cantidades en la orina sugieren intoxicación por etilenglicol.

D. Osmolalidad sérica

La osmolalidad sérica calculada depende principalmente del sodio, la glucosa sérica y del nitrógeno ureico en sangre, y se puede estimar a partir de la siguiente fórmula:

$$2 \times Na^+ \text{ (mEq/L)} + \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{3}$$

Este valor calculado es normalmente 280-290 mOsm/L. El etanol y otros alcoholes pueden contribuir significativamente a la osmolalidad sérica medida, pero dado que no están incluidos en el cálculo, causan una brecha osmol:

$$\text{Brecha Osmol} = \text{Osmolalidad medida} - \text{Osmolalidad calculada}$$

Las sustancias que a menudo están asociadas con una brecha osmol anormal incluyen **acetona, etanol, etilenglicol, alcohol isopropílico, metanol** y **propilenglicol**.

E. Electrocardiograma

La ampliación de la duración del complejo QRS (a más de 100 milisegundos) es típica de la sobredosis de antidepresivos tricíclicos y otros fármacos que bloquean el canal de sodio en el tejido conductor cardiaco (figura 58-1). El intervalo QT_c puede prolongarse en muchas intoxicaciones, incluidos antidepresivos y antipsicóticos, litio y arsénico (véase también https://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qtdrugs/). El bloqueo auriculoventricular (AV, *atrioventricular*) variable y una variedad de arritmias auriculares y ventriculares son comunes en la intoxicación por digoxina y otros glucósidos cardiacos. La hipoxemia debida al envenenamiento por monóxido de carbono puede provocar cambios isquémicos en el electrocardiograma.

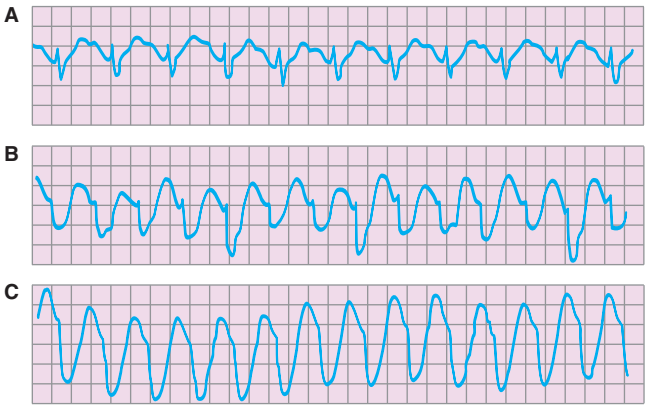


FIGURA 58-1 Cambios en el electrocardiograma en la sobredosis de antidepresivos tricíclicos. **A:** La conducción intraventricular lenta da como resultado un intervalo QRS prolongado (0.18 segundos, normal, 0.08 segundos). **B** y **C:** La taquicardia supraventricular con ensanchamiento progresivo de complejos QRS imita la taquicardia ventricular. (Reproducida con permiso de Benowitz NL, Goldschlager N. Molestias cardiacas. En: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF (eds.). *Manejo clínico de la sobredosis de fármacos y toxinas*. 3a. ed. WB Saunders; 1998 © Elsevier).

F. Hallazgos en radiografías

Una película simple del abdomen puede ser útil porque algunas tabletas, particularmente de hierro y potasio, pueden ser radiopacas. Las radiografías de tórax pueden revelar neumonía por aspiración, neumonía por hidrocarburo o edema pulmonar. Cuando se sospecha un traumatismo craneal, se recomienda una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*).

Pruebas de detección toxicológica

Es un concepto erróneo común que una "lámina" de toxicología es la mejor forma de diagnosticar y tratar una intoxicación aguda. Desafortunadamente las muestras rápidas de "abuso de fármacos" de orina están limitadas a unas pocas clases de medicamentos y están sujetas a muchos resultados falsos positivos y falsos negativos, y la detección toxicológica integral más confiable es lenta y costosa y los resultados de las pruebas pueden no estar disponible por días. Además, muchos fármacos altamente tóxicos como los bloqueadores de los canales de calcio, los betabloqueadores y la isoniazida no se incluyen en el proceso de selección. El examen clínico del paciente y las pruebas de laboratorio de rutina seleccionadas suelen ser suficientes para generar un diagnóstico tentativo y un plan de tratamiento apropiado. Aunque las pruebas de detección (los llamados paneles de "abuso de fármacos") pueden ser útiles para confirmar una intoxicación sospechada, no deben retrasar el tratamiento necesario. Es posible que sea necesario un examen más formal e integral en los casos de sospecha de muerte cerebral (para descartar los medicamentos como causa del coma), abuso infantil o como parte de un examen *posmortem*.

Cuando se está considerando un antídoto específico u otro tratamiento, se pueden indicar pruebas de laboratorio cuantitativas. Por ejemplo, la determinación del nivel de paracetamol es útil para evaluar la necesidad de terapia antidotal con acetilcisteína. Los niveles séricos de salicilato (aspirina), etilenglicol, metanol, teofilina, carbamazepina, litio, ácido valproico y otros fármacos y venenos pueden indicar la necesidad de hemodiálisis (cuadro 58-2).

Desintoxicación

Los procedimientos de desintoxicación deben realizarse simultáneamente con la estabilización inicial, la evaluación diagnóstica y la evaluación de laboratorio. La desintoxicación implica la eliminación de toxinas de la piel o el tracto gastrointestinal.

A. Piel

La ropa contaminada debe eliminarse completamente y colocarse en bolsas dobles para evitar enfermedades en los proveedores de atención médica y para un posible análisis de laboratorio. Lave la piel contaminada con agua y jabón.

B. Tracto gastrointestinal

Sigue existiendo controversia con respecto a la eficacia de la desintoxicación gastrointestinal, especialmente cuando el tratamiento se inicia más de 1 hora después de la ingestión. Para la mayoría de las ingestiones, los toxicólogos clínicos recomiendan la administración simple de carbón activado para unir las sustancias ingeridas en el intestino antes de que puedan ser absorbidas (como en el caso de estudio). En circunstancias inusuales, también se puede usar el lavado gástrico o la irrigación intestinal total.

1. *Emesis:* La emesis inducida por el jarabe de ipecacuana se utilizó anteriormente para tratar algunas ingestas infantiles en el hogar bajo la supervisión telefónica de un médico o del personal del centro de control de envenenamiento. Sin embargo, los riesgos relacionados con el uso inapropiado superan los beneficios no probados, y este tratamiento ya no se usa en el hogar o el

CUADRO 58-2 Hemodiálisis en sobredosis e intoxicación por fármacos[1]

La hemodiálisis puede estar indicada dependiendo de la gravedad de envenenamiento o la concentración de sangre:
Carbamazepina
Etilenglicol
Litio
Metanol
Metformina
Fenobarbital
Salicilato
Teofilina
Ácido valproico
La hemodiálisis no es efectiva o no es útil:
Anfetaminas
Antidepresivos
Medicamentos antipsicóticos
Benzodiacepinas
Bloqueadores de los canales de calcio
Digoxina
Metoprolol y propranolol
Opioides

[1] Esta lista no es exhaustiva.

hospital. Otros métodos para inducir la emesis, como la estimulación de la faringe con la punta del dedo, el agua salada y la apomorfina, son ineficaces o peligrosos y no deben utilizarse.

2. *Lavado gástrico:* Si el paciente está despierto o si las vías respiratorias están protegidas por un tubo endotraqueal, se puede realizar un lavado gástrico con una sonda orogástrica o nasogástrica: un tubo lo más grande posible. Las soluciones de lavado (generalmente solución salina al 0.9%) deben estar a la temperatura corporal para prevenir la hipotermia.

3. *Carbón activado:* Debido a su gran área de superficie, el carbón activado puede absorber muchos fármacos y venenos. Es más efectivo si se administra en una proporción de al menos 10:1 de carbón a la dosis estimada de toxina en peso. El carbón vegetal no se une al hierro, el litio o el potasio, y se une a los alcoholes y al cianuro sólo de forma deficiente. No parece ser útil en intoxicaciones debido a ácidos minerales corrosivos y álcalis. Las dosis repetidas de carbón activado oral pueden mejorar la eliminación sistémica de algunos medicamentos (incluyendo la carbamazepina, la dapsona y el fenobarbital) mediante un mecanismo denominado "diálisis intestinal", aunque el beneficio clínico no se ha demostrado.

4. *Catárticos:* La administración de un agente catártico (laxante) puede acelerar la eliminación de toxinas del tracto gastrointestinal y reducir la absorción, aunque no se han realizado estudios controlados. La irrigación intestinal total con una solución de polietilenglicol electrolítico equilibrada (GoLYTELY, CoLyte) puede mejorar la desintoxicacion intestinal después de la ingestión de comprimidos de hierro, medicamentos con recubrimiento entérico, paquetes de drogas ilícitas y cuerpos extraños. La solución se administra por vía oral a 1-2 L/h (500 mL/h en niños) durante varias horas hasta que el efluente rectal esté limpio.

Antídotos específicos

Existe un concepto erróneo popular de que hay un antídoto para cada veneno. En realidad, los antídotos selectivos están disponibles sólo para unas pocas clases de toxinas. Los principales antídotos y sus características se enumeran en el cuadro 58-3.

Métodos para mejorar la eliminación de toxinas

Después de los procedimientos adecuados de diagnóstico y desintoxicación y la administración de antídotos, es importante considerar si las medidas para mejorar la eliminación, como la hemodiálisis o la alcalinización urinaria, pueden mejorar el resultado clínico. El cuadro 58-2 enumera las intoxicaciones para las cuales la diálisis puede ser beneficiosa.

A. Procedimientos de diálisis

1. *Diálisis peritoneal:* Aunque es una técnica relativamente simple y disponible, la diálisis peritoneal es ineficaz para eliminar la mayoría de los medicamentos.

2. *Hemodiálisis:* La hemodiálisis es más eficiente que la diálisis peritoneal y se ha estudiado bien. Ayuda a corregir el desequilibrio de líquidos y electrólitos y también puede mejorar la eliminación de metabolitos tóxicos (p. ej., el ácido fórmico en la intoxicación por metanol, los ácidos oxálico y glucólico en la intoxicación por etilenglicol). La eficacia de la diálisis peritoneal y la hemodiálisis es una función del peso molecular, la solubilidad en agua, la unión a proteínas, el aclaramiento endógeno y la distribución en el cuerpo de la toxina específica. La hemodiálisis es especialmente útil en casos de sobredosis en los que el fármaco precipitante se puede eliminar y los desequilibrios de líquidos y electrólitos están presentes y se pueden corregir (p. ej., la intoxicación con salicilatos).

B. Diuresis forzada y manipulación del pH urinario

La diuresis forzada, anteriormente popular, pero de valor no comprobado, puede causar sobrecarga de volumen y anomalías electrolíticas y no se recomienda. La eliminación renal de algunas toxinas se puede mejorar mediante la alteración del pH urinario. Por ejemplo, la alcalinización urinaria es útil en casos de sobredosis de salicilato. La acidificación puede aumentar la concentración urinaria de fármacos como la fenciclidina y las anfetaminas, pero no se recomienda porque puede empeorar las complicaciones renales por rabdomiólisis, que a menudo acompaña a la intoxicación.

SÍNDROMES TÓXICOS COMUNES

ACETAMINOFÉN

El acetaminofén es uno de los medicamentos comúnmente implicados en intentos de suicidio y envenenamientos accidentales, como el único agente y en combinación con otros fármacos. La ingestión aguda de más de 150-200 mg/kg (niños) o 7 g en total (adultos) se considera potencialmente tóxica. Se produce un metabolito altamente tóxico en el hígado (véase figura 4-5).

Inicialmente el paciente está asintomático o tiene malestar gastrointestinal leve (náuseas, vómitos). Después de 24-36 horas, aparece evidencia de lesión hepática, con niveles elevados de aminotransferasas e hipoprotrombinemia. Puede producirse insuficiencia hepática fulminante, lo que lleva a acidosis metabólica, hipoglucemia, encefalopatía y muerte. También puede ocurrir falla renal. Con la ingestión masiva aguda y los niveles séricos muy altos, la acidosis metabólica puede ocurrir en ausencia de insuficiencia hepática. En raras ocasiones, la ingestión de paracetamol puede causar 5-oxoprolinuria debido a la depleción de glutatión.

La severidad de la intoxicación se estima a partir de una medición de concentración de paracetamol en suero. Si el nivel es superior a 150 mg/L aproximadamente 4 horas después de la ingestión, el paciente corre el riesgo de sufrir una lesión hepática. (Los alcohólicos crónicos o los pacientes que toman medicamentos que mejoran la producción de P450 de metabolitos tóxicos pueden estar en riesgo con niveles más bajos.) El antídoto acetilcisteína actúa como un sustituto del glutatión, uniendo el metabolito tóxico a medida que se produce. Es más efectivo cuando se administra temprano y se debe comenzar dentro de las primeras 8 a 10 horas si es posible. El trasplante de hígado puede ser necesario para pacientes con insuficiencia hepática fulminante.

ANFETAMINAS Y OTROS ESTIMULANTES

Las drogas estimulantes comúnmente usadas en Estados Unidos incluyen la metanfetamina ("crank", "cristal"), la metilendioximetanfetamina [MDMA (*methylenedioxymethanphetamine*), "éxtasis"] y la cocaína ("crack"), así como productos farmacéuticos como la pseudoefedrina (Sudafed) y efedrina (como tal en las hierbas *Mahuang*) (véase capítulo 32). La cafeína a menudo se agrega a los suplementos dietéticos vendidos como "potenciadores metabólicos"

CUADRO 58-3 Ejemplos de antídotos específicos

Antídoto	Veneno(s)	Observaciones
Acetilcisteina (Acetadote, Mucomyst)	Acetaminofén	Los mejores resultados si se administran dentro de las 8-10 horas posteriores a la sobredosis. Siga las pruebas de función hepática y los niveles en sangre de paracetamol. Acetadote se administra por vía intravenosa. Mucomyst se administra por vía oral
Atropina	Intoxicación con anticolinesterasa: organofosfatos, carbamatos	Se administra una dosis inicial de 1-2 mg (para niños, 0.05 mg/kg) IV, y si no hay respuesta, la dosis se duplica cada 10-15 minutos, con disminución de la respiración sibilante y secreciones pulmonares como puntos finales terapéuticos
Atropina	Seta de rápido envenenamiento con síntomas predominantes de exceso muscarínico	Útil para controlar los síntomas muscarínicos. *Nota*: Sin valor en el hongo de envenenamiento de aparición tardía
Bicarbonato de sodio	Medicamentos cardiotóxicos membrana-depresor (tricíclicos) antidepresivos, quinidina, etc.)	El bolo IV de 1-2 mEq/kg generalmente revierte los efectos cardiotóxicos (QRS ancho, hipotensión). Dé con precaución en la insuficiencia cardiaca (evite la sobrecarga de sodio)
Calcio	Fluoruro; bloqueadores del canal de calcio	Se pueden necesitar dosis grandes en una sobredosis grave de bloqueadores de los canales de calcio. Empiece con 15 mg/kg IV.
Deferoxamina	Sales de hierro	Si la intoxicación es grave, administre 15 mg/kg/h IV. 100 mg de deferoxamina se une a 8.5 mg de hierro.
Anticuerpos de digoxina	Digoxina y glucósidos cardiacos relacionados	Un vial se une a 0.5 mg de digoxina; las indicaciones incluyen arritmias graves, hipercaliemia
Esmolol	Teofilina, cafeína, metaproterenol	Betabloqueador de acción corta. Infunda 25-50 mcg/kg/min IV
Etanol	Metanol, etilenglicol	Una dosis de carga se calcula para proporcionar un nivel en sangre de al menos 100 mg/dL (42 g/70 kg en adultos). El fomepizol (véase a continuación) es más fácil de usar
Flumazenil	Benzodiacepinas	La dosis para adultos es de 0.2 mg IV, repetida según sea necesario hasta un máximo de 3 mg. *No administrar a pacientes con convulsiones, dependencia a benzodiacepinas o sobredosis de tricíclicos*
Fomepizol	Metanol, etilenglicol	Más conveniente que el etanol. Dé 15 mg/kg; repita cada 12 horas
Glucagón	Betabloqueadores	Bolos de 5-10 mg IV pueden revertir la hipotensión y la bradicardia
Hidroxocobalamina	Cianuro	La dosis para adultos es de 5 g IV durante 15 minutos. Convierta el cianuro en cianocobalamina (vitamina B_{12})
Naloxona	Estupefacientes, otros opioides derivados	Un antagonista específico de los opioides; de 0.4-2 mg inicialmente por inyección IV, IM o SC. Se pueden necesitar dosis más grandes para revertir los efectos de una sobredosis con derivados de propoxifeno, codeína o fentanilo. La duración de la acción (2-3 horas) puede ser significativamente más corta que la del opioide que se antagoniza
Oxígeno	Monóxido de carbono	Administre la máscara al 100% del flujo no irritante; el uso de la cámara hiperbárica es controvertido, pero a menudo se recomienda para intoxicaciones severas
Fisostigmina	Sugerido para el delirio causado por agentes anticolinérgicos	La dosis para adultos es 0.5-1 mg IV lentamente. Los efectos son transitorios (30-60 minutos) y la dosis efectiva más baja puede repetirse cuando los síntomas reaparecen. Puede causar bradicardia, aumento de las secreciones bronquiales, convulsiones. Tenga atropina lista para revertir los efectos excesivos. *No la use para la sobredosis de antidepresivos tricíclicos*
Pralidoxima (2-PAM)	Organofosforado (OP) inhibidores de la colinesterasa	La dosis para adultos es de 1 g IV, que debe repetirse cada 3-4 horas según sea necesario o preferiblemente como una infusión constante de 250-400 mg/h. La dosis pediátrica es de aproximadamente 250 mg. Sin beneficio probado en la intoxicación por carbamatos; beneficio incierto en la intoxicación por OP establecida

o "quemadores de grasa". Análogos sintéticos más nuevos de anfetaminas (a menudo vendidos en la calle como "sales de baño") y agonistas sintéticos de los receptores de cannabinoides endógenos (vendidos como "productos químicos de investigación" o "Especia") se están convirtiendo en drogas de abuso popular.

En las dosis generalmente utilizadas por los consumidores de estimulantes, la euforia y la vigilia se acompañan de una sensación de poder y bienestar. En dosis más altas, puede presentarse inquietud, agitación y psicosis aguda, acompañadas de hipertensión y taquicardia. La hiperactividad muscular prolongada o las convulsiones pueden contribuir a la hipertermia y la rabdomiolisis. Se han registrado temperaturas corporales tan altas como 42°C (107.6°F). La hipertermia puede causar daño cerebral, hipotensión, coagulopatía e insuficiencia renal.

El tratamiento para la toxicidad del estimulante incluye medidas generales de apoyo como se describió anteriormente. No hay un antídoto específico. Las convulsiones y la hipertermia son las manifestaciones más peligrosas y deben ser tratadas de forma agresiva. Las convulsiones generalmente se tratan con benzodiacepinas intravenosas (p. ej., el lorazepam). La temperatura se reduce quitando la ropa, rociando con agua tibia y fomentando el enfriamiento por evaporación con ventilación. Para temperaturas corporales muy altas (p. ej., >40-41 °C [104-105.8 °F]), la parálisis neuromuscular (p. ej., con vecuronio) se usa para suprimir rápidamente la actividad muscular.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Una gran cantidad de medicamentos recetados y no recetados, así como una variedad de plantas y hongos, pueden inhibir los efectos de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. Algunos medicamentos utilizados para otros fines (p. ej., los antihistamínicos) también tienen efectos anticolinérgicos, además de otras acciones potencialmente tóxicas. Por ejemplo, los antihistamínicos como la difenhidramina pueden causar convulsiones; los antidepresivos tricíclicos, que tienen efectos anticolinérgicos, similares a la quinidina y los alfabloqueadores, pueden causar toxicidad cardiovascular grave.

El clásico síndrome anticolinérgico (técnicamente, "antimuscarínico") se recuerda como "rojo como una remolacha" (piel enrojecida), "caliente como una liebre" (hipertermia), "seco como un hueso" (mucosas de las membranas secas, sin sudoración), "ciego como un murciélago" (visión borrosa, cicloplejía) y "loco como un sombrerero" (confusión, delirio). Los pacientes generalmente tienen taquicardia sinusal y las pupilas generalmente están dilatadas (véase capítulo 8). Pueden presentarse delirios agitados o coma. Las contracciones musculares son comunes, pero las convulsiones son inusuales a menos que el paciente haya ingerido un antihistamínico o un antidepresivo tricíclico. La retención urinaria es común, especialmente en hombres mayores.

El tratamiento para el síndrome anticolinérgico es en gran medida de apoyo. Los pacientes agitados pueden requerir sedación con una benzodiacepina o un agente antipsicótico (p. ej., el haloperidol o la olanzapina). El antídoto específico para el síndrome anticolinérgico periférico y central es la fisostigmina, que tiene un efecto rápido y dramático y es especialmente útil para los pacientes que están muy agitados. La fisostigmina se administra en pequeñas dosis intravenosas (0.5-1 mg) con un control cuidadoso, ya que puede causar bradicardia y convulsiones si se administran con demasiada rapidez. La fisostigmina no debe administrarse a un paciente con sobredosis grave de antidepresivo tricíclico porque puede agravar la cardiotoxicidad, lo que trae como resultado bloqueo cardiaco o asistolia. El cateterismo puede ser necesario para evitar la distensión excesiva de la vejiga.

ANTIDEPRESIVOS

Los **antidepresivos tricíclicos** (p. ej., la amitriptilina, la desipramina, la doxepina, y muchos otros, véase capítulo 30) se encuentran entre los fármacos recetados más comunes que intervienen en la sobredosis de medicamentos potencialmente mortales. La ingestión de más de 1 g de un tricíclico (o aproximadamente 15-20 mg/kg) se considera potencialmente letal.

Los antidepresivos tricíclicos son antagonistas competitivos en los receptores colinérgicos muscarínicos, y los hallazgos anticolinérgicos (taquicardia, pupilas dilatadas, sequedad de boca) son comunes incluso en dosis moderadas. Algunos tricíclicos son también alfabloqueadores fuertes, que pueden conducir a la vasodilatación. La agitación media central y las convulsiones pueden estar seguidas por depresión e hipotensión. Lo más importante es el hecho de que los tricíclicos inhiben el canal de sodio cardiaco, lo que provoca una reducción de la conducción con un intervalo QRS amplio y una contractilidad cardiaca deprimida. Esta toxicidad cardiaca puede provocar arritmias graves (figura 58-1), incluido el bloqueo de conducción ventricular y la taquicardia ventricular.

El tratamiento por sobredosis con antidepresivos tricíclicos incluye el cuidado general de apoyo como se describió anteriormente. La intubación endotraqueal y la ventilación asistida pueden ser necesarias. Los líquidos intravenosos se administran para la hipotensión y, si es necesario, se agrega dopamina o norepinefrina. Muchos toxicólogos recomiendan norepinefrina como el fármaco inicial de elección para la hipotensión inducida por tricíclicos. El antídoto para la toxicidad cardiaca (manifestado por un complejo QRS ancho) es el bicarbonato de sodio: un bolo de 50-100 mEq (o 1-2 mEq/kg) proporciona un rápido aumento del sodio extracelular que ayuda a superar el bloqueo del canal de sodio. Aunque la fisostigmina revierte efectivamente los signos anticolinérgicos, puede agravar la depresión de la conducción cardiaca y causar convulsiones, y no se recomienda.

Los **inhibidores de la monoaminooxidasa** (p. ej., la tranilciprómina, la fenelzina) son antidepresivos más antiguos que ocasionalmente se usan para la depresión resistente. Pueden causar reacciones hipertensivas severas cuando se toman alimentos o fármacos que interactúan (véanse capítulos 9 y 30), y pueden interactuar con los inhibidores selectivos de la retención de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*).

Los **antidepresivos más recientes** (p. ej., la fluoxetina, la paroxetina, el citalopram, la venlafaxina) son en su mayoría SSRI y generalmente son más seguros que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa, aunque pueden causar convulsiones. El **bupropión** (no considerado como un SSRI) ha causado convulsiones incluso en dosis terapéuticas. Algunos antidepresivos se han asociado a la prolongación del QT y la arritmia torsades de pointes. Los SSRI pueden interactuar entre sí o especialmente con inhibidores de la monoaminooxidasa para causar el **síndrome de serotonina**, que se caracteriza por agitación, hiperactividad muscular e hipertermia (véase capítulo 16).

ANTIPSICÓTICOS

Los fármacos antipsicóticos incluyen a las fenotiazinas y butirofenonas más antiguas, así como los medicamentos más recientes llamados "atípicos". Todos estos pueden causar depresión, convulsiones e hipotensión en el CNS. Algunos pueden causar la prolongación del intervalo QT. Los potentes D_2 bloqueantes de la dopamina también se asocian a trastornos del movimiento parkinsoniano (reacciones distónicas) y en casos raros con el síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por rigidez "de tubería de plomo", hipertermia e inestabilidad autonómica (véanse capítulos 16 y 29).

ASPIRINA (SALICILATO)

El envenenamiento con salicilato (véase capítulo 36) es una causa mucho menos común de muerte por envenenamiento infantil des-

de la introducción de recipientes resistentes a los niños y el uso reducido de aspirina infantil. Todavía representa numerosas intoxicaciones suicidas y accidentales. La ingestión aguda de más de 200 mg/kg es probable que produzca intoxicación. El envenenamiento también puede ser resultado de sobremedicación crónica; esto ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada que usan salicilatos para el dolor crónico y que se confunden con su dosificación. El envenenamiento provoca el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la alteración del metabolismo celular normal.

El primer signo de toxicidad por salicilato es a menudo la hiperventilación y la alcalosis respiratoria debido a la estimulación medular. Sigue la acidosis metabólica, y un aumento de brecha de aniones resulta de la acumulación de lactato así como de la excreción de bicarbonato por el riñón para compensar la alcalosis respiratoria. Las pruebas de gases arteriales a menudo revelan una alcalosis respiratoria mixta y acidosis metabólica. La temperatura corporal puede ser elevada debido al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Puede ocurrir hipertermia severa en casos graves. Los vómitos, la hiperpnea y la hipertermia contribuyen a la pérdida de líquidos y la deshidratación. Con intoxicación muy severa, puede ocurrir acidosis metabólica profunda, convulsiones, coma, edema pulmonar y colapso cardiovascular. La absorción de salicilato y los signos de toxicidad pueden retrasarse después de sobredosis muy grandes o la ingestión de comprimidos con recubrimiento entérico.

La atención general de apoyo es esencial. Después de las ingestas masivas de aspirina (p. ej., más de 100 tabletas), se recomienda la desintoxicación intestinal agresiva, incluido el lavado gástrico, las dosis repetidas de carbón activado y la consideración de la irrigación intestinal total. Los líquidos intravenosos se usan para reemplazar las pérdidas de líquidos causadas por taquipnea, vómitos y fiebre. Para las intoxicaciones moderadas, se administra bicarbonato de sodio por vía intravenosa para alcalinizar la orina y promover la excreción de salicilato al retenerlo en su forma ionizada y polar. En casos de intoxicación grave (p. ej., pacientes con acidosis severa, coma y niveles séricos de salicilato >90-100 mg/dL), se realiza una hemodiálisis de emergencia para eliminar el salicilato más rápidamente y restaurar el equilibrio ácido-base y el estado de los fluidos.

BETABLOQUEADORES

En una sobredosis, los betabloqueadores inhiben los adrenoceptores β_1 y β_2; la selectividad, si la hay, se pierde con una dosificación alta. El betabloqueador más tóxico es el propranolol. Tan sólo dos o tres veces la dosis terapéutica puede causar toxicidad grave. Esto puede deberse a que el propranolol en dosis altas puede causar efectos bloqueadores del canal de sodio similares a los observados con los antidepresivos tricíclicos, y es lipofílico, lo que le permite ingresar al CNS (véase capítulo 10).

La bradicardia y la hipotensión son las manifestaciones más comunes de toxicidad. Los agentes con actividad agonista parcial (p. ej., el pindolol) pueden causar taquicardia e hipertensión. Las convulsiones y el bloqueo de la conducción cardiaca (complejo QRS ancho) pueden observarse con la sobredosis de propanolol.

Se debe proporcionar atención de apoyo general como se describió anteriormente. Las medidas habituales utilizadas para elevar la presión arterial y la frecuencia cardiaca, como los líquidos intravenosos, los fármacos betaagonistas y la atropina, generalmente son ineficaces. El glucagón es un antídoto útil que, al igual que los betaagonistas, actúa sobre las células cardiacas para elevar el AMP_c intracelular, pero lo hace de forma independiente de los betaadrenoceptores. La frecuencia cardiaca y la presión arterial pueden mejorar cuando se administra en dosis altas (5-20 mg por vía intravenosa).

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Los antagonistas del calcio pueden causar toxicidad grave o la muerte con sobredosis relativamente pequeñas. Estos bloqueadores de los canales presionan la automaticidad del nodo sinusal y la conducción lenta del nodo AV (véase capítulo 12). También reducen el gasto cardiaco y la presión arterial. Se observa hipotensión grave principalmente con la nifedipina y las dihidropiridinas relacionadas, pero en una sobredosis severa pueden ocurrir todos los efectos cardiovasculares enumerados con cualquiera de los bloqueadores de los canales de calcio.

El tratamiento requiere atención general de apoyo. Dado que la mayoría de los antagonistas del calcio ingeridos están en forma de liberación sostenida, es posible expulsarlos antes de que se absorban por completo; inicie la irrigación intestinal completa y el carbón activado oral lo antes posible, antes de que intervenga el íleo inducido por el antagonista del calcio. El calcio, administrado por vía intravenosa en dosis de 2-10 g, es un antídoto útil para la contractilidad cardiaca deprimida pero menos efectivo para el bloqueo ganglionar o el colapso vascular periférico. Otros tratamientos informados como útiles para controlar la hipotensión asociada a la intoxicación por bloqueadores de los canales de calcio incluyen la insulina en dosis elevadas (0.5-1 unidad/kg/h) más la administración de suplementos de glucosa para mantener la euglucemia; el glucagón; la membrana venoarterial extracorpórea de oxigenación (ECMO-VA, *veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation*); y el azul de metileno. Algunos informes de casos han sugerido el beneficio de la administración de emulsión lipídica (normalmente utilizada como un suplemento de la dieta intravenosa) en la sobredosis grave por verapamilo.

MONÓXIDO DE CARBONO Y OTROS GASES TÓXICOS

El monóxido de carbono (CO, *carbonmonoxide*) es un gas incoloro e inodoro que es ubicuo porque se crea siempre que se queman materiales que contienen carbono. La intoxicación por monóxido de carbono es la principal causa de muerte por envenenamiento en Estados Unidos. La mayoría de los casos ocurren en víctimas de incendios, pero las exposiciones accidentales y suicidas también son comunes. El diagnóstico y el tratamiento del envenenamiento por monóxido de carbono se describen en el capítulo 56. Muchos otros gases tóxicos se producen en incendios o se liberan en accidentes industriales (cuadro 58-4).

INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Los inhibidores de la colinesterasa, organofosforados y carbamatos (véase capítulo 7), son ampliamente utilizados para matar insectos y otras plagas. La mayoría de los casos de envenenamiento grave por organofosforados o carbamatos se deben a la ingestión intencional por parte de una persona suicida, pero el envenenamiento también se ha producido en el trabajo (aplicación o envasado de plaguicidas) o, raramente, como resultado de contaminación alimentaria o ataque terrorista (p. ej., la liberación del producto químico neurotóxico de guerra sarín en el sistema del metro de Tokio en 1995).

CUADRO 58-4 Características de la intoxicación con algunos gases

Gas	Mecanismo de toxicidad	Características clínicas y tratamiento
Gases irritantes (p. ej., el cloro, el amoniaco, el dióxido de azufre, el óxido de nitrógeno)	Efecto corrosivo en la parte superior y vías respiratorias inferiores	Tos, estridor, sibilancias, neumonía *Tratamiento:* oxígeno humidificado, broncodilatadores
Monóxido de carbono	Se une a la hemoglobina, reduciendo la entrega de oxígeno a los tejidos	Dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, convulsiones, coma *Tratamiento:* 100% de oxígeno; considere el oxígeno hiperbárico
Cianuro	Se une al citocromo, bloquea el uso del oxígeno celular	Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, síncope, convulsiones, coma *Tratamiento*: el kit de antídoto convencional consiste en nitritos para inducir metahemoglobinemia (que se une al cianuro) y tiosulfato (que acelera la conversión de cianuro) a tiocianato menos tóxico); un kit de antídoto más reciente (Cyanokit) consiste en concentrado de hidroxocobalamina, que convierte directamente el cianuro en cianocobalamina
Sulfuro de hidrógeno	Similar al cianuro	Similar al cianuro. Olor a huevos podridos *Tratamiento:* sin antídoto específico; algunas autoridades recomiendan la porción de nitrito del kit del antídoto de cianuro convencional
Agentes oxidantes (p. ej., el óxido de nitrógeno)	Puede causar metamoglobinemia	Disnea, cianosis (debido al color marrón de la metahemoglobina), síncope, convulsiones, coma *Tratamiento:* azul de metileno (que acelera la conversión a la hemoglobina normal)

La estimulación de los receptores muscarínicos causa calambres abdominales, diarrea, salivación excesiva, sudoración, frecuencia urinaria y aumento de las secreciones bronquiales (véanse capítulos 6 y 7). La estimulación de los receptores nicotínicos causa la activación ganglionar generalizada, que puede conducir a hipertensión y taquicardia o bradicardia. Las contracciones musculares y las fasciculaciones pueden progresar a debilidad y parálisis de los músculos respiratorios. Los efectos en el CNS incluyen agitación, confusión y convulsiones. El DUMBELS mnemónico [diarrea, micción, miosis y debilidad muscular, broncoespasmo, excitación, lagrimeo y convulsiones, sudoración y salivación (DUMBELS, *diarrea, urination, miosis and muscle weakness, bronchospasm, excitation, lacrimation and seizures, sweating and salivation*)] ayuda a recordar los síntomas comunes. Las pruebas de sangre pueden usarse para documentar la actividad deprimida de las enzimas de los glóbulos rojos (acetilcolinesterasa) y del plasma (butirilcolinesterasa), que proporcionan una estimación indirecta de la actividad de la colinesterasa sináptica.

Se debe brindar atención de apoyo general como se describe anteriormente. Se deben tomar precauciones para garantizar que los rescatadores y los proveedores de atención médica no se envenenen con la exposición a la ropa o la piel contaminada. Esto es especialmente crítico para las sustancias más potentes, como el paratión o los gases neurotóxicos. El tratamiento antidotal consiste en atropina y pralidoxima (véase cuadro 58-3). La atropina es un inhibidor competitivo efectivo en los sitios muscarínicos, pero no tiene efecto en los sitios nicotínicos. La pralidoxima administrada con la suficiente anticipación puede ser capaz de restablecer la actividad de la colinesterasa y es activa tanto en sitios muscarínicos como nicotínicos; sin embargo, los estudios son contradictorios con respecto a su efecto en el resultado clínico.

CIANURO

Las sales de cianuro (CN^-, *cyanide*) y el cianuro de hidrógeno (HCN, *hydrogen cyanide*) son productos químicos altamente tóxicos utilizados en la síntesis química, como rodenticidas (p. ej., "Gopher Getter"), anteriormente como método de ejecución y como agentes de suicidio u homicidio. El cianuro de hidrógeno se forma a partir de la quema de plásticos, lana y muchos otros productos sintéticos y naturales. El cianuro también se libera después de la ingestión de varias plantas (p. ej., la mandioca) y semillas (p. ej., la manzana, el durazno y el albaricoque).

El cianuro se une fácilmente a la citocromo oxidasa, lo que inhibe la utilización de oxígeno dentro de la célula y conduce a hipoxia celular y acidosis láctica. Los síntomas de intoxicación con cianuro incluyen dificultad para respirar, agitación y taquicardia seguidas de convulsiones, coma, hipotensión y muerte. La acidosis metabólica severa es característica. El contenido de oxígeno venoso puede estar elevado porque las células no absorben el oxígeno.

El tratamiento de la intoxicación con cianuro incluye la administración rápida de carbón activado (aunque el carbón se une pobremente al cianuro, puede reducir la absorción) y el cuidado general de apoyo. El kit de antídoto convencional disponible en Estados Unidos incluye dos formas de nitrito (nitrito de amilo y nitrito de sodio) y tiosulfato de sodio. Los nitritos inducen metahemoglobinemia, que se une a CN^-, creando la cianometahemoglobina menos tóxica; el tiosulfato es un cofactor en la conversión enzimática de CN^- al tiocianato mucho menos tóxico (SCN^-, *thiocyanate*).

En 2006 la FDA aprobó un nuevo antídoto de cianuro, una forma concentrada de hidroxocobalamina, que ahora está disponible como Cyanokit (Farmacéutica EMD, Durham, Carolina del Norte). La hidroxocobalamina (una forma de vitamina B_{12}) se combina rá-

pidamente con CN^- para formar cianocobalamina no tóxica (otra forma de vitamina B_{12}).

DIGOXINA

La digitalis y otros glucósidos cardiacos y cardenólidos se encuentran en muchas plantas (véase capítulo 13) y en la piel de algunos sapos. La toxicidad puede ocurrir como resultado de una sobredosis aguda o por la acumulación de digoxina en un paciente con insuficiencia renal o por tomar un medicamento que interfiere con la eliminación de digoxina. Los pacientes que reciben tratamiento con digoxina a largo plazo a menudo también toman diuréticos, lo que puede llevar a la depleción de electrólitos (especialmente potasio).

El vómito es común en pacientes con sobredosis de digitalis. La hipercaliemia puede estar causada por una sobredosis aguda con digitalis o intoxicación grave, mientras que la hipopotasemia puede estar presente en los pacientes como resultado del tratamiento diurético a largo plazo. (La digitalis no causa hipocaliemia.) Pueden producirse diversos trastornos del ritmo cardiaco, como bradicardia sinusal, bloqueo AV, taquicardia auricular con bloqueo, ritmo de unión acelerado, latidos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular bidireccional y otras arritmias ventriculares.

Se debe brindar atención de apoyo general. La atropina a menudo es efectiva para la bradicardia o el bloqueo AV. El uso de anticuerpos con digoxina (véase capítulo 13) ha revolucionado el tratamiento de la toxicidad por digoxina; deben administrarse por vía intravenosa en la dosis indicada en el prospecto. Los síntomas generalmente mejoran dentro de los 30-60 minutos después de la administración del anticuerpo. Los anticuerpos con digoxina también se pueden probar en casos de intoxicación por otros glucósidos cardiacos (p. ej., la digitoxina, la adelfa), aunque pueden ser necesarias dosis mayores debido a la reactividad cruzada incompleta.

ETANOL Y MEDICAMENTOS SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

La sobredosis con etanol y sedantes-hipnóticos (p. ej., las benzodiacepinas, los barbitúricos, el γ-hidroxibutirato [GHB, *γ-hydroxybutyrate*], el carisoprodol [Soma]; véanse capítulos 22 y 23) ocurre con frecuencia debido a su disponibilidad y uso comunes.

Los pacientes con etanol u otra sobredosis hipnótico-sedante pueden estar eufóricos y ruidosos ("borrachos") o en estado de estupor o coma ("inconscientes"). Los pacientes comatosos a menudo tienen un impulso respiratorio deprimido. La depresión de los reflejos protectores de las vías respiratorias puede dar como resultado la aspiración pulmonar del contenido gástrico, lo que puede causar neumonía. La hipotermia puede estar presente debido a la exposición ambiental y a temblores deprimidos. Los niveles de etanol en la sangre superiores a 300 mg/dL generalmente causan un coma profundo, pero los usuarios habituales a menudo son tolerantes a los efectos del etanol y pueden ser ambulatorios a pesar de los niveles aún más altos.

Los pacientes con sobredosis de GHB suelen estar profundamente comatosos durante 3-4 horas y luego se despiertan por completo en cuestión de minutos.

Se debe brindar atención de apoyo general. Con una cuidadosa atención para proteger las vías respiratorias (incluida la intubación endotraqueal) y ayudar a la ventilación, la mayoría de los pacientes se recuperan a medida que los efectos del fármaco desaparecen. La hipotensión generalmente responde a los líquidos por vía intravenosa, el calentamiento corporal si está frío y, si es necesario, la dopamina. Los pacientes con sobredosis de benzodiacepinas aisladas pueden despertar después de la administración intravenosa de flumazenil, un antagonista de la benzodiacepina. Sin embargo, este medicamento no se usa ampliamente como terapia empírica para la sobredosis de drogas porque puede precipitar las convulsiones en pacientes que son adictos a las benzodiacepinas o que han ingerido un fármaco convulsivo (p. ej., un antidepresivo tricíclico). No hay antídotos para el etanol, los barbitúricos o la mayoría de los sedantes hipnóticos.

ETILENGLICOL Y METANOL

El etilenglicol y el metanol son alcoholes que son toxinas importantes debido a su metabolismo a ácidos orgánicos altamente tóxicos (véase capítulo 23). Son capaces de causar depresión del CNS y un estado de ebriedad similar a la sobredosis de etanol. Además, sus productos del metabolismo ácido fórmico (del metanol) o hipúrico, oxálico y glucólico (del etilenglicol) causan una acidosis metabólica severa y pueden llevar al coma y ceguera (en el caso del ácido fórmico) o falla renal (de ácido oxálico y ácido glucólico). Inicialmente el paciente parece borracho, pero después de un retraso de hasta varias horas, aparece una acidosis metabólica aniónica severa, acompañada de hiperventilación y alteración del estado mental. Los pacientes con intoxicación por metanol pueden tener alteraciones visuales que van desde visión borrosa hasta ceguera.

El metabolismo del etilenglicol y el metanol a sus productos tóxicos se puede bloquear inhibiendo la enzima alcohol deshidrogenasa con un fármaco competitivo, como fomepizol (4-metilpirazol). El etanol también es un antídoto eficaz, pero puede ser difícil lograr un nivel sanguíneo seguro y efectivo.

HIERRO Y OTROS METALES

El hierro es ampliamente utilizado en preparaciones de vitaminas de venta libre y es una de las principales causas de muerte por envenenamiento infantil. Tan sólo de 10 a 12 multivitaminas prenatales con hierro pueden causar una enfermedad grave en un niño pequeño. El envenenamiento con otros metales (plomo, mercurio, arsénico) también es importante, especialmente en la industria. Véanse los capítulos 33, 56 y 57 para discusiones detalladas sobre envenenamiento por hierro y otros metales.

OPIOIDES

Los opioides (opio, morfina, heroína, meperidina, metadona, etc.) son drogas de abuso común (véanse capítulos 31 y 32), y la sobredosis es un resultado común del uso de preparaciones poco estandarizadas que se venden en la calle. Véase el capítulo 31 para una discusión detallada sobre la sobredosis de opioides y su tratamiento.

EL VENENO DE LA SERPIENTE DE CASCABEL

En Estados Unidos las serpientes de cascabel son los reptiles venenosos más comunes. Las mordeduras rara vez son fatales, y 20% no involucran envenenamiento. Sin embargo, alrededor de 60% de las mordeduras causan una morbilidad significativa debido a las enzimas digestivas destructivas que se encuentran en el veneno. La evidencia del envenenamiento de la serpiente de cascabel incluye dolor severo, hinchazón, hematomas, formación de ampollas hemorrági-

cas y marcas obvias de colmillos. Los efectos sistémicos incluyen náuseas, vómitos, fasciculaciones musculares, hormigueo y sabor metálico en la boca, choque y coagulopatía sistémica con tiempo de coagulación prolongado y recuento de plaquetas reducido.

Los estudios han demostrado que los remedios de campo de emergencia como la incisión y la succión, los torniquetes y las compresas de hielo son mucho más perjudiciales que útiles. Evitar el movimiento innecesario, por otro lado, ayuda a limitar la propagación del veneno. La terapia definitiva se basa en antídoto intravenoso (también conocido como antídoto), y esto debe iniciarse lo antes posible.

TEOFILINA

Aunque ha sido reemplazada en gran medida por betaagonistas inhalados, la teofilina continúa siendo utilizada para el tratamiento del broncoespasmo por algunos pacientes con asma y bronquitis (véase capítulo 20). Una dosis de 20-30 tabletas puede causar intoxicación grave o mortal. El envenenamiento por teofilina crónica o subaguda también puede ocurrir como resultado de una sobremedicación accidental o el uso de un medicamento que interfiere con el metabolismo de la teofilina (p. ej., la cimetidina, la ciprofloxacina, la eritromicina, véase capítulo 4). La cafeína produce efectos tóxicos similares y está disponible en varios suplementos "energéticos".

Además de la taquicardia sinusal y el temblor, el vómito es común después de una sobredosis. Puede haber hipotensión, taquicardia, hipocaliemia e hiperglucemia, probablemente debido a la activación β_2-adrenérgica.

La causa de esta activación no se entiende completamente, pero los efectos pueden mejorarse mediante betabloqueadores (véase a continuación).

Las arritmias cardiacas incluyen taquicardias auriculares, contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular. En casos de intoxicación grave (p. ej., una sobredosis aguda con niveles séricos >100 mg/L), a menudo se producen convulsiones y suelen ser resistentes a los anticonvulsivos comunes. La toxicidad puede retrasarse en el inicio durante muchas horas después de la ingestión de formulaciones de comprimidos de liberación sostenida.

Se debe brindar atención de apoyo general. La desintoxicación intestinal agresiva debe realizarse con dosis repetidas de carbón activado e irrigación intestinal completa. El propanolol u otros betabloqueadores (p. ej., el esmolol) son antídotos útiles para la hipotensión mediada por β y la taquicardia. El fenobarbital es preferible a la fenitoína para las convulsiones; la mayoría de los anticonvulsivos son ineficaces. La hemodiálisis está indicada para concentraciones séricas >100 mg/L y para convulsiones intratables en pacientes con niveles más bajos.

REFERENCIAS

Dart RD (ed.). *Medical Toxicology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Goldfrank LR, *et al* (eds.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. McGraw-Hill; 2015.

Olson KR, *et al* (eds.). *Poisoning & Drug Overdose*. 6th ed. McGraw-Hill; 2011. POISINDEX. (Revised Quarterly.) Thomson/Micromedex.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La sobredosis de bupropión puede causar convulsiones que a menudo son recurrentes o prolongadas. Las convulsiones inducidas por fármacos se tratan con una benzodiacepina intravenosa, como el lorazepam o el diazepam. Si esto no es efectivo, se puede usar fenobarbital u otro depresor del sistema nervioso central más potente. Para evitar que los fármacos y venenos ingeridos sean absorbidos sistémicamente, a menudo se administra una suspensión de carbón activado por vía oral o por sonda nasogástrica.

CAPÍTULO 59

Aspectos especiales de la farmacología perinatal y pediátrica

Gideon Koren, MD, FRCPC, FACMT

Los efectos de los medicamentos en el feto y el recién nacido se basan en los principios generales establecidos en los capítulos 1-4 de este libro. Sin embargo, los contextos fisiológicos en los que operan estas leyes farmacológicas son diferentes en las embarazadas y en los recién nacidos que maduran rápidamente. Hoy comienzan a entenderse los factores farmacocinéticos especiales que operan en estos pacientes, mientras que todavía resulta incompleta la información que se tiene con respecto a las diferencias farmacodinámicas (p. ej., las características del receptor y las respuestas).

TERAPIA DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

Farmacocinética

La mayoría de los fármacos que toman las embarazadas pueden atravesar la placenta y exponer al embrión y al feto en desarrollo, a sus efectos farmacológicos y teratógenos. Los factores críticos que afectan el transporte placentario de fármacos y los efectos de los medicamentos en el feto incluyen los siguientes: 1) las propiedades fisicoquímicas del fármaco; 2) la velocidad a la que el fármaco cruza la placenta y la cantidad de fármaco que llega al feto; 3) la duración de la exposición al fármaco; 4) las características de distribución en diferentes tejidos fetales; 5) la etapa de desarrollo placentario y fetal en el momento de la exposición al fármaco y 6) los efectos de los fármacos usados en combinación.

A. Solubilidad de los lípidos

Como sucede también con otras membranas biológicas, el paso del fármaco a través de la placenta depende de la solubilidad de los lípidos y del grado de ionización del fármaco. Los fármacos lipofílicos tienden a difundirse fácilmente a través de la placenta y entrar en la circulación fetal. Por ejemplo, el tiopental, un fármaco muy usado en las cesáreas, cruza la placenta casi de inmediato y puede producir sedación o apnea en el recién nacido. Los medicamentos altamente ionizados como la succinilcolina y la tubocurarina, también utilizadas en las cesáreas, atraviesan la placenta de forma lenta y alcanzan concentraciones muy bajas en el feto. La impermeabilidad de la placenta a los compuestos polares es más relativa que absoluta. Si se alcanzan gradientes de concentración materno-fetal lo suficientemente altos, los compuestos polares atraviesan la placenta en cantidades mensurables. El salicilato, que está casi ionizado a pH fisiológico, cruza la placenta de manera rápida. Esto ocurre porque la pequeña cantidad de salicilato que no está ionizado es muy soluble en los lípidos.

B. Tamaño molecular y pH

El peso molecular del medicamento también influye en la velocidad de transporte y la cantidad de fármaco que atraviesa la placenta. Los fármacos con pesos moleculares de 250-500 pueden atravesar fácilmente la placenta, dependiendo de su solubilidad lipídica y grado de ionización; aquellos con pesos moleculares de 500-1 000

atraviesan la placenta con más dificultad; y aquellos con pesos moleculares >1 000 lo hacen muy mal. Una aplicación clínica importante de esta propiedad es la elección de la heparina como anticoagulante en embarazadas. Debido a que es una molécula muy grande (y polar), la heparina no puede atravesar la placenta. A diferencia de la warfarina, que es teratogénica y debe evitarse durante el primer trimestre, e incluso más allá (a medida que el cerebro continúa desarrollándose), la heparina puede administrarse con seguridad a las embarazadas que necesitan anticoagulación. Sin embargo, la placenta contiene transportadores de fármacos que pueden transportar moléculas más grandes al feto. Por ejemplo, una variedad de anticuerpos maternos atraviesa la placenta y pueden causar morbilidad fetal, como en la incompatibilidad Rh. Al iniciarse el segundo trimestre del embarazo, la placenta desarrolla transportadores que permiten que las inmunoglobulinas pasen de la madre al feto a pesar de su gran tamaño molecular. Esto tiene importantes implicaciones clínicas, ya que se ha demostrado que un número cada vez mayor de fármacos biológicos (p. ej., la terapia con factor de necrosis antitumoral) atraviesa la placenta. Además de la detección de fármacos biológicos en la sangre del cordón umbilical, se han notificado casos de neutropenia neonatal grave y diseminación fetal del bacilo de Calmette-Guérin (BCG, *bacillus Calmette-Guérin*). Con un número creciente de bebés expuestos a inmunoglobulinas biológicas en el útero, existe la necesidad de abordar los desafíos en la vacunación de estos bebés.

Como la sangre materna tiene un pH de 7.4, mientras que la sangre fetal es de 7.3, los medicamentos básicos con un pK_a superior a 7.4 estarán más ionizados en el compartimiento fetal, lo que provocará el atrapamiento de iones y, por tanto, niveles fetales más elevados (véase capítulo 1 "Ionización de ácidos débiles y bases débiles").

C. Transportadores placentarios

Durante la última década, muchos transportadores de fármacos se han identificado en la placenta, con un reconocimiento cada vez mayor de sus efectos sobre el transporte de fármacos al feto. Por ejemplo, el transportador de glucoproteína P codificado por el gen *MDR1* devuelve a la circulación materna una variedad de fármacos, incluidos fármacos contra el cáncer (p. ej., vinblastina, doxorrubicina) y otros agentes. De forma similar, los inhibidores de la proteasa viral, que son sustratos de la glucoproteína P, alcanzan sólo bajas concentraciones fetales, un efecto que puede aumentar el riesgo de infección vertical por HIV de la madre al feto. El medicamento hipoglucémico gliburida tiene niveles plasmáticos más bajos en el feto en comparación con la madre. Trabajos recientes han documentado que este agente es expulsado de la circulación fetal por el transportador BCRP así como por el transportador MRP3 localizado en la membrana placentaria del borde en cepillo. Además, los altos niveles de unión de proteínas maternas a la gliburida (>98.8%) también contribuye a niveles fetales más bajos en comparación con las concentraciones maternas.

D. Unión a proteínas

El grado en que un fármaco se une a las proteínas plasmáticas (particularmente la albúmina) también puede afectar la velocidad de transporte y la cantidad transferida. Sin embargo, si un compuesto es muy soluble en lípidos (p. ej., algunos gases anestésicos), no se verá afectado en gran medida por la unión a proteínas. La transferencia de estos fármacos más solubles en lípidos y sus tasas globales de equilibrio dependen más (y son proporcionales) del flujo sanguíneo de la placenta. Esto se debe a que los fármacos muy solubles en lípidos se difunden a través de las membranas placentarias tan rápido que sus tasas globales de equilibrio no dependen de que las concentraciones del fármaco libre sean iguales en ambos lados. Si un fármaco es poco soluble en lípidos y está ionizado, su transporte es lento y quizás se verá obstaculizado por su unión a las proteínas plasmáticas de la madre. La unión a proteínas diferenciales también es importante, ya que algunos fármacos exhiben una mayor unión a proteínas en el plasma materno que en el plasma fetal debido a una menor afinidad de unión de las proteínas fetales. Esto se ha demostrado para sulfonamidas, barbitúricos, fenitoína y agentes anestésicos locales.

E. Metabolismos farmacológicos placentario y fetal

Dos mecanismos ayudan a proteger al feto de los fármacos en la circulación materna: 1) La placenta desempeña un papel como una barrera semipermeable y como un sitio de metabolismo de algunos fármacos que lo atraviesan. Se ha demostrado que varios tipos diferentes de reacciones de oxidación aromática (p. ej., la hidroxilación, la *N*-desalquilación, la desmetilación) se producen en el tejido de la placenta. El pentobarbital se oxida de esta manera. Por el contrario, es posible que la capacidad metabólica de la placenta pueda conducir a la creación de metabolitos tóxicos, y la placenta puede aumentar la toxicidad (p. ej., el etanol, los benzpirenos). 2) Debido a la capacidad de la placenta para convertir la prednisolona en prednisona inactiva, la prednisolona puede usarse en pacientes embarazadas que requieren tratamiento con corticosteroides sin el riesgo de exposición fetal a un corticosteroide activo. Los medicamentos que han atravesado la placenta ingresan a la circulación fetal a través de la vena umbilical. Alrededor de 40-60% del flujo sanguíneo venoso umbilical ingresa al hígado fetal; el resto pasa por alto el hígado y entra en la circulación fetal general. Un fármaco que ingresa al hígado puede ser metabolizado de forma parcial antes de que ingrese en la circulación fetal. Además, una gran proporción del fármaco presente en la arteria umbilical (que regresa a la placenta) puede derivarse a través de la placenta de regreso a la vena umbilical y al hígado otra vez. Cabe señalar que los metabolitos de algunos fármacos pueden ser más activos que el compuesto original y pueden afectar al feto.

Farmacodinámica

A. Acciones farmacológicas maternas

Los efectos de los fármacos sobre los tejidos reproductivos (mama, útero, etc.) de la mujer embarazada a veces son alterados por el entorno endocrino apropiado para la etapa del embarazo. Los efectos farmacológicos en otros tejidos maternos (corazón, pulmones, riñones, sistema nervioso central, etc.) no cambian de modo significativo durante el embarazo, aunque el contexto fisiológico (gasto cardiaco, flujo sanguíneo renal, etc.) puede verse alterado, requiriendo el uso de fármacos que no son necesarios por la mujer cuando no está embarazada. Por ejemplo, los glucósidos cardiacos y los diuréticos pueden ser necesarios para la insuficiencia cardiaca precipitada por el aumento de la carga de trabajo cardiaca del embarazo, o puede requerirse insulina para controlar la glucosa en sangre en la diabetes gestacional.

B. Acciones farmacológicas terapéuticas en el feto

La terapia fetal es un área emergente en farmacología perinatal. Esto implica la administración de fármacos, principalmente a la mujer embarazada, con el feto como el blanco del fármaco. En la actualidad, los corticosteroides se usan para estimular la maduración pulmonar del feto cuando se espera un nacimiento prematuro. El

fenobarbital, cuando se administra a mujeres embarazadas a corto plazo, puede inducir enzimas hepáticas fetales responsables de la glucuronidación de la bilirrubina, y la incidencia de ictericia es menor en los recién nacidos cuando a las madres se les administra fenobarbital que cuando no se usa este medicamento. Antes de que la fototerapia se convirtiera en el modo preferido de terapia para la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal, se usó fenobarbital para esta indicación. La administración de fenobarbital a la madre se sugirió hace poco como un medio para disminuir el riesgo de hemorragia intracraneal en los recién nacidos prematuros. Sin embargo, los grandes estudios aleatorizados no pudieron confirmar este efecto. También se han administrado fármacos antiarrítmicos a las madres para el tratamiento de las arritmias cardiacas fetales. Aunque su eficacia aún no ha sido establecida por estudios controlados, se ha demostrado que la digoxina, la flecainida, la procainamida, el verapamilo y otros agentes antiarrítmicos son eficaces en series de casos. De manera similar, se ha demostrado que el uso materno de zidovudina y otros medicamentos contra el HIV disminuyen de forma sustancial la transmisión del virus de la madre al feto, y el uso de combinaciones de tres agentes antirretrovirales puede eliminar la infección fetal casi por completo (véase capítulo 49).

C. Acciones tóxicas de fármacos predecibles en el feto

El uso crónico de opioides por la madre a menudo produce dependencia en el feto y el recién nacido. Esta dependencia puede manifestarse después del parto como un síndrome de abstinencia neonatal. Una toxicidad del fármaco fetal menos conocida es causada por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina durante el final del embarazo. Estos medicamentos pueden provocar un daño renal importante e irreversible en el feto y, por tanto, están contraindicados en mujeres embarazadas. Los efectos adversos también pueden retrasarse, como en el caso de los fetos femeninos expuestos al dietilestilbestrol, que pueden tener un mayor riesgo de adenocarcinoma de vagina después de la pubertad.

D. Acciones de fármacos teratógenos

Una sola exposición intrauterina a un fármaco puede afectar las estructuras fetales que experimentan un desarrollo rápido en el momento de la exposición. La talidomida es un ejemplo de un fármaco que puede afectar mucho el desarrollo de las extremidades después de una exposición breve. Esta exposición, sin embargo, debe ser en un momento crítico en el desarrollo de las extremidades. La focomelia inducida por la talidomida ocurre durante la cuarta a la séptima semana de gestación porque es durante este tiempo que se desarrollan los brazos y las piernas (figura 59-1).

1. *Mecanismos teratógenos:* Los mecanismos por los cuales diferentes fármacos producen efectos teratógenos son poco conocidos y quizás multifactoriales. Por ejemplo, los fármacos pueden tener un efecto directo en los tejidos maternos con efectos secundarios o indirectos en los tejidos fetales. Los fármacos pueden interferir con el paso del oxígeno o nutrientes a través de la placenta y, por tanto, tienen efectos sobre los tejidos del feto que se metabolizan más rápido. Los fármacos pueden tener importantes acciones directas sobre los procesos de diferenciación en

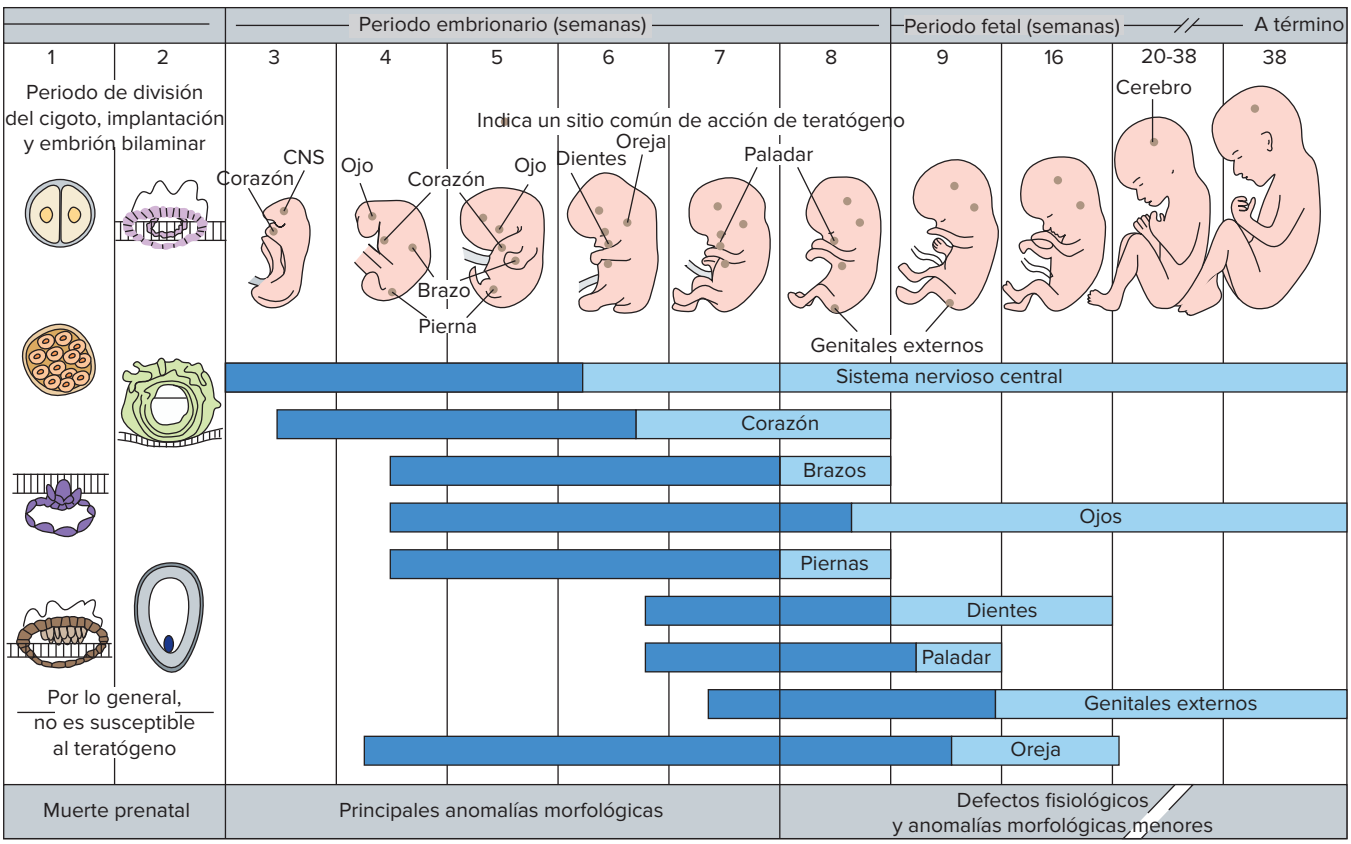


FIGURA 59-1 Diagrama esquemático de periodos críticos de desarrollo humano. (Reproducida con permiso de Moore KL. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 4th ed. Saunders; 1988. © Elsevier*).

los tejidos en desarrollo. Por ejemplo, se ha demostrado que la vitamina A (retinol) tiene importantes acciones de dirección de la diferenciación en los tejidos normales. Varios análogos de la vitamina A (isotretinoína, etretinato) son teratógenos potentes, lo que sugiere que alteran los procesos normales de diferenciación. La deficiencia de una sustancia crítica parece desempeñar un papel en algunos tipos de anomalías. Por ejemplo, la administración de suplementos de ácido fólico durante el embarazo parece reducir la incidencia de defectos del tubo neural (véase cuadro, p. 599).

La exposición continua a un teratógeno puede producir efectos acumulativos o puede afectar a varios órganos que atraviesan diferentes etapas de desarrollo. El consumo crónico de altas dosis de etanol durante el embarazo, principalmente durante el primer y segundo trimestres, puede ocasionar el trastorno del espectro del alcoholismo fetal (véase capítulo 23) y afectar el sistema nervioso central, el crecimiento y el desarrollo facial.

2. *Definición de un teratógeno:* Para considerarse teratógeno, una sustancia candidata o proceso debería 1) dar como resultado un conjunto característico de malformaciones, que indique selectividad para ciertos órganos blanco; 2) ejercer sus efectos en una etapa particular del desarrollo fetal, por ejemplo, durante el periodo limitado de la organogénesis de los órganos blanco (figura 59-1); y 3) mostrar una incidencia dependiente de la dosis. Algunos fármacos con efectos teratógenos conocidos u otros efectos adversos en el embarazo se enumeran en el cuadro 59-1. Los efectos teratógenos no se limitan sólo a malformaciones importantes, sino que incluyen restricción del crecimiento intrauterino (p. ej., fumar cigarrillos), aborto espontáneo (p. ej., el alcohol), muerte fetal (p. ej., el humo de cigarrillo) y retraso neurocognitivo (p. ej., el alcohol, el ácido valproico).

Además de los fármacos teratógenos, la teratogenicidad puede estar inducida por un gran grupo de patógenos infecciosos, incluidos los virus como la rubéola, el citomegalovirus, el herpes y más recientemente, el virus del Zika. De manera similar, numerosos productos químicos, como los metales pesados (p. ej., el mercurio, el plomo) y los factores ambientales (p. ej., la radiación, la hipertermia) pueden dañar al feto. Es importante considerar estos factores no farmacológicos en el diagnóstico diferencial de efectos adversos fetales inducidos por fármacos.

El ampliamente citado sistema de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *food and drug administration*) para el potencial teratógeno (cuadro 59-2) ha sido un intento de cuantificar el riesgo teratógeno de A (seguro) a X (riesgo teratógeno humano definido). Este sistema ha sido criticado por ser impreciso y poco práctico. Por ejemplo, varios fármacos han sido etiquetados como "X" a pesar de la extensa información opuesta a la seguridad humana (p. ej., los anticonceptivos orales). El diazepam y otras benzodiacepinas se etiquetan como "D" a pesar de la falta de evidencia positiva de riesgo fetal humano. La FDA ha cambiado su sistema de clasificación A, B, C a declaraciones narrativas que resumen el conocimiento basado en la evidencia sobre cada fármaco en términos de riesgo y seguridad fetal.

3. *Asesorar a las mujeres sobre el riesgo teratógeno:* Desde el desastre de la talidomida, la medicina ha sido practicada como si cada fármaco fuera un teratógeno humano potencial cuando, de hecho, se han identificado menos de 30 de esos fármacos, y cientos de agentes han demostrado ser seguros para los fetos. Debido a los altos niveles de ansiedad entre las mujeres embarazadas, y debido a que la mitad de los embarazos en América del Norte no son planificados, cada año miles de mujeres necesitan asesoramiento sobre la exposición fetal a fármacos, productos químicos y radiación. Se ha documentado la capacidad de consejería apropiada para prevenir abortos innecesarios. Los médicos que deseen brindar dicho asesoramiento a las mujeres embarazadas deben asegurarse de que su información esté actualizada y basada en la evidencia y que la mujer entienda que el riesgo teratógeno inicial en el embarazo (es decir, el riesgo de una anomalía neonatal en ausencia de cualquier exposición teratógena conocida) es de casi un 3%. También es fundamental abordar los riesgos materno-fetales de la condición no tratada si se evita un fármaco. Estudios recientes muestran morbilidad grave en mujeres que interrumpieron el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para la depresión en el embarazo.

FARMACOTERAPIA EN LACTANTES Y NIÑOS

Los procesos fisiológicos que influyen en las variables farmacocinéticas en el lactante cambian de manera significativa en el primer año de vida, particularmente durante los primeros meses. Por tanto, se debe prestar especial atención a la farmacocinética en este grupo de edad. Las diferencias farmacodinámicas entre pacientes pediátricos y de otro tipo no se han explorado con gran detalle, pero quizás sean importantes para aquellos tejidos blanco específicos que maduran en el momento del nacimiento o inmediatamente después (p. ej., el conducto arterioso).

Absorción de fármacos

La absorción de fármacos en lactantes y niños sigue los mismos principios generales que en los adultos. Los factores únicos que influyen en la absorción del fármaco incluyen el flujo sanguíneo en el sitio de administración, según lo determinado por el estado fisiológico del lactante o niño; y, para los fármacos administrados por vía oral, la función gastrointestinal, que cambia rápidamente durante los primeros días después del nacimiento. La edad después del nacimiento también influye en la regulación de la absorción del fármaco.

A. Flujo de sangre en el sitio de administración

La absorción después de la inyección intramuscular o subcutánea depende principalmente, tanto en neonatos como en adultos, de la velocidad del flujo sanguíneo al músculo o al área subcutánea inyectada. Las condiciones fisiológicas que pueden reducir el flujo sanguíneo a estas áreas son el choque cardiovascular, la vasoconstricción debido a los agentes simpatomiméticos y la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los lactantes prematuros enfermos que requieren inyecciones intramusculares pueden tener muy poca masa muscular. Esto se complica aún más por la disminución de la perfusión periférica en estas áreas. En tales casos, la absorción se vuelve irregular y difícil de predecir, porque el fármaco puede permanecer en el músculo y ser absorbido de forma más lenta a lo esperado. Si la perfusión mejora de repente, puede haber un aumento repentino e impredecible en la cantidad de fármaco que ingresa a la circulación, lo que trae como resultado altas y potencialmente tóxicas concentraciones del fármaco. Entre los fármacos considerados muy peligrosos en tales circunstancias pueden mencionarse los glucósidos cardiacos, los antibióticos aminoglucósidos y los anticonvulsivos.

CUADRO 59-1 Fármacos con efectos teratógenos significativos u otros efectos adversos en el feto

Fármaco	Trimestre	Efecto
Inhibidores de ACE	Todos, especialmente segundo y tercer	Daño renal, hipocalvaria
Aminopterin	Primer	Macroanomalías múltiples
Anfetaminas	Todos	Sospecha de patrones anormales de desarrollo, disminución del rendimiento escolar
Andrógenos	Segundo y tercer	Masculinización del feto femenino
Antidepresivos, tricíclicos	Tercer	Síntomas de abstinencia neonatal se han reportado en algunos casos con clomipramina, desipramina e imipramina
Barbitúricos	Todos	El uso crónico puede conducir a la dependencia neonatal
Busulfán	Todos	Diversas malformaciones congénitas; bajo peso al nacer
Carbamazepina	Primer	Defectos del tubo neural
Clorpropamida	Todos	Hipoglucemia neonatal sintomática prolongada
Clomipramina	Tercer	Letargo neonatal, hipotonía, cianosis, hipotermia
Cocaína	Todos	Aumento del riesgo de aborto espontáneo, desprendimiento prematuro de placenta y parto prematuro; infarto neonatal cerebral, desarrollo anormal y disminución del rendimiento escolar
Ciclofosfamida	Primer	Varias malformaciones congénitas
Citarabina	Primer y segundo	Malformaciones congénitas
Diazepam	Todos	El uso crónico puede conducir a la dependencia neonatal
Dietilstilbestrol	Todos	Adenosis vaginal, adenocarcinoma vaginal de células claras
Etanol	Todos	Riesgo de trastorno del espectro del alcoholismo fetal
Etretinato	Todos	Alto riesgo de múltiples malformaciones congénitas
Heroína	Todos	El uso crónico conduce al síndrome de abstinencia neonatal
Yoduro	Todos	El bocio congénito, hipotiroidismo
Isotretinoína	Todos	Riesgo extremadamente alto de sistema nervioso central (CNS), cara, oído y otras malformaciones
Litio	Primer y tercer	Anomalía de Ebstein, toxicidad neonatal después de la exposición al tercer trimestre
Metadona	Todos	El uso crónico puede conducir al síndrome de abstinencia neonatal
Metotrexato	Primer	Múltiples malformaciones congénitas
Metiltiouracilo	Todos	Hipotiroidismo
Misoprostol	Primer	Secuencia de Möbius
Micofenolato mofetilo	Primer	Malformaciones importantes de la cara, extremidades y otros órganos
Disolventes orgánicos	Primer	Malformaciones múltiples
Penicilamina	Primer	Cutis laxo, otras malformaciones congénitas
Fenciclidina	Todos	Examen neurológico anormal, reflejo de succión deficiente y alimentación
Fenitoina	Todos	Síndrome fetal de la hidantoína
Propiltiouracilo	Todos	El bocio congénito
Recaptación de inhibidores de serotonina	Tercer	Síndrome de abstinencia neonatal, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Fumar (constituyentes de humo de tabaco)	Todos	Crecimiento intrauterino retardado (CIUR); precocidad; síndrome de muerte súbita infantil; complicaciones Perinatales
Tamoxifeno	Todos	Aumento del riesgo de aborto espontáneo o daño fetal
Tetraciclina	Todos	Decoloración y defectos de los dientes y alteración en el crecimiento óseo
Talidomida	Primer	Focomelia (acortamiento o ausencia de huesos largos de las extremidades) y muchas malformaciones internas
Trimetadiona	Todos	Múltiples anomalías congénitas
Topiramato	Primer	Labio leporino
Ácido valproico	Todos	Defectos del tubo neural, malformaciones cardiacas y de las extremidades; retraso en el desarrollo; posiblemente autismo
Warfarina	Primer	Puente nasal hipoplástico, condrodisplasia punctata
	Segundo	Malformaciones del CNS
	Tercer	Riesgo de hemorragia. Interrumpa el uso 1 mes antes del parto

CUADRO 59-2 Categorías de riesgo teratógeno de la FDA[1]

Categoría	Descripción
A	Los estudios controlados en mujeres no demuestran un riesgo para el feto en el primer trimestre (y no hay evidencia de riesgo en los últimos trimestres), y la posibilidad de daño fetal parece remota
B	Si bien los estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo fetal, no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o estudios de reproducción animal que hayan mostrado un efecto adverso (aparte de una disminución de la fertilidad) que no se confirmó en estudios controlados en mujeres en el primer trimestre (y no hay evidencia de riesgo en trimestres posteriores)
C	Si bien estudios en animales han revelado efectos adversos sobre el feto (teratógeno, embriocida u otro) no hay estudios controlados en mujeres ni estudios en mujeres y animales disponibles. Se deben administrar fármacos sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto
D	Hay evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios del uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar del riesgo (p. ej., si el medicamento es necesario en una situación de riesgo vital o para una enfermedad grave para la cual no se pueden usar medicamentos seguros o no efectivos)
X	Los estudios en animales o seres humanos han demostrado anormalidades fetales o hay evidencia de riesgo fetal basado en la experiencia humana o ambos, y el riesgo del uso del fármaco en mujeres embarazadas supera cualquier posible beneficio. El fármaco está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

[1]Este sistema se modificó a partir de 2014 al eliminar las calificaciones A, B, C y reemplazarlas por narraciones estructuradas específicas para cada fármaco.

B. Función gastrointestinal

Se producen cambios bioquímicos y fisiológicos significativos en el tracto gastrointestinal neonatal poco después del nacimiento. En los recién nacidos a término, la secreción de ácido gástrico comienza poco después del nacimiento y aumenta de forma gradual durante varias horas. En los lactantes prematuros, la secreción de ácido gástrico se produce más lentamente, con las concentraciones más altas que aparecen en el cuarto día de vida.

El tiempo de vaciado gástrico es prolongado (hasta 6 u 8 horas) en el primer día más o menos después del parto. Por tanto, los fármacos que se absorben principalmente en el estómago pueden absorberse de manera más efectiva a lo previsto. En el caso de los fármacos absorbidos en el intestino delgado, el efecto terapéutico puede retrasarse. La peristalsis en el neonato es irregular y puede ser lenta. Por tanto, la fracción de fármaco absorbida en el intestino delgado puede ser impredecible; se puede absorber más de la cantidad habitual de fármaco si se reduce la peristalsis, y esto podría resultar en toxicidad a partir de una dosis estándar. El cuadro 59-3 resume los datos sobre la biodisponibilidad oral de diversos fármacos en neonatos en comparación con niños mayores y adultos. Un aumento en el peristaltismo, como en las condiciones diarreicas, tiende a disminuir el grado de absorción, debido a que disminuye el tiempo de contacto con la gran superficie de absorción del intestino.

Las actividades enzimáticas gastrointestinales tienden a ser más bajas en el recién nacido que en el adulto. Las actividades de la alfaamilasa y otras enzimas pancreáticas en el duodeno son bajas en lactantes de hasta 4 meses de edad. Los neonatos también tienen bajas concentraciones de ácidos biliares y lipasa, lo que puede disminuir la absorción de fármacos lipidosolubles.

CUADRO 59-3 Absorción oral (biodisponibilidad) de diversos fármacos en el neonato en comparación con niños mayores y adultos

Medicamento	Absorción oral
Paracetamol	Disminuida
Ampicilina	Aumentada
Diazepam	Normal
Digoxina	Normal
Penicilina G	Aumentada
Fenobarbital	Disminuida
Fenitoína	Disminuida
Sulfonamidas	Normal

Distribución de fármacos

A medida que la composición corporal cambia con el desarrollo, los volúmenes de distribución de los fármacos también cambian. El neonato tiene un mayor porcentaje de su peso corporal en forma de agua (70-75%) que el adulto (50-60%). También se pueden observar diferencias entre el recién nacido a término (70% del peso corporal en forma de agua) y el recién nacido pequeño pretérmino (85% del peso corporal en forma de agua). Del mismo modo, el agua extracelular es de 40% del peso corporal en el neonato, en comparación con 20% en el adulto. La mayoría de los recién nacidos experimentarán diuresis en las primeras 24-48 horas de vida. Dado que muchos fármacos se distribuyen por todo el espacio de agua extracelular, el tamaño (volumen) del compartimento de agua extracelular puede ser importante para determinar la concentración de fármaco en los sitios receptores. Esto es importantísimo para los fármacos solubles en agua (como los aminoglucósidos) y menos crucial para los agentes solubles en lípidos.

Los recién nacidos prematuros tienen mucha menos grasa que los recién nacidos a término. La grasa corporal total en los recién nacidos prematuros es de alrededor de 1% del peso corporal total, en comparación con 15% en recién nacidos a término. Por tanto, los órganos que por lo general acumulan altas concentraciones de fármacos liposolubles en adultos y niños mayores pueden acumular cantidades más pequeñas de estos agentes en recién nacidos menos maduros.

Otro factor significativo que determina la distribución del fármaco es su unión a las proteínas plasmáticas. La albúmina es la

proteína plasmática con mayor capacidad de unión. En general, la unión a proteínas de los fármacos se reduce en el neonato, como se observa con los anestésicos locales, diazepam, fenitoína, ampicilina y fenobarbital. Por tanto, la concentración de fármaco libre (no unido) en plasma aumenta en un inicio. Debido a que el fármaco libre ejerce el efecto farmacológico, esto puede dar como resultado un mayor efecto del fármaco o toxicidad a pesar de una concentración plasmática normal o incluso baja del fármaco total (más unido sin consolidar). Como ejemplo, considere una dosis terapéutica de un fármaco (p. ej., diazepam) administrado a un paciente. La concentración del fármaco total en el plasma es de 300 mcg/L. Si el fármaco está unido en un 98% a proteínas en un niño mayor o adulto, entonces 6 mcg/L es la concentración de fármaco libre. Suponga que esta concentración de fármaco libre produce el efecto deseado en el paciente sin producir toxicidad. Sin embargo, si este fármacoo se administra a un recién nacido prematuro en una dosis ajustada por peso corporal y produce una concentración total de fármaco de 300 mcg/L y la unión a proteínas es sólo de 90%, la concentración de fármaco libre será de 30 mcg/L o cinco veces más. Aunque la mayor concentración libre puede dar como resultado una eliminación más rápida (véase capítulo 3), esta concentración puede ser bastante tóxica en un inicio.

Algunos fármacos compiten con la bilirrubina sérica por la unión a la albúmina. Los fármacos administrados a un neonato con ictericia pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina. Debido a la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica neonatal, cantidades sustanciales de bilirrubina pueden ingresar al cerebro y causar kernicterus. De hecho, esto se observó cuando se administraron antibióticos de sulfonamida a neonatos prematuros como profilaxis contra la sepsis. Por el contrario, a medida que la bilirrubina sérica aumenta por razones fisiológicas o por incompatibilidad del grupo sanguíneo, la bilirrubina puede desplazar un fármaco de la albúmina y elevar de manera sustancial la concentración de fármaco libre. Esto puede ocurrir sin alterar la concentración total del fármaco y daría como resultado un mayor efecto terapéutico o toxicidad en concentraciones normales, como se ha demostrado con la fenitoína.

Metabolismo de los fármacos

El metabolismo de la mayoría de los fármacos ocurre en el hígado (véase capítulo 4). Las actividades metabolizadoras de fármacos de la superfamilia del citocromo P450 y las enzimas de conjugación son sustancialmente menores (50-70% de los valores de los adultos) en la vida neonatal más temprano que tarde. El punto en el desarrollo en el que la actividad enzimática alcanza los niveles de adultos depende del sistema enzimático específico en cuestión. La formación de glucurónidos alcanza valores adultos (por kilogramo de peso corporal) entre el tercer y cuarto años de vida. Debido a la capacidad disminuida del neonato de metabolizar fármacos, muchos fármacos tienen tasas de eliminación lentas y vidas medias de eliminación prolongadas en los primeros años de vida. Si las dosis de los fármacos y los programas de dosificación no se modifican adecuadamente, esta inmadurez predispone al neonato a los efectos adversos de los fármacos que se metabolizan en el hígado. El cuadro 59-4 demuestra cómo las vidas medias de eliminación de fármacos neonatales y adultos pueden diferir y cómo las vidas medias del fenobarbital y la fenitoína disminuyen a medida que el neonato envejece. El proceso de maduración debe considerarse al administrar fármacos a este grupo de edad, especialmente en el caso de fármacos administrados durante largos periodos.

CUADRO 59-4 Comparación de las vidas medias de eliminación de diversos fármacos en recién nacidos y adultos

Fármaco	Edad neonatal	Neonatos $t_{½}$(horas)	Adultos $t_{½}$(horas)
Acetaminofén		2.2-5	0.9-2.2
Diazepam		25-100	40-50
Digoxina		60-70	30-60
Fenobarbital	0-5 días	200	64-140
	5-15 días	100	
	1-30 meses	50	
Fenitoína	0-2 días	80	12-18
	3-14 días	18	
	14-50 días	6	
Salicilato		4.5-11	10-15
Teofilina	Neonato	13-26	5–10
	Niño	3-4	

Otra consideración para el neonato es si la madre estaba o no recibiendo fármacos (p. ej., el fenobarbital) que pueden inducir la maduración temprana de las enzimas hepáticas fetales. En este caso, la capacidad del neonato para metabolizar ciertos fármacos será mayor de lo esperado, y se puede observar un menor efecto terapéutico y menores concentraciones plasmáticas del fármaco cuando se administra la dosis neonatal habitual. Durante la niñez (12-36 meses), la tasa metabólica de muchos fármacos excede los valores adultos y a menudo necesita dosis mayores por kilogramo a lo largo de su vida.

Excreción de los fármacos

La tasa de filtración glomerular es mucho más baja en los recién nacidos que en los lactantes mayores, niños o adultos, y esta limitación persiste durante los primeros días de vida. Calculado sobre la base del área de superficie corporal, la filtración glomerular en el neonato es sólo de 30-40% del valor adulto. La tasa de filtración glomerular es aún menor en recién nacidos antes de las 34 semanas de gestación. La función mejora de manera sustancial durante la primera semana de vida. Al final de la primera semana, la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal aumentaron un 50% desde el primer día. Al final de la tercera semana, la filtración glomerular es del 50-60% del valor adulto; a los 6-12 meses, alcanza valores adultos (por área de superficie unitaria). Luego, durante la niñez, excede los valores adultos y a menudo necesita dosis mayores por kilogramo que en los adultos, como se describió antes para la tasa metabólica del fármaco. Por tanto, los fármacos que dependen de la función renal para la eliminación son excretados muy lentamente del cuerpo en las primeras semanas de vida.

Las penicilinas, por ejemplo, son eliminadas por los recién nacidos prematuros al 17% de la tasa de adultos en función de la superficie específica y al 34% de la tasa de adultos cuando se ajusta el peso corporal. La dosis de ampicilina para un neonato de menos de 7 días de edad es de 50-100 mg/kg/d en dos dosis a intervalos de 12 horas. La dosificación para un neonato de más de 7 días de edad es

de 100-200 mg/kg/d en tres dosis a intervalos de 8 horas. También se ha observado una disminución en la tasa de eliminación renal en el recién nacido con antibióticos aminoglucósidos (kanamicina, gentamicina, neomicina y estreptomicina). La dosificación de la gentamicina para un neonato de menos de 7 días de vida es de 5 mg/kg/d en dos dosis a intervalos de 12 horas. La dosificación para un neonato de más de 7 días de edad es de 7.5 mg/kg/d en tres dosis a intervalos de 8 horas. La eliminación corporal total de la digoxina depende directamente de la función renal adecuada, y la acumulación de digoxina puede ocurrir cuando se reduce la filtración glomerular. Dado que la función renal en un lactante enfermo puede no mejorar a la tasa prevista durante las primeras semanas y meses de vida, los ajustes apropiados en la dosificación y los horarios de dosificación pueden ser muy difíciles. En esta situación, los ajustes se realizan mejor sobre la base de las concentraciones de fármaco en plasma determinadas a intervalos a lo largo del curso de la terapia.

Aunque la atención se centra principalmente en los neonatos, es importante recordar que en los niños pequeños el proceso de eliminación de un fármaco puede ser más *corto* que en los niños mayores y los adultos debido a un *incremento* en la eliminación renal y metabólica. Por ejemplo, la dosis por kilogramo de digoxina es mucho más alta en los niños pequeños que en los adultos. Los mecanismos para estos cambios de desarrollo aún son poco conocidos.

Características farmacodinámicas especiales en el neonato

El uso apropiado de fármacos ha hecho posible la supervivencia de neonatos con anormalidades graves que de lo contrario morirían días o semanas después del nacimiento. Por ejemplo, la administración de indometacina (véase capítulo 36) causa el cierre rápido de un *ductus* arterioso permeable, que de otro modo requeriría un cierre quirúrgico en un recién nacido con un corazón normal. La infusión de prostaglandina E_1, por otro lado, hace que el *ductus* permanezca abierto, lo que puede salvar la vida de un niño con la transposición de los grandes vasos o la tetralogía de Fallot (véase capítulo 18). Se ha descrito un efecto inesperado de dicha infusión cuando el fármaco causaba hiperplasia antral con obstrucción de la salida gástrica como manifestación clínica en 6 de los 74 lactantes que la recibieron. Este fenómeno parece ser dependiente de la dosis. Los neonatos también son más sensibles a los efectos depresores centrales de los opioides que los niños mayores y los adultos, lo que exige una mayor precaución cuando están expuestos a algunos narcóticos (p. ej., la codeína) a través de la leche materna.

Al nacer, la función de los transportadores de fármacos puede ser muy baja; por ejemplo, la glucoproteína P, que bombea morfina desde la barrera hematoencefálica a la circulación sistémica. La función de bajo nivel de la glucoproteína P al nacer puede explicar por qué los neonatos son sustancialmente más sensibles que los niños mayores a los efectos depresores del sistema nervioso central de la morfina.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA Y ADHERENCIA

La forma en que se fabrica un fármaco y la forma en que el padre dispensa el medicamento al niño determinan la dosis real administrada. Muchos fármacos preparados para niños son en forma de elíxires o suspensiones. El **elixir** es una solución alcohólica en la que las moléculas de los fármacos se disuelven y se distribuyen de manera uniforme. No se requiere agitación, y a menos que parte del contenido se haya evaporado, la primera dosis del frasco y la última dosis deben contener cantidades equivalentes del fármaco. Las **suspensiones** contienen partículas de fármacos no disueltas que deben distribuirse por todo el vehículo mediante sacudidas. Si la agitación no es completa cada vez que se administra una dosis, las primeras dosis de la botella pueden contener menos droga que las últimas dosis, con el resultado de que se puede lograr una concentración plasmática o efecto del fármaco menor al inicio de la terapia. Por el contrario, la toxicidad puede ocurrir tarde en el curso de la terapia, cuando no se espera. Esta distribución desigual es una posible causa de ineficacia o toxicidad en los niños que toman suspensiones de fenitoína. Por tanto, es esencial que el prescriptor conozca la forma en que se dispensará el medicamento y proporcione las instrucciones adecuadas al farmacéutico y al paciente o padre.

La adherencia (antes llamada cumplimiento) puede ser más difícil de lograr en la práctica pediátrica que en cualquier otra especialidad, ya que involucra no sólo el esfuerzo concienzudo de los padres para seguir instrucciones sino también asuntos prácticos tales como errores de medición, derrames y expectoraciones. Por ejemplo, el volumen medido de "cucharaditas" puede variar de 2.5 a 7.8 mL. Los padres deben obtener una cuchara o jeringa de medicina calibrada de la farmacia ya que estos dispositivos mejoran la precisión de las mediciones de dosis y simplifican la administración de fármacos a los niños.

Al evaluar la adherencia, a menudo es útil preguntar si se ha intentado administrar una dosis adicional después de que el niño haya derramado la mitad de lo que se le ofreció. Es posible que los padres no siempre puedan decir con confianza qué dosis recibió el niño. A ellos se les debe indicar si deben despertar al bebé para su dosis diaria o nocturna durante 6 horas. Estos asuntos deben discutirse y aclararse, y no se deben hacer suposiciones sobre lo que los padres pueden o no pueden hacer. La falta de adherencia ocurre con frecuencia cuando se prescriben antibióticos para tratar la otitis media o las infecciones del tracto urinario y el niño se siente bien después de 4 o 5 días de tratamiento. Es posible que los padres no sientan que haya ningún motivo para seguir administrando el fármaco aunque lo hayan recetado durante 10 o 14 días. Esta situación común debe preverse para que se les pueda decir a los padres por qué es importante seguir dando el fármaco durante el periodo prescrito, incluso si el niño parece estar "curado".

Las formas de dosificación práctica y conveniente y los programas de dosificación se deben elegir en la medida de lo posible. Cuanto más fácil sea administrar y tomar el medicamento y más fácil sea el calendario de dosificación, más probable es que se logre la adherencia.

De acuerdo con su capacidad de comprender y cooperar, a los niños también se les debería dar cierta responsabilidad por su propia atención médica y por tomar fármacos. Esto debe discutirse en términos apropiados tanto con el niño como con los padres. También se deben discutir los posibles efectos adversos e interacciones de medicamentos con otros fármacos o alimentos que se venden sin receta. Siempre que un fármaco no logre su efecto terapéutico, se debe considerar la posibilidad de falta de adherencia. Existe amplia evidencia de que, en tales casos, los informes de padres o hijos pueden ser muy inexactos. Los conteos de píldoras aleatorias y la medición de las concentraciones séricas pueden ayudar a revelar la falta de adherencia. Se ha demostrado que el uso de recipientes de píldoras computarizados, que registran cada abertura del envase, es muy efectivo para medir la adherencia.

Debido a que muchas dosis pediátricas se calculan, por ejemplo, utilizando el peso corporal, en lugar de sólo leer de una lista, los principales errores de dosificación pueden ser el resultado de cálculos incorrectos. Con frecuencia, se han descrito cientos de errores debido a la colocación incorrecta del punto decimal. En el caso de la digoxina, por ejemplo, una dosis prevista de 0.1 mL que contiene 5 mcg de fármaco, cuando se reemplaza por 1.0 mL, que todavía es un volumen pequeño, puede provocar una sobredosis mortal. Se han desarrollado diferentes estrategias para prevenir estos errores potencialmente fatales. Para los medicamentos con estrechos intervalos terapéuticos (p. ej., la digoxina, la insulina, el potasio), se practica ampliamente la doble verificación independiente de los cálculos de dosis y volumen. Una buena regla para evitar tales errores de "punto decimal" es utilizar un punto decimal "0" más adelantado cuando se trata de dosis menores que "1" y evitar el uso de un cero después de un punto decimal (véase capítulo 65).

FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA

A pesar de que la mayoría de los fármacos se excretan en la leche materna en cantidades demasiado pequeñas para afectar negativamente la salud neonatal, miles de mujeres que toman fármacos no amamantan por temor a dañar al bebé y por una percepción errónea del riesgo. Desafortunadamente los médicos a menudo contribuyen a este sesgo. Es importante recordar eso, en comparación con la lactancia materna; la alimentación con fórmula se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad infantil en todos los grupos socioeconómicos.

La mayoría de los fármacos administrados a mujeres lactantes son detectables en la leche materna. Afortunadamente la concentración de fármacos lograda en la leche materna es por lo general baja (cuadro 59-5). Por tanto, la cantidad total que el bebé recibiría en un día es sustancialmente menor a lo que se consideraría una "dosis terapéutica". Si la madre que está amamantando debe tomar medicamentos y estos son relativamente seguros, debe tomarlos de manera óptima 30-60 minutos después de amamantar y 3-4 horas antes de la próxima alimentación. En algunos casos, esto puede dar tiempo a que los fármacos se eliminen parcialmente de la sangre de la madre, y las concentraciones en la leche materna sean relativamente bajas. La mayoría de los antibióticos tomados por madres que están lactando se pueden detectar en la leche materna. Las concentraciones de tetraciclina en la leche materna son casi de 70% de las concentraciones séricas maternas y presentan un riesgo de tinción dental permanente en el lactante. La isoniacida alcanza rápidamente el equilibrio entre la leche materna y la sangre materna. Las concentraciones alcanzadas en la leche materna son lo suficientemente altas para que los signos de deficiencia de piridoxina puedan ocurrir en el bebé si la madre no recibe suplementos de piridoxina.

La mayoría de los sedantes e hipnóticos alcanzan suficientes concentraciones en la leche materna para producir un efecto farmacológico en algunos bebés. Los barbitúricos que la madre toma en dosis hipnóticas pueden producir letargo, sedación y reflejos de succión deficientes en el bebé. El hidrato de cloral puede producir sedación si el bebé es alimentado en las concentraciones pico en la leche. El diazepam puede tener un efecto sedante en el lactante, pero, lo que es más importante, su vida media prolongada puede provocar una acumulación significativa del fármaco.

Los opioides, como la heroína, la metadona y la morfina, ingresan a la leche materna en cantidades potencialmente suficientes para prolongar el estado de dependencia de narcóticos neonatales si el fármaco fue tomado crónicamente por la madre durante el embarazo. Si las condiciones están bien controladas y existe una buena relación entre la madre y el médico, un lactante podría ser amamantado mientras la madre toma metadona. Sin embargo, no debería dejar de tomar el fármaco abruptamente; el lactante puede disminuir la metadona a medida que disminuye la dosis de la madre. El lactante debe ser vigilado en busca de signos de abstinencia de narcóticos. Aunque se cree que la codeína es segura, un caso de muerte neonatal por toxicidad de los opioides reveló que la madre era un metabolizador ultrarrápido de los sustratos del citocromo 2D6, produciendo cantidades sustancialmente más altas de morfina. Por tanto, el polimorfismo en el metabolismo de los fármacos maternos puede afectar la exposición y la seguridad neonatales. Un estudio posterior de casos y controles ha demostrado que esta situación no es rara. La FDA ha publicado una advertencia a las madres que amamantan para que ejerzan precaución adicional al usar analgésicos que contienen codeína. Investigaciones más recientes también han demostrado que los niveles de la glucoproteína P en la barrera hematoencefálica son más bajos al nacer, lo que permite que la morfina penetre más en el cerebro en esta etapa que en periodos posteriores de la infancia. Esto puede explicar la sedación en recién nacidos amamantados incluso cuando no hay variabilidad genética en CYP2D6.

No se ha informado que el uso mínimo de alcohol por parte de la madre dañe a los lactantes. Las cantidades excesivas de alcohol, sin embargo, pueden producir efectos del alcohol en el lactante. Las concentraciones de nicotina en la leche materna de las madres fumadoras son bajas y no tienen consecuencias en el bebé. Las cantidades muy pequeñas de cafeína se excretan en la leche materna de las madres que toman café.

El litio ingresa a la leche materna en concentraciones iguales a las del suero materno. La eliminación de este fármaco depende casi por completo de la eliminación renal, y las mujeres que están recibiendo litio pueden exponer al lactante a cantidades relativamente grandes del fármaco.

Las sustancias radioactivas como la albúmina yodada ^{125}I y el yodo radiactivo pueden causar supresión tiroidea en los lactantes y pueden aumentar hasta 10 veces el riesgo de cáncer de tiroides posterior. La lactancia está contraindicada después de dosis grandes y debe suspenderse durante días o semanas después de dosis pequeñas. Del mismo modo, se debe evitar la lactancia materna en las madres que reciben quimioterapia contra el cáncer o que están siendo tratadas con agentes citotóxicos o inmunomoduladores para enfermedades del colágeno como el lupus eritematoso o después del trasplante de órganos.

DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS PEDIÁTRICOS

Debido a las diferencias en la farmacocinética en lactantes y niños, la reducción proporcional simple en la dosis para adultos puede no ser adecuada para determinar una dosis pediátrica segura y efectiva. La información de dosis pediátrica más confiable suele ser la proporcionada por el fabricante en el prospecto. Sin embargo, dicha información no está disponible para la mayoría de los productos, incluso cuando se han publicado estudios en la literatura médica, lo que refleja la negativa de los fabricantes a etiquetar sus productos para niños. La FDA se ha movido hacia expectativas más explícitas de que los fabricantes prueben sus nuevos productos en lactantes y niños. Aun así, la mayoría de los fármacos en los formularios comunes, por ejemplo, en *Physicians' Desk Reference*, no es-

CUADRO 59-5 Fármacos de uso frecuente durante la lactancia y posibles consecuencias en el lactante

Fármaco	Consecuencias en el lactante	Observaciones
Amiodarona	Significativas	Grandes cantidades en leche; seguimiento de la función tiroidea en el bebé
Ampicilina	Mínima	Sin efectos adversos significativos; posible aparición de diarrea o sensibilización alérgica
Aspirina	Mínima	Las dosis ocasionales son seguras
Cafeína	Mínima	Cafeína con moderación es segura; la concentración en la leche materna es baja
Hidrato de cloral	Significativa	Puede causar somnolencia si el lactante se alimenta con la concentración máxima en la leche
Cloranfenicol	Significativa	Concentraciones demasiado bajas para causar el síndrome del bebé gris; la posibilidad de supresión de la médula ósea existe. Recomiende no tomar cloranfenicol mientras amamanta
Clorotiazida	Mínima	No se informaron efectos adversos
Clorpromazina	Mínima	Aparece insignificante
Codeína	Variable, basada en polimorfismo genético	Seguro en la mayoría de los casos. La toxicidad neonatal se describe cuando la madre es un metabolizador ultrarrápido 2D6, produciendo sustancialmente más morfina a partir de la codeína
Dicumarol	Mínima	No se informaron efectos secundarios adversos; puede desear seguir el tiempo de protrombina del bebé
Digoxina	Mínima	Cantidades insignificantes ingresan a la leche materna
Etanol	Moderado	La ingestión moderada por parte de la madre es poco probable que produzca efectos en el bebé; grandes cantidades consumidas por la madre pueden producir efectos de alcohol en el bebé
Heroína	Significativa	Entra en la leche materna y puede prolongar la dependencia narcótica neonatal
Yodo (radiactivo)	Significativa	Ingresa a la leche en cantidades suficientes para causar supresión tiroidea en el bebé
Isoniacida (INH)	Mínimas	Las concentraciones de leche son iguales a las concentraciones plasmáticas de la madre. Posibilidad de desarrollar deficiencia de piridoxina en el bebé
Kanamicina	Mínima	No se informaron efectos adversos
Litio	Variable	En algunos casos, pero no en todos, grandes cantidades entran en la leche materna
Metadona	Significativa	(Véase "Heroína"). Bajo la estrecha supervisión de un médico, se puede continuar amamantando. Los signos de abstinencia de opioides en el bebé pueden ocurrir si la madre deja de tomar metadona o deja de amamantar abruptamente
Anticonceptivos orales	Mínima	Puede suprimir la lactancia en dosis altas
Penicilina	Mínima	Concentraciones muy bajas en la leche materna
Fenobarbital	Moderadas	Las dosis hipnóticas pueden causar sedación en el bebé
Fenitoína	Moderadas	Las cantidades que ingresan a la leche materna no son suficientes para causar efectos adversos en el bebé
Prednisona	Moderada	Baja dosis para la madre (5 mg/d) probablemente segura. Dosis de 2 o más veces de las cantidades fisiológicas (>15 mg/d) probablemente deberían evitarse
Propanolol	Mínima	Cantidades muy pequeñas entran en la leche materna
Propiltiouracilo	Variable	Raras veces puede suprimirse la función tiroidea en el bebé
Núcleos radiactivos	Expondrán al bebé a radioactividad	Asegúrese de que el organismo de la madre haya eliminado la radioactividad
Espironolactona	Mínima	Las cantidades muy pequeñas entran en la leche materna
Tetraciclina	Moderada	Posibilidad de tinción permanente de los dientes en desarrollo en el bebé. Debe evitarse durante la lactancia
Teofilina	Moderada	Puede ingresar a la leche materna en cantidades moderadas, pero no es probable que produzca efectos significativos
Tiroxina	Mínima	Sin efectos adversos en dosis terapéuticas
Tolbutamida	Mínima	Baja concentración en la leche materna
Warfarina	Mínima	Cantidades muy pequeñas que se encuentran en la leche materna

tán aprobados para niños, en parte porque los fabricantes a menudo carecen del incentivo económico para evaluar los fármacos para su uso en el mercado pediátrico.

La mayoría de los fármacos aprobados para su uso en niños tienen dosis pediátricas recomendadas, generalmente expresadas como miligramos por kilogramo o por libra. En ausencia de recomendaciones de dosis pediátricas explícitas, se puede hacer una aproximación a través de diferentes métodos según la edad, el peso o el área de la superficie. Estas reglas no son precisas y no deben usarse si el fabricante proporciona una dosis pediátrica. Cuando se calculan las dosis pediátricas (ya sea a partir de uno de los métodos establecidos a continuación o de una dosis del fabricante), la dosis pediátrica nunca debe exceder la dosis para adultos.

Las proporciones epidémicas actuales de obesidad infantil requieren una mirada fresca y cuidadosa a las dosis pediátricas de fármacos. Los estudios en adultos indican que la dosificación basada en el peso corporal por kilogramo puede constituir una sobredosis, ya que en sujetos obesos, los fármacos se distribuyen en función del peso corporal inadecuado.

Área de superficie, edad y peso

Los cálculos de dosis en función de la edad o el peso (véase a continuación) son conservadores y tienden a subestimar la dosis requerida. Es más probable que las dosis basadas en el área de superficie (cuadro 59-6) sean adecuadas.

Edad (regla de Young):

$$Dosis = \text{Dosis de adulto} \times \frac{\text{Edad (años)}}{\text{Edad} + 12}$$

CUADRO 59-6 Determinación de la dosificación del fármaco desde el área de la superficie[1]

Peso		Edad aproximada	Área de superficie (m^2)	Por ciento de dosis en adultos
(kg)	(lb)			
3	6.6	Recién nacido	0.2	12
6	13.2	3 meses	0.3	18
10	22	1 año	0.45	28
20	44	5.5 años	0.8	48
30	66	9 años	1	60
40	88	12 años	1.3	78
50	110	14 años	1.5	90
60	132	Adulto	1.7	102
70	154	Adulto	1.76	103

[1] Por ejemplo, si la dosis para adultos es de 1 mg/kg, la dosis para el lactante de 3 meses sería de 0.18 mg/kg o 1.1 mg en total.

Reproducido con permiso de Silver HK, Kempe CH, Bruyn HB. *Handbook of Pediatrics*. 14th ed. Publicado originalmente por Lange Medical Publications. © 1983 by the McGraw-Hill Companies, Inc.

Peso (la regla de Clark es más precisa de alguna manera):

$$Dosis = \text{Dosis de adulto} \times \frac{\text{Peso (kg)}}{70}$$

O

$$Dosis = \text{Dosis de adulto} \times \frac{\text{Peso (lb)}}{150}$$

A pesar de estas aproximaciones, sólo mediante la realización de estudios en niños se pueden determinar dosis seguras y efectivas para un determinado grupo de edad y condición.

REFERENCIAS

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 10th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

de Wildt SN, *et al*. Ontogeny of midazolam glucuronidation in preterm infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:165.

Gavin PJ, Yogev R. The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection. *Paediatr Drugs* 2002;4:581.

Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions, Analysis and Management*. Facts & Comparisons. [Quarterly].

International Liaison Committee on Resuscitation: The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics* 2006;117:e955.

Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ. The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:381.

Ito S. Drug therapy for breast feeding women. *N Engl J Med* 2000;343:118.

Kearns GL, *et al*. Developmental pharmacology—drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157.

Koren G. *Medication Safety during Pregnancy and Breastfeeding; A Clinician's Guide*. 4th ed. McGraw-Hill; 2006.

Koren G, Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: The benefit-risk ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:157.

Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counseling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 1990;41:657.

Koren G, Pastuszak A, Ito E. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128.

Koren G, *et al*. Sex differences in the pharmacokinetics and bioequivalence of the delayed-release combination of doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride: Implications for pharmacotherapy in pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2013;53:1268.

Madadi P, *et al*. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: A case control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:31.

Namouz-Haddad S, Koren G. Fetal pharmacotherapy 2: Fetal arrhythmia. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:1023.

Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child* 2016;101:377.

Peled N, *et al*. Gastric-outlet obstruction induced by prostaglandin therapy in neonates. *N Engl J Med* 1992;327:505.

SickKids Drug Handbook and Formulary 2015/2016. The Hospital for Sick Children, Toronto.

Tetelbaum M, *et al*. Back to basics: Understanding drugs in children: Pharmacokinetic maturation. *Pediatr Rev* 2005;26:321.

Van Lingen RA, *et al*. The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol* 2002;29:511.

CAPÍTULO

60 Aspectos especiales de la farmacología geriátrica

Bertram G. Katzung, MD, PhD

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 77 años asiste a su consultorio ante la insistencia de su esposa. Tiene una hipertensión moderada, cuyo diagnóstico fue hecho 18 años atrás; sin embargo, a este paciente no le gusta tomar sus medicamentos. Dice que no tiene síntomas reales; pero su esposa comenta que últimamente se ha vuelto mucho más olvidadizo y que casi ha dejado de leer el periódico y de ver la televisión. Un mini examen de su estado mental revela que está orientado en cuanto al nombre y el lugar; pero no puede dar el mes o el año. Tampoco puede recordar durante más de 2 minutos los nombres de sus tres hijos adultos o tres palabras aleatorias (p. ej., árbol, bandera y silla). No presenta cataratas visibles; no obstante, no puede leer el papel de periódico estándar sin una poderosa lupa. ¿Por qué no toma sus medicamentos antihipertensivos? ¿Qué medidas terapéuticas están disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer? ¿Cómo se puede tratar la degeneración macular?

Tradicionalmente, la sociedad ha clasificado a todos los mayores de 65 años como "ancianos"; sin embargo, y aunque esta también resulta una definición arbitraria, la mayoría de las autoridades en el tema consideran que el campo de la geriatría se aplica a las personas mayores de 75 años. Otra cuestión es que la edad cronológica es sólo un determinante, por los cambios que concierne, de las terapias con medicamentos que se recomiendan para las personas mayores. En los ancianos, encima de las enfermedades crónicas de la edad adulta, se documenta una mayor incidencia de muchas afecciones, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia vascular, el accidente cerebrovascular, la discapacidad visual, especialmente por cataratas y degeneración macular; la aterosclerosis, la enfermedad vascular coronaria y la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardiaca; la diabetes, la artritis, la osteoporosis y las fracturas, el cáncer y las incontinencias. El resultado es que la necesidad de tratamiento farmacológico es bastante grande en este grupo de edad. Y en la medida en que el promedio de vida se aproxima (y en algunos países, ya excede) a los 80 años, esta necesidad aumenta enormemente.

Cuando se tienen en cuenta todos estos factores de conmoción, se observa que la edad misma sigue siendo el factor de riesgo más probable tanto de las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, como de la mayoría de las formas de cáncer. Las investigaciones sobre las bases moleculares del envejecimiento ya han respondido algunas preguntas; pero han abierto muchas más interrogantes. Desde hace tiempo se sabe que la restricción calórica puede, por sí misma, prolongar la vida de los animales, incluidos los mamíferos. Algunas evidencias sugieren que los ratones con restricción calórica permanecen más sanos durante más tiempo. Se ha demostrado que los fármacos que imitan la restricción calórica aumentan la vida útil tanto del nematodo *Caenorhabditis elegans*, como de otras especies, entre ellas los ratones. Cuando se administran solas, la **metformina** y la **rapamicina** aumentan la duración de la vida de estas especies y, cuando se administran juntas, parecen tener efectos sinérgicos. Las sirtuinas, una clase de enzima de la proteína endógena deacetilasa, pueden estar vinculadas con la esperanza de vida en algunas especies; pero los activadores (como el resveratrol) de ciertas sirtuinas no han demostrado que prolongan la vida de los ratones. Suponiendo que se puedan encontrar alternativas más seguras de la metformina o la rapamicina, ¿deberían todas las personas mayores de 40 o 60 años tomar tal medicamento? Muy pocos serían capaces de sostener el argumento de que es deseable un simple incremento de la esperanza de vida, del ciclo vital, a no ser que traiga aparejado un aumento del número de años de vida saludable, de "ciclo sano". Investigaciones controversiales sugieren que variables como la longitud de los telómeros de los cromosomas pueden predecir la esperanza de vida, y también que las proteínas de la sangre de los animales jóvenes pueden "rejuvenecer" a los animales más viejos; sin embargo, estos estudios no proporcionan ninguna guía con respecto al tratamiento actual de las enfermedades de los pacientes mayores.

En muchas personas, en la medida en que aumenta la edad, se producen cambios importantes en las respuestas a algunos medicamentos. Para otros medicamentos, sin embargo, los cambios relacio-

nados con la edad son mínimos, especialmente si se trata a "ancianos sanos". Los patrones de consumo de medicamentos también cambian como resultado de la creciente incidencia, con la edad, de las enfermedades y de la tendencia a prescribir gran cantidad de medicamentos a los pacientes en los hogares de ancianos Los cambios generales en la vida de los adultos mayores tienen un efecto significativo en la manera en que se usan los medicamentos. Entre estos cambios relacionados con el avance de la edad se encuentran la mayor incidencia simultánea de varias enfermedades, los problemas nutricionales, los recursos financieros reducidos y, en algunos pacientes, la disminución, por diversas razones, de la adherencia a las dosis (un fenómeno también llamado cumplimiento). Un profesional de la salud debe conocer los cambios en las respuestas farmacológicas que pueden ocurrir en las personas mayores y cómo lidiar con esos cambios. Una última idea importante es que los ancianos dependientes a veces son maltratados tanto física como financieramente por sus cuidadores en sus propios hogares y en los hogares de ancianos, por tanto, el profesional de la salud debe investigar si es el abuso una de las causas o la causa de la falta de la adherencia, así como si es la causa de hematomas, deshidratación y otras morbilidades.

CAMBIOS FARMACOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

En la población general, las mediciones de la capacidad funcional de la mayoría de los principales sistemas de órganos muestran una disminución que comienza en la edad adulta y continúa durante toda la vida. Como se muestra en la figura 60-1, no existe una "meseta de mediana edad", sino una disminución lineal que comienza a más tardar a los 45 años. Sin embargo, estos datos reflejan la media y no se aplican a todas las personas mayores de cierta edad;

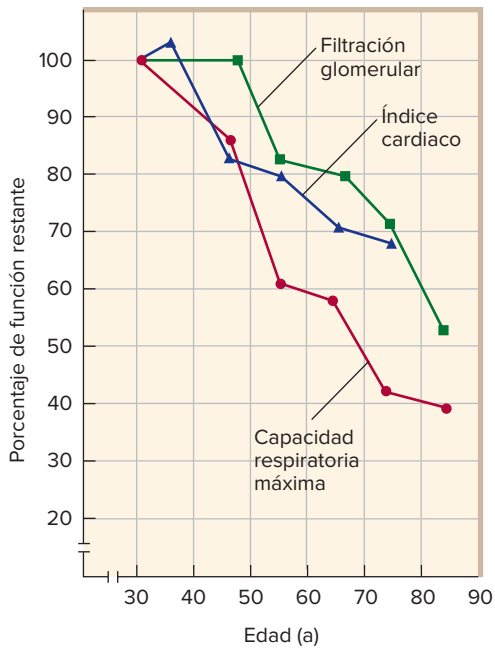


FIGURA 60-1 Efecto de la edad en algunas funciones fisiológicas. (Adaptada con permiso de Kohn RR. *Principles of Mammalian Aging*. Copyright Copy; 1978 by Prentice-Hall, Inc. Utilizado con permiso de Pearson Education, Inc.)

aproximadamente un tercio de los sujetos sanos no tienen una disminución relacionada con la edad en, por ejemplo, la depuración de la creatinina, hasta más allá de los 75 años de edad. Algunos de estos cambios dan como resultado una farmacocinética alterada. Tanto para el farmacólogo como para el médico, el más importante de ellos es la disminución de la función renal. Otros cambios y enfermedades concurrentes pueden alterar las características farmacodinámicas de ciertos medicamentos en ciertos pacientes.

Cambios farmacocinéticos

A. Absorción

Hay pocas evidencias de alguna alteración importante en la absorción de los fármacos relacionada con la edad. Sin embargo, sí se sabe que hay condiciones asociadas con la edad que pueden alterar la velocidad a la que se absorben algunos medicamentos. Entre esas condiciones se encuentran los hábitos alimenticios alterados, un mayor consumo de medicamentos sin receta médica (p. ej., antiácidos y laxantes) y cambios en el vaciamiento gástrico, que a menudo es más lento en las personas mayores, especialmente en los diabéticos más ancianos.

B. Distribución

En comparación con los adultos jóvenes, cambia un porcentaje de la masa corporal de los ancianos, en los que se encuentra reducido el porciento de agua y de masa corporal magra, y aumentado el porciento de grasas. Algunos de estos cambios se muestran en el cuadro 60-1. Por lo general, hay una disminución en la albúmina sérica, que se une a muchos fármacos, especialmente a los ácidos débiles. Puede haber un *aumento* concurrente en el suero orosomucoide (α-ácido glicoproteína), una proteína que se une a muchos fármacos básicos. Por tanto, puede alterarse significativamente la relación entre el fármaco unido y el fármaco libre. Como se explicó en el capítulo 3, estos cambios pueden alterar la apropiada dosis de carga de un medicamento. Sin embargo, dado que tanto la eliminación como los efectos de los fármacos están relacionados con su concentración libre, los efectos de equilibrio de un régimen de dosis de mantenimiento no deben ser alterados únicamente por estos

CUADRO 60-1 Algunos cambios relacionados con el envejecimiento que afectan la farmacocinética de los fármacos

Variable	Adultos jóvenes (20-30 años)	Adultos mayores (60-80 años)
Agua corporal (% del peso corporal)	61	53
Masa corporal magra (% de peso corporal)	19	12
Grasa corporal (% del peso corporal)	26-33 (mujeres)	38-45
	18-20 (hombres)	36-38
Albúmina sérica (g/dL)	4.7	3.8
Peso del riñón (% en adultos jóvenes)	100	80
Flujo sanguíneo hepático (% en adultos jóvenes)	100	55-60

CUADRO 60-2 Efectos de la edad en la eliminación hepática de algunos fármacos

Disminución de la eliminación hepática relacionada con la edad	No se encontraron diferencias relacionadas con la edad
Alprazolam	Etanol
Barbitúricos	Isoniazida
Carbenoxolona	Lidocaína
Clordiazepóxido	Lorazepam
Clormetiazol	Nitrazepam
Clobazam	Oxazepam
Desmetildiazepam	Prazosin
Diazepam	Salicilato
Flurazepam	Warfarina
Imipramina	
Meperidina	
Nortriptilina	
Fenilbutazona	
Propranolol	
Quinidina, quinina	
Teofilina	
Tolbutamida	

factores. Por ejemplo, debe reducirse la dosis de carga de la digoxina (si se usa) en un paciente anciano con insuficiencia cardiaca, debido a la disminución del volumen aparente de distribución; puede tener que reducirse la dosis de mantenimiento debido a la eliminación reducida del medicamento.

C. Metabolismo

La capacidad del hígado de metabolizar algunos fármacos, no todos, disminuye con la edad. Que ciertos fármacos se metabolizan más lentamente en la vejez ha sido sugerido tanto por estudios con animales como por algunos estudios clínicos; algunos de estos fármacos se enumeran en el cuadro 60-2. Los mayores cambios se producen en las reacciones de fase I, es decir, las llevadas a cabo por los sistemas microsómicos P450. Hay cambios mucho más pequeños en la capacidad del hígado para llevar a cabo reacciones de conjugación (fase II) (véase capítulo 4). Algunos de estos cambios pueden ser causados por la disminución del flujo sanguíneo hepático (cuadro 60-1), una importante variable en la eliminación de los fármacos que tienen una proporción de extracción hepática alta. Además, con la edad disminuye la capacidad del hígado de recuperarse ante una lesión, por ejemplo, causada por el alcohol o una hepatitis viral. Por tanto, un historial reciente de enfermedad hepática en una persona mayor debería conducir a que se sea precavido en la administración de fármacos que son principalmente eliminados por el hígado, incluso después de una recuperación aparentemente completa de la lesión hepática. Para finalizar, son más comunes en los ancianos la malnutrición y las enfermedades que afectan la función hepática, como la insuficiencia cardiaca. Por reducir el flujo sanguíneo hepático, la insuficiencia cardiaca puede alterar drásticamente la capacidad del hígado de metabolizar los fármacos. Del mismo modo, pueden afectar la función hepática las deficiencias nutricionales graves, que se producen con mayor frecuencia en la vejez.

D. Eliminación

Debido a que el riñón es el principal órgano excretor de los fármacos en el cuerpo, es muy importante tener en cuenta la disminución de la capacidad de la función renal que se encuentra relacionada con la edad. En aproximadamente dos tercios de la población se produce una disminución de la excreción de la creatinina (Cl_{cr}, *creatinine clearance*), los índices de creatinina son la medida habitual para estimar la tasa de filtración glomerular (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Es importante señalar que este descenso no se refleja en un aumento equivalente de la creatinina sérica porque la producción de creatinina también se reduce a medida que la masa muscular disminuye con la edad; por tanto, los índices de creatinina sérica por sí solos no son una medida adecuada de la función renal. Los resultados prácticos de este cambio son una prolongación marcada de la vida media de muchos medicamentos, y la posibilidad de una acumulación de niveles tóxicos si no se reduce la dosis en tamaño o frecuencia. Es común encontrar entre las recomendaciones para la dosificación a los ancianos el tener en cuenta la reducción de la depuración renal. Si solo se conoce para un adulto joven la dosis adecuada de un fármaco que requiere eliminación renal, aplicando la fórmula de **Cockcroft-Gault** se puede realizar una corrección aproximada que permita estimar el GFR multiplicando la dosis recomendada para adultos jóvenes por eGFR/100. La fórmula de Cockcroft-Gault es aplicable a pacientes entre 40 y 80 años:

$$\text{Estimación de la eliminación de la creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times (\text{Peso en kg})}{72 \times \text{creatinina sérica en mg/dL}}$$

Para las mujeres, el resultado se debe multiplicar por 0.85 (debido a la reducción de la masa muscular). Es necesario enfatizar que esta estimación es, en el mejor de los casos, una estimación de la población y puede no aplicarse a un paciente en particular. Si un paciente tiene una función renal normal (lo que es posible encontrar hasta un tercio de los pacientes de edad avanzada), resultará demasiado baja una dosis corregida sobre la base de esta estimación; sin embargo, es preferible una dosis inicial baja si no se tiene un conocimiento específico de la función renal de un paciente. Se encuentran disponibles en línea algunas calculadoras simples que utilizan una fórmula más moderna de MDRD (Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal, *Modification of Diet in Renal Disease),* por ejemplo, en: *http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators.shtml.*

Si se necesita una medida precisa, se debe obtener una determinación estándar de la excreción de la creatinina de 12 o 24 horas. Como se indicó anteriormente, los cambios nutricionales alteran los parámetros farmacocinéticos. Un paciente severamente deshidratado (algo común en pacientes con derrames cerebrales u otra alteración motora) puede presentar una marcada reducción adicional de la eliminación renal de un fármaco que es completamente reversible a través de su rehidratación.

Los pulmones son importantes para la excreción de los fármacos volátiles. Como resultado de la reducción de la capacidad respiratoria (figura 60-1) y de la mayor prevalencia en los ancianos de la enfermedad pulmonar activa, es menos común el uso de anestesia por inhalación y, por el contrario, son más comunes en este grupo de edad los agentes intravenosos. (Véase capítulo 25.)

Cambios farmacodinámicos

Durante mucho tiempo se creyó que los pacientes geriátricos eran mucho más "sensibles" a la acción de muchos fármacos, lo que implicaba un cambio en la interacción farmacodinámica de los fármacos con sus receptores. Ahora se reconoce que muchos de estos cambios aparentes, tal vez la mayoría, son resultados de la alteración de la farmacocinética o de las respuestas homeostáticas disminuidas. Los estudios clínicos han respaldado la idea de que los ancianos son más sensibles a algunos sedantes hipnóticos y a ciertos analgésicos. Además, algunos datos procedentes de estudios en animales sugieren que, con la edad, ocurren cambios reales en las características o el número de varios receptores. Estudios más extensos sugieren una disminución de la capacidad de responder a los agonistas de los receptores adrenérgicos β. A continuación, se analizan otros ejemplos.

En los ancianos parecen estar atenuados importantes mecanismos de control homeostático. Dado que las respuestas homeostáticas a menudo contribuyen significativamente a la respuesta global a un fármaco, estas alteraciones fisiológicas pueden cambiar el patrón o la intensidad de la respuesta al fármaco. En el sistema cardiovascular, el incremento del gasto cardiaco requerido por un ejercicio leve o moderado se logra con éxito hasta al menos los 75 años (en individuos sin enfermedad cardiaca obvia); pero, en los ancianos, este aumento es principalmente un resultado del aumento del volumen sistólico, y no de la taquicardia, como ocurre en los adultos jóvenes. La presión arterial promedio aumenta con la edad (en la mayoría de los países occidentales); pero también aumenta marcadamente la incidencia de la hipotensión ortostática sintomática. Por tanto, es particularmente importante verificar la hipotensión ortostática (caída de >20 mmHg en la presión arterial sistólica al pararse) en cada visita. De manera similar, el nivel promedio de la glucemia posprandial de 2 horas aumenta después de los 50 años en aproximadamente 1 mg/dL cada nuevo año. La regulación de la temperatura también se ve afectada; los ancianos toleran mal la hipotermia.

Los cambios en el comportamiento y el estilo de vida

Tienen un impacto en la salud los principales cambios en las condiciones de vida diaria que acompañan el proceso de envejecimiento. Algunos de estos (p. ej., el olvidar tomar las pastillas) son resultado de cambios cognitivos asociados con una patología vascular o de otro tipo. Uno de los cambios más importantes es la pérdida del cónyuge. Otros se relacionan con las tensiones económicas asociadas con una gran reducción en los ingresos y, con frecuencia, un aumento de los gastos debido a la enfermedad.

GRANDES GRUPOS DE FÁRMACOS

FÁRMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Sedantes hipnóticos

La vida media de muchas benzodiacepinas y barbitúricos aumenta 50-150% entre 30-70 años. Gran parte de este cambio ocurre durante la década de 60-70 años. En algunas de las benzodiacepinas, son farmacológicamente activos la molécula original y sus metabolitos (producidos en el hígado) (véase capítulo 22). La enfermedad hepática, si está presente, y la disminución relacionada con la edad de la función renal contribuyen a reducir la eliminación de estos compuestos; sin embargo, fármacos como el lorazepam y el oxazepam, pueden ser menos afectados por estos cambios que las otras benzodiacepinas. Se ha detectado un aumento en el volumen de distribución de algunos de estos medicamentos. Además de estos factores farmacocinéticos, se cree, sobre una base farmacodinámica, que la sensibilidad a los fármacos sedantes e hipnóticos, en general, también varía más en los ancianos. Entre las toxicidades de estos fármacos se cuentan la ataxia y otras deficiencias de la estabilidad que conducen a un aumento de las caídas y de las fracturas.

Analgésicos

Los analgésicos opiáceos muestran cambios variables con la edad en su farmacocinética. Los ancianos son a menudo notablemente más sensibles a los efectos respiratorios de estos agentes debido a los cambios en la función respiratoria relacionados con la edad. Por tanto, debe usarse con precaución este grupo de medicamentos hasta tanto se haya evaluado la sensibilidad de cada paciente particular; y luego de esa evaluación se debe administrar la dosis adecuada para lograr un efecto total. Los opiáceos no son tan efectivos en los síndromes de dolor crónico como en los síndromes de dolor agudo, como el producido por una fractura (véase capítulo 31). Desafortunadamente, los estudios muestran que los opiáceos son por lo regular *subutilizados* en pacientes que requieren analgésicos fuertes para dolorosas afecciones crónicas como el cáncer. Sin embargo, se encuentran disponibles muy buenos planes para el manejo del dolor (consúltese Morrison, 2006; Rabow y Pantilat, 2011).

Fármacos antisicóticos y antidepresivos

Los agentes antisicóticos tradicionales (fenotiazinas y haloperidol) han sido muy utilizados (y, a menudo, mal utilizados) en el tratamiento de una variedad de trastornos psiquiátricos en los ancianos. No hay duda alguna de que son útiles en el tratamiento de la esquizofrenia de la vejez, y también en el tratamiento de algunos síntomas asociados con el delirio, la demencia, la agitación, la combatividad y de un síndrome paranoide que ocurre en algunos pacientes geriátricos (véase capítulo 29). Sin embargo, no son totalmente satisfactorios en estas condiciones geriátricas, y la dosificación no debe aumentarse sobre la suposición de que es posible lograr a través de ella un control total de esa condición. No existen evidencias de que estos fármacos tengan ningún efecto beneficioso en la demencia por Alzheimer; de hecho, en términos teóricos, se podría esperar que los efectos antimuscarínicos de las fenotiazinas empeoren la alteración de la memoria y la disfunción intelectual (véase a continuación).

Gran parte de la aparente mejoría producida por estos fármacos en pacientes agitados y combativos puede simplemente reflejar sus efectos sedantes. Cuando se desea un antisicótico sedante, es apropiada una fenotiazina como la tioridazina. Si se desea evitar la sedación, es más apropiado el uso del haloperidol o de un antisicótico de segunda generación (atípico). Sin embargo, el haloperidol ha aumentado la toxicidad extrapiramidal y debe evitarse en pacientes con una enfermedad extrapiramidal preexistente. Las fenotiazinas, especialmente los fármacos más antiguos, como la clorpromazina, a menudo inducen a una hipotensión ortostática, debido a sus efectos de bloqueo de los receptores adrenérgicos α; los ancianos son mucho más propensos a este tipo de hipotensión. La dosificación de estos medicamentos generalmente debe iniciarse con una fracción de la utilizada en los adultos jóvenes. Los agentes antisicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol) no parecen ser significativamente su-

periores a los agentes tradicionales, sin embargo, exhiben menos efectos secundarios autónomos. Las evidencias que respaldan los beneficios de la olanzapina son algo más fuertes que las que respaldan a otros agentes de segunda generación.

A menudo se usa el litio en el tratamiento de la manía de los ancianos. Debido a que es eliminado por los riñones, las dosis deben ajustarse de una manera apropiada y deben monitorearse su nivel en sangre. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos reduce la eliminación del litio y debe ir acompañado de una mayor reducción de la dosis y de una medición más frecuente de los niveles de litio en sangre.

Se cree que, en los ancianos, la depresión psiquiátrica está infradiagnosticada y subtratada. La tasa de suicidio en el grupo de edad de más de 65 años (el doble del promedio nacional) respalda esta opinión. Desafortunadamente, pueden confundirse con la demencia senil, la apatía, la disminución afectiva y el retiro social propios de las depresiones más severas. Las evidencias clínicas sugieren que tanto los ancianos como los pacientes más jóvenes responden a antidepresivos (de todo tipo); pero es más probable que los ancianos experimenten más los efectos adversos. Este factor, junto con la eliminación reducida de algunos de estos fármacos, subraya la importancia de una dosificación cuidadosa y de la estricta atención al control de sus efectos tóxicos. Algunas autoridades prefieren los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) y no los antidepresivos tricíclicos, porque los SSRI tienen menos efectos adversos de origen autónomo. Si se prescribe un tricíclico, se debe seleccionar un medicamento con efectos antimuscarínicos reducidos, por ejemplo, la nortriptilina o la desipramina (véase cuadro 30-2).

Los fármacos utilizados en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) se caracteriza por un progresivo deterioro de la memoria, por la demencia y por una disfunción cognitiva, y puede conducir a un estado completamente vegetativo, del que resulta una muerte prematura. La prevalencia aumenta con la edad y puede ser tan alta como 20% en los individuos mayores de 85, aunque los estudios epidemiológicos a largo plazo sugieren que la prevalencia general de la demencia ha *disminuido* en Estados Unidos y Europa en los últimos 15-30 años (consúltese Langa, 2017). Se estima que el costo anual de la demencia en Estados Unidos oscila $150-$215 mil millones. Se han identificado formas de AD tanto familiares como esporádicas. Su aparición temprana está asociada con varios defectos genéticos, entre ellos la trisomía 21 (cromosoma 21), una mutación del gen de presenilina-1 en el cromosoma 14, y un alelo anormal, ε4, para la proteína asociada a lípidos, ApoE, en el cromosoma 19. A diferencia de las formas comunes (ApoE ε2 y ε3), la forma ε4 se correlaciona fuertemente con la formación de depósitos de amiloide β (véase a continuación).

Los cambios patológicos incluyen el incremento de los depósitos del péptido **amiloide beta** (**Aβ**, ***amyloid beta***) en la corteza

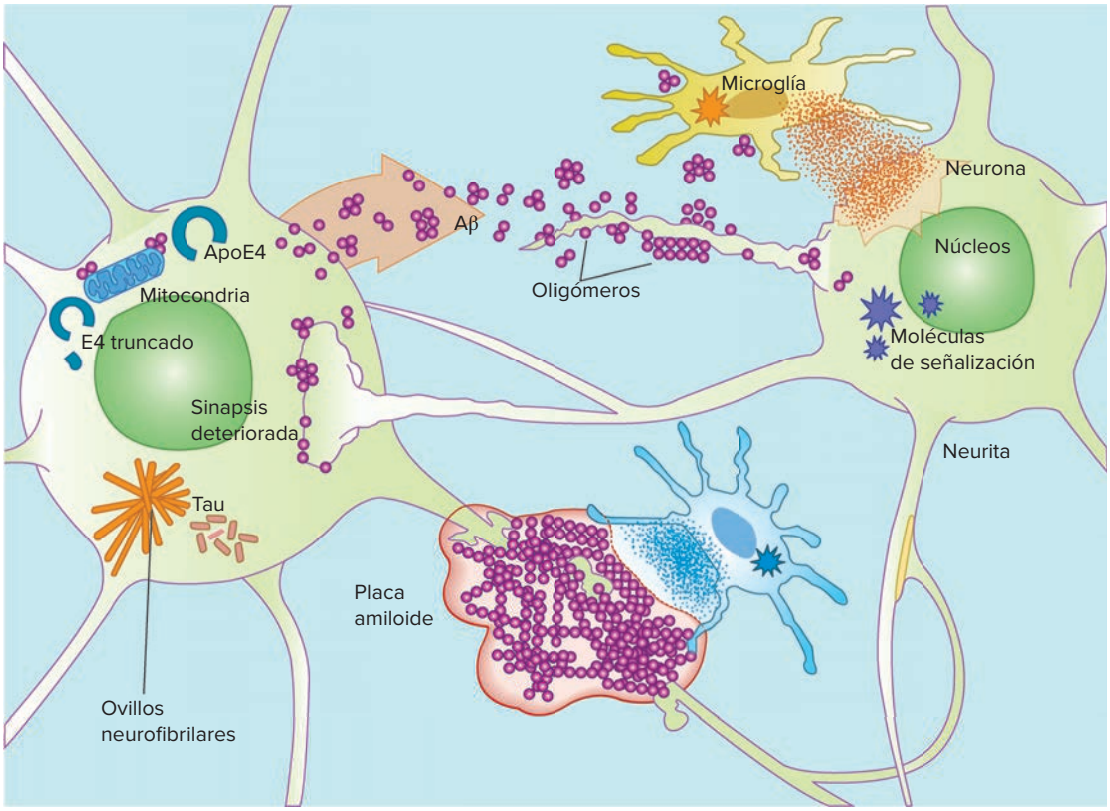


FIGURA 60-2 Algunos procesos involucrados en la enfermedad de Alzheimer. De izquierda a derecha: disfunción mitocondrial, posiblemente con utilización de glucosa; síntesis de la proteína tau y su incorporación en ovillos filamentosos; síntesis de beta amiloide (Aβ) y su secreción en el espacio extracelular, donde puede interferir con la señalización sináptica y puede acumularse en las placas. (Reproducida con permiso de Roberson ED, Mucke L. 100 years and count- ing: Prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science* 2006;314:781. Reproducido con permiso de la AAAS).

CUADRO 60-3 Algunas estrategias potenciales para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Terapia	Comentario
Inhibidores de la colinesterasa	Aumentan la actividad colinérgica; cuatro medicamentos aprobados
Antagonistas de glutamato *N*-metil-D-aspartato	Inhiben la excitotoxicidad del glutamato; primer medicamento aprobado
Modificadores de la utilización de glucosa	Agonistas de PPAR-γ
Medicamentos antilipídicos	Estatinas (uso no aprobado)
Receptor retinoide X	El bexaroteno reduce transitoriamente Aβ en ratones
NSAID	Resultados decepcionantes con inhibidores de la ciclooxigenasa (COX)-2; pero el interés continúa
Vacunas antiamiloideas	En ensayos clínicos
Anticuerpos antiamiloides	Bapineuzumab y solanezumab fracasaron en los ensayos clínicos, pero modificaron la cinética de Aβ; ¿Debería iniciarse el tratamiento antes de que aparezcan los síntomas?
Inhibidores de la síntesis de Aβ	Estudios en progreso del modulador de la γ-secretasa
Estabilizadores de microtúbulos	Los fármacos que inhiben el desmontaje de los microtúbulos reducen en ratones la acumulación de los ovillos de proteína tau
Anticuerpos anticitoquina	Los anticuerpos anti-IL-12 y anti-IL-23 revirtieron el declive cognitivo relacionado con la edad y la acumulación de Aβ en los ratones
Antioxidantes	Resultados decepcionantes
Factor de crecimiento nervioso	Ensayo muy pequeño
Inhibidor de PERK GSK2606414	Estudios preliminares en ratones

Aβ (*amyloid beta)*: betaamiloide; IL (*interleukin*): interleucina; PERK (*protein kinase RNA-like ER kinase)*: proteína cinasa RNA similar a ER cinasa; PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)*: receptor-gamma activado por un proliferador de peroxisoma.

cerebral, que finalmente forma placas extracelulares y lesiones vasculares cerebrales, y ovillos fibrilares intra e interneuronales conformados por **proteínas tau** (figura 60-2). Se constata una pérdida progresiva de las neuronas, especialmente de las neuronas colinérgicas, y el adelgazamiento de la corteza. Parece contribuir a esta patología un proceso inflamatorio que involucra al inflamasoma NLRP3; se ha constatado que en los modelos con animales revierten algunos de los marcadores de la enfermedad de Alzheimer los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como el ácido mefenámico. La pérdida de las neuronas colinérgicas da como resultado una disminución marcada de colina acetiltransferasa y de otros marcadores de la actividad colinérgica. Los pacientes con AD a menudo son extraordinariamente sensibles a las toxicidades de los medicamentos del sistema nervioso central con efectos antimuscarínicos. Algunas pruebas consideran que un contribuyente de la muerte neuronal es un exceso de excitación producida por glutamato. Además, pueden contribuir a la muerte neuronal algunas anomalías en la función mitocondrial.

Han sido explorados muchos métodos de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer (cuadro 60-3). Se ha prestado mucha atención a los fármacos colinomiméticos, debido a las evidencias de pérdida de las neuronas colinérgicas observada anteriormente. Se ha sugerido que la inhibición de la monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*) de tipo B con selegilina (L-deprenil) tiene algunos efectos beneficiosos. Se encuentra disponible un fármaco que inhibe a los receptores del glutamato del *N*-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) (véase a continuación), y se está estudiando intensamente a las "ampaquinas", sustancias que facilitan la actividad sináptica en los receptores de glutamato AMPA. Algunas pruebas sugieren que las estatinas hipolipemiantes son beneficiosas. Los llamados vasodilatadores cerebrales son ineficaces.

La **tacrina** (THA: tetrahidroaminoacridina, *tetrahydroaminoacridine*), a la vez un inhibidor de acción prolongada de la colinesterasa y un modulador muscarínico, fue el primer fármaco que demostró tener algún efecto beneficioso para tratar la enfermedad de Alzheimer. Debido a su toxicidad hepática, en el uso clínico la tacrina ha sido reemplazada por inhibidores más recientes de la colinesterasa: **donepezilo**, **rivastigmina** y **galantamina**. Estos agentes son activos por vía oral, tienen una penetración adecuada en el sistema nervioso central y son mucho menos tóxicos que la tacrina. Aunque la evidencia del beneficio de los inhibidores de la colinesterasa (y la memantina, véase a continuación) es estadísticamente significativa, sus beneficios son modestos; además, este fármaco no previene la progresión de la enfermedad. Los inhibidores de la colinesterasa causan significativos efectos adversos, entre ellos náuseas y vómitos, y diarrea; también tienen otros efectos colinomiméticos periféricos. Estos medicamentos deben usarse con precaución en pacientes que reciben otros medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 (p. ej., ketoconazol, quinidina, consúltese el capítulo 4). Las preparaciones disponibles se enumeran en el capítulo 7.

Se ha postulado que la activación excitotóxica de la transmisión de glutamato a través de los receptores NMDA contribuye a la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. La **memantina** se une a los canales del receptor NMDA de una manera dependiente del uso y produce un bloqueo no competitivo. Su modesta eficacia en la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave es similar o menor que la de los inhibidores de la colinesterasa. En contraste, un pequeño estudio de los efectos de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down no reportó ningún beneficio. Sin embargo, este medicamento puede tolerarse mejor y ser menos tóxico que los inhibidores de la colinesterasa. Una terapia que combina la memantina con uno de los inhibidores de la colinesterasa ha producido resultados mixtos. La memantina está disponible como Namenda en tabletas orales de 5 y 10 mg.

Algunas investigaciones recientes se han centrado en el amiloide beta, porque las placas características de la enfermedad consisten principalmente en este péptido. Desafortunadamente, en ensayos clínicos recientes demostraron que dos anticuerpos antiamiloides: **solanezumab** y **bapineuzumab**, no lograron mejorar la cognición o retrasar la progresión de la AD. El **verubecestat**, un

inhibidor de la enzima de escisión de la proteína precursora de amiloide del sitio beta (BACE1, *beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme*), reduce la producción de β-amiloides. Este fármaco mostró seguridad en un ensayo clínico inicial, y están en curso ensayos de fase 3 para valorar su eficacia a más largo plazo. Otras investigaciones han sugerido que la acumulación de los ovillos filamentosos de la proteína tau es un componente crítico tanto del daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer como de varias otras afecciones neurodegenerativas. La acumulación de proteínas tau parece estar asociada con la disociación, en las neuronas, de los microtúbulos, lo que ha estimulado el interés en el desarrollo de fármacos que inhiban el desensamblaje de los microtúbulos, como la **epotilona-D**.

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

Fármacos antihipertensivos

En los países occidentales y en la mayoría de las culturas en las que la ingesta de sal es alta, aumenta con la edad la presión arterial, especialmente la presión sistólica. En las mujeres el aumento es más marcado después de los 50 años. Ahora los médicos creen que la hipertensión debe ser tratada en los ancianos, aunque a menudo esto fuera ignorado en el pasado. De hecho, un tratamiento más agresivo de la hipertensión es un factor que puede incidir en la disminución de los reportes de casos de demencia.

En el grupo de edad geriátrico, los principios básicos de la terapia cardiovascular no son diferentes de los descritos en el capítulo 11; pero se aplican, respecto de la alteración o posible alteración de la farmacocinética, los mecanismos compensadores directos y las precauciones habituales, respectivamente. Por ser seguras, deben ser más alentadas las terapias sin medicamentos (bajar de peso en caso de obesidad e ingesta moderada de la sal). En la terapia con medicamentos, las tiazidas son un primer paso razonable. La hipocalemia, la hiperglucemia y la hiperuricemia causadas por estos agentes son más relevantes en los ancianos, debido a una mayor prevalencia de las arritmias, la diabetes tipo 2 y la gota en estos pacientes. Por tanto, es importante el uso de dosis antihipertensivas bajas, en lugar de dosis diuréticas elevadas. Si se ajustan a la respuesta adecuada, los bloqueadores de los canales de calcio resultan efectivos y seguros. Estos bloqueadores son especialmente útiles en pacientes que también padecen de angina aterosclerótica (consúltese el capítulo 12). En pacientes con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, los bloqueadores beta son potencialmente peligrosos y menos útiles que los bloqueadores del canal de calcio en los pacientes mayores, a menos que exista una insuficiencia cardiaca crónica. También se considera que son menos útiles en los ancianos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, a menos que haya insuficiencia cardiaca o diabetes. Las drogas más potentes, como el minoxidil, rara vez se necesitan. Cada paciente que recibe medicamentos antihipertensivos debe ser examinado regularmente para detectar si se ha presentado una hipotensión ortostática, por el peligro que representan la isquemia cerebral y las caídas.

Agentes inotrópicos positivos

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad común y, en los ancianos, particularmente letal. El temor a esta afección es una de las razones por las cuales los médicos usan en exceso en este grupo de edad los glucósidos cardiacos. Los efectos tóxicos de la digoxina son particularmente peligrosos en la población geriátrica, ya que los ancianos son más susceptibles a las arritmias. La eliminación de la digoxina generalmente disminuye en el grupo de mayor edad, y aunque el volumen de distribución a menudo también disminuye, la vida media de este fármaco puede aumentarse en un 50% o más. Debido a que el medicamento es principalmente eliminado por los riñones, se debe considerar la función renal al diseñar un régimen de dosificación. No hay evidencia de que exista un aumento de la sensibilidad farmacodinámica hacia los efectos terapéuticos de los glucósidos cardiacos; de hecho, los estudios en animales sugieren una posible disminución de esta sensibilidad terapéutica. Por otro lado, es probable que exista un aumento de la sensibilidad a las acciones arritmogénicas tóxicas. En pacientes geriátricos, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipoxemia (de la enfermedad pulmonar) y la aterosclerosis coronaria contribuyen a la alta incidencia de arritmias inducidas por digitálicos. También se presentan con más frecuencia en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes toxicidades menos comunes de los digitálicos como el delirio, los cambios visuales y las anomalías endocrinas (véase capítulo 13).

Agentes antiarrítmicos

En los ancianos resulta particularmente desafiante tratar las arritmias, debido a la falta de una buena reserva hemodinámica, a la frecuencia de las alteraciones electrolíticas y a la alta prevalencia de una enfermedad coronaria significativa. Con el aumento de la edad, disminuye la eliminación y aumenta la vida media de la quinidina y la procainamida. Debería evitarse el uso de la disopramida en los tratamientos de la población geriátrica, debido a sus elevados niveles de toxicidad y a su acción antimuscarínica, que conduce a problemas de micción en los hombres; los efectos cardiacos inotrópicos negativos de este fármaco son particularmente indeseables en estos pacientes, porque conducen a una insuficiencia cardiaca. La eliminación de la lidocaína parece cambiar poco con el aumento de la edad; pero sí se ha comprobado que su vida media aumenta en los ancianos, por tanto, este grupo ofrece una mayor sensibilidad a sus efectos tóxicos, de ahí que se recomiende se reduzca la dosis de carga de este medicamento en los pacientes geriátricos.

Evidencias recientes han hecho notar que en muchos pacientes con fibrilación auricular —una arritmia muy común en los ancianos—, se reportan de manera adicional tanto un control simple de la frecuencia ventricular como una vuelta a la normalidad del ritmo sinusal. Por tanto, se deben tomar medidas (como medicamentos anticoagulantes) para reducir el riesgo de tromboembolismo ante la fibrilación auricular crónica.

TERAPIA ANTIMICROBIANA

Varios cambios relacionados con la edad contribuyen a la alta incidencia de infecciones en pacientes geriátricos. Una reducción en las defensas del huésped se manifiesta en el aumento de infecciones graves y cáncer en los ancianos. Esto puede reflejar una alteración de la función de los linfocitos T. En los pulmones, una edad mayor y una disminución de la eliminación mucociliar dependiente del tabaco aumentan significativamente la susceptibilidad a la infección. En el tracto urinario, la incidencia de infección grave en los hombres aumenta en gran medida por la retención urinaria y el cateterismo. Se deben mantener las inmunizaciones preventivas: la vacuna de la influenza debe administrarse anualmente, el toxoide tetánico cada 10 años y se debe admisitrar una dosis única de las vacunas antineumocócica y de zóster.

Desde 1940, los medicamentos antimicrobianos han contribuido más que cualquier otro grupo de medicamentos a la prolongación de la vida porque pueden compensar en cierta medida el deterioro de las defensas naturales. Los principios básicos de las terapias para los ancianos con estos agentes no son diferentes de los aplicables en pacientes más jóvenes y ya se han presentado en el capítulo 51. Los principales cambios farmacocinéticos se relacionan con la disminución de la función renal. Debido a que la mayoría de los antibióticos β-lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolónicos se excretan por esta vía, se pueden esperar cambios importantes en su vida media. Esto es particularmente importante en el caso de los aminoglucósidos, ya que causan una toxicidad dependiente de su concentración y de su tiempo de permanencia en el riñón y en otros órganos. La vida media de la gentamicina, la kanamicina y la netilmicina es más del doble. El aumento puede ser menos marcado para la tobramicina.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Una enfermedad muy común entre los ancianos es la osteoartritis. La artritis reumatoide es un problema exclusivamente geriátrico; pero el mismo tratamiento farmacológico suele aplicarse a ambos tipos de enfermedad. Los principios básicos establecidos en el capítulo 36 y las propiedades de los medicamentos antiinflamatorios allí descritos se aplican completamente en el presente capítulo.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory agents*) se deben usar con especial cuidado en pacientes geriátricos porque causan toxicidades a las que los ancianos son muy susceptibles. La aspirina puede causar la irritación gastrointestinal y el sangrado. En el caso de los NSAID, el más importante daño es el renal, que puede llegar a ser irreversible. Como estos medicamentos son eliminados principalmente por los riñones, se acumulan más rápidamente en el paciente geriátrico, especialmente si su función renal está comprometida más allá del rango promedio para su edad. En estos casos, se puede establecer fácilmente un círculo vicioso en el cual la acumulación de algún NSAID causa más daño renal y, por tanto, más acumulación. No hay evidencia de que los NSAID selectivos para la ciclooxigenasa (COX)-2 sean más seguros con respecto a la función renal. Los pacientes ancianos que reciben altas dosis de cualquier NSAID deben ser cuidadosamente controlados para detectar cualquier cambio en la función renal.

Los corticosteroides son extremadamente útiles en los pacientes de edad avanzada que no pueden tolerar dosis completas de los NSAID. Sin embargo, por lo regular causan un incremento de la osteoporosis, relacionado con la dosis y su duración, un efecto tóxico especialmente peligroso en los ancianos. No se sabe con certeza si este efecto inducido por el medicamento se puede reducir a través de un mayor consumo de calcio y vitamina D, pero sería prudente considerar estos agentes (y a los bisfosfonatos, si la osteoporosis ya está presente, consúltense las referencias de Qaseem) y alentar la práctica frecuente de ejercicios en todo paciente que tome corticosteroides.

FÁRMACOS OFTÁLMICOS

Fármacos utilizados en el glaucoma

El glaucoma es más común en los ancianos, pero su tratamiento no difiere del glaucoma con un inicio más temprano. El manejo del glaucoma se discute en el capítulo 10.

Degeneración macular

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD, *age-related macular degeneration*) es, en el mundo desarrollado, la causa más común de ceguera en los ancianos. Han sido reconocidas dos formas de AMD avanzada: la forma neovascular "húmeda", que se asocia con la intrusión de nuevos vasos sanguíneos en el espacio subretiniano, y la forma "seca", más común, que no se asocia con una vascularización anormal. Aunque se desconoce la causa de la AMD, está documentado que fumar es un factor de riesgo y se ha pensado que también contribuye a esta condición el estrés oxidativo. Sobre esta premisa, se han utilizado los antioxidantes para prevenir o retrasar la aparición de la AMD. Se encuentran disponibles formulaciones orales patentadas de vitaminas C y E, β-caroteno, óxido de zinc y óxido cúprico. Algunas formulaciones incluyen a los carotenoides luteína y zeaxantina, y a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3. Sin embargo, resultan modestas las evidencias que certifican la eficacia de estos antioxidantes.

El tratamiento de la AMD neovascular avanzada ha tenido un éxito moderado. Ahora puede ser tratada con fototerapia con láser o con anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) esta forma de AMD. Existen dos anticuerpos disponibles: bevacizumab (Avastin, utilizado sin aprobación) y ranibizumab (Lucentis), así como aflibercept (Eylea, un receptor de la proteína señuelo que se une a VEGF) y el oligopéptido pegaptanib (Macugen). El aflibercept también está aprobado para el tratamiento de la degeneración macular diabética. Estos agentes se inyectan en el vítreo para lograr un efecto local. El ranibizumab es extremadamente caro. Otros agentes que se unen al VEGF están en proceso de estudio.

REACCIONES ADVERSAS A LOS FÁRMACOS EN LAS PERSONAS MAYORES

Ha sido bien documentada la relación entre el número de fármacos ingerido y la aparición de reacciones adversas a los medicamentos (ADR, *adverse drug reactions*). En las instituciones de cuidados a largo plazo, en las que un alto porcentaje de la población es anciana, el número promedio de prescripciones por paciente varía entre 6 y 8. Los estudios han demostrado que el porcentaje de pacientes con reacciones adversas aumenta desde aproximadamente un 10% cuando se toma un solo medicamento, a casi un 100% cuando se toman 10 medicamentos. Por tanto, se puede esperar que aproximadamente la mitad de los pacientes que habitan en centros de cuidado a largo plazo tengan en algún momento ADR reconocidas o no reconocidas. Los pacientes que viven en el hogar suelen consultar a varios profesionales diferentes para distintas afecciones y acumular múltiples recetas de medicamentos con acciones superpuestas. Siempre es útil realizar un análisis del botiquín de estos pacientes. El análisis de la bolsa marrón consiste en pedir al paciente que traiga al médico una bolsa con todos los medicamentos, suplementos, vitaminas, etc., que está tomando. Algunas recetas serán duplicadas y otras innecesarias. El número total de medicamentos tomados a menudo puede reducirse de 30-50%.

La incidencia general de las reacciones adversas en pacientes geriátricos se estima en al menos el doble que en la población más joven. Entre las razones de esta alta incidencia se incluyen los errores en la prescripción médica y los errores en la administración de los fármacos por parte de los pacientes. Algunos errores médicos

se producen porque el galeno no advierte la importancia de los cambios en la farmacocinética según la edad y las enfermedades relacionadas con la edad. Otros errores son originados por el facultativo, si desconoce qué otros medicamentos han sido prescritos para el mismo paciente por otros profesionales, lo que conduce a la indicación de medicamentos incompatibles. Por ejemplo, la cimetidina, un fármaco bloqueador de H_2 que es frecuentemente recetado (o recomendado en su forma de venta libre) a los ancianos, causa más efectos adversos (p. ej., confusión o dificultad para hablar) en la población geriátrica que en pacientes más jóvenes. La cimetidina también inhibe el metabolismo hepático de muchos medicamentos, entre ellos la fenitoína, la warfarina y los bloqueadores beta. Si se agrega cimetidina al régimen de un paciente que haya estado tomando alguna de estas medicinas y no haya experimentado ningún efecto adverso, y no se ajusta la dosificación de esos otros medicamentos, este paciente puede desarrollar niveles sanguíneos marcadamente elevados de estos fármacos y, por tanto, toxicidad severa. En los capítulos 4 y 66 se describen ejemplos adicionales de fármacos que inhiben a las enzimas microsómicas hepáticas y que conducen a reacciones adversas.

Por las razones que se describen a continuación, los errores del paciente pueden ser resultado de la falta de adherencia. A menudo resultan de un uso de medicamentos sin receta, que son tomados sin el conocimiento del facultativo. Como se señaló en los capítulos 63 y 64, muchos medicamentos de venta libre, entre ellos muchos medicamentos a base de hierbas, contienen "ingredientes ocultos" con potentes efectos farmacológicos. Por ejemplo, muchos antihistamínicos contenidos en medicamentos de venta libre tienen significativos efectos sedantes y son intrínsecamente más peligrosos en pacientes en los que la función cognitiva se encuentra deteriorada. De manera similar, la acción antimuscarínica de algunos de estos fármacos puede precipitar la retención urinaria en hombres geriátricos o el glaucoma en pacientes con un ángulo estrecho de la cámara anterior. Si el paciente también está tomando un inhibidor del metabolismo como la cimetidina, la probabilidad de una reacción adversa aumenta en gran medida. Un paciente que tome un medicamento herbal que contiene gingko tiene más probabilidades de experimentar hemorragia mientras toma dosis bajas de aspirina.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA FARMACOLOGÍA GERIÁTRICA

Puede mejorarse mucho la calidad de vida de pacientes de edad avanzada y puede prolongarse su vida mediante un uso inteligente de los medicamentos. Sin embargo, el facultativo debe tener en cuenta los obstáculos prácticos para el cumplimiento de su función.

El costo de los medicamentos puede ser un gran desincentivo en pacientes con ingresos marginales de jubilación y que no están cubiertos o cuyo seguro de salud no tiene una cobertura adecuada. El facultativo debe conocer tanto el costo de cada prescripción como las terapias alternativas más económicas. Por ejemplo, el costo mensual de la terapia de la artritis con los NSAID más recientes puede exceder los $100, mientras que el del ibuprofeno genérico y el naproxeno, dos NSAID más antiguos, pero igualmente efectivos, aproximadamente $20.

La falta de adherencia puede ser el resultado del olvido o la confusión, especialmente si el paciente tiene varias prescripciones e intervalos de dosificación diferentes. Una encuesta realizada en 1986 mostró que la población de más de 65 años representaba 32% de los medicamentos recetados en Estados Unidos, aunque estos pacientes representaban sólo 11 a 12% de la población en ese momento. Dado que las prescripciones a menudo son escritas por varios profesionales diferentes, generalmente no hay ningún intento de diseñar regímenes "integrados" que usen medicamentos con intervalos de dosificación similares para las diversas afecciones que se están tratando. Los pacientes pueden olvidar las instrucciones sobre la necesidad de completar una duración fija de la terapia cuando se administra un ciclo de medicamento antiinfeccioso. La desaparición de los síntomas se considera a menudo como la mejor razón para detener la toma de medicamentos, especialmente si la prescripción es costosa.

La falta de adherencia también puede ser deliberada. La decisión de no tomar un medicamento puede basarse en su experiencia previa. Puede haber excelentes razones para tal incumplimiento "inteligente", y el profesional debe tratar de obtenerlos. Esos esfuerzos también pueden mejorar el cumplimiento de los regímenes de medicamentos alternativos, porque alistar al paciente como participante en las decisiones terapéuticas aumenta la motivación para tener éxito.

Algunos errores al tomar los medicamentos son causados por discapacidades físicas. La artritis, el temblor y los problemas visuales pueden contribuir. Los medicamentos líquidos que deben medirse "a cucharadas" son especialmente inapropiados para pacientes con cualquier tipo de temblor o discapacidad motora. El uso de una jeringa de dosificación es esencial en tales casos. Debido a la disminución de la producción de saliva, los pacientes mayores a menudo tienen dificultades para tragar tabletas grandes. Si un paciente tiene artritis, las presentaciones "a prueba de niños" a menudo también son "a prueba de mayores". Las cataratas y la degeneración macular ocurren en un gran número de pacientes mayores de 70 años. Por tanto, las etiquetas en los frascos recetados deben ser lo suficientemente grandes como para que el paciente con visión disminuida las lea, o deben tener un código de colores si el paciente puede ver, pero no leer. Debido a problemas de audición, incluso instrucciones cuidadosamente entregadas con respecto al uso de los medicamentos pueden no ser entendidas por el paciente; en éstos las instrucciones escritas pueden ser imprescindibles.

En el paciente geriátrico una terapia farmacológica tiene un considerable potencial de efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. El equilibrio quizás pueda orientarse en la dirección correcta mediante el cumplimiento de algunos principios:

1. Lleve un cuidadoso historial de los medicamentos. Tenga en cuenta que una enfermedad a ser tratada puede haber sido inducida por medicamentos, y que los medicamentos que prescriba pueden producir interacciones con otros medicamentos bajo cuyo régimen ya se encuentre el paciente.
2. Prescriba haciéndolo con las indicaciones específicas y racionales. No recete omeprazol para la "dispepsia". Tenga en cuenta que hay organizaciones nacionales y sitios web como UpToDate.com que publican regularmente guías de expertos.
3. Defina siempre el objetivo de la terapia con medicamentos. Comience con pequeñas dosis y luego ajuste la respuesta deseada. Espere al menos tres vidas medias (ajustadas por la edad) antes de aumentar la dosis. Si en un adulto no ocurre la respuesta esperada a una dosis normal, siempre verifique los niveles sanguíneos. Y si la respuesta esperada no se corresponde con el nivel apropiado de sangre, cambie a un medicamento diferente.
4. Mantenga un alto índice de sospecha con respecto a las reacciones e interacciones medicamentosas. Sepa qué otros medicamentos está tomando el paciente, incluidos los de venta libre y botánicos (a base de hierbas).

5. Simplifique el régimen tanto como sea posible. Cuando se prescriben medicamentos múltiples, trate de usar medicamentos que puedan tomarse a la misma hora del día. Siempre que sea posible, reduzca la cantidad de medicamentos que se toman.

REFERENCIAS

American College of Cardiology Foundation Task Force. ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037.

American Geriatrics Society 2015 Beers Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227.

Ancolli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:95.

Aronow WS. Drug treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly persons. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2005;60:1597.

Blackburn EH, Epel ES, Liu J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015; 350:1193.

Calcado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med* 2009;361:2353.

Chatap G, Giraud K, Vincent JP. Atrial fibrillation in the elderly: Facts and management. *Drugs Aging* 2002;19:819.

Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31.

Dergal JM, *et al*. Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. *Drugs Aging* 2002;19:879.

Docherty JR. Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. *Auton Neurosci* 2002;96:8.

Drugs for cognitive loss and dementia. *Treat Guidel Med Lett* 2013;11:95.

Epstein NU, *et al*. Medication for Alzheimer's disease and associated fall hazard: A retrospective cohort study from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Drugs Aging* 2014;31:125.

Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:30.

Gandy S. Lifelong management of amyloid-beta metabolism to prevent Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:864.

Guarente L. Sirtuins, aging, and medicine. *N Engl J Med* 2011;364:2235.

Hubbard BP, Sinclair DA. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35:146.

Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606.

Japp D, *et al*. Mineralocorticoid receptor antagonists in elderly patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Age Aging* 2017;46:18.

Kelly AS, Morrison RS. Palliative care for the seriously ill. *N Engl J Med* 2015;373:747.

Kennedy BK, Pennypacker JK. Drugs that modulate aging: the promising yet difficult path ahead. *Translat Res* 2013; 163:1.

Kirby J, *et al*. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2006; 23:227.

Lachs MS, Pillemer KA. Elder abuse. *N Engl J Med* 2015;373:1947.

Lamming DW, *et al*. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science;* 2012 335:1638.

Langa KM, *et al*. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 2017; 177:51.

Levey AS, *et al*. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2006;145:247.

Lipska KJ, *et al*. Polypharmacy in the aging patient. A review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2016;315:1034.

Mangoni AA. Cardiovascular drug therapy in elderly patients: Specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. *Drugs Aging* 2005; 22:913.

Moreno JA, *et al*. Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice. *Sci Transl Med* 2013;5:206ra138.

Morrison LJ, Morrison RS. Palliative care and pain management. *Med Clin N Am* 2006;90:983.

Palmer AM. Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: Progress and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:141.

Press D, Alexander M. Treatment of dementia. www.uptodate.com 2014;topic 5073.

Qaseem A, *et al*. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2017;doi: 10.7326/M15-1361.

Qato DM, *et al*. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867.

Rabow MW, Pantilat SZ. Palliative care and pain management. In: Papadakis MA, McPhee SJ (eds.). *Current Medical Diagnosis & Treatment;* 2017. McGraw-Hill; 2017.

Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science* 2006;314:781.

Satizabal CL, *et al*. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016;374:523.

Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: Impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J* 2005;11:449.

Staskin DR. Overactive bladder in the elderly: A guide to pharmacological management. *Drugs Aging* 2005;22:1013.

Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders. *JAMA* 2010;304:1592.

Teixeira A, *et al*. Management of acute heart failure in elderly patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:422.

Vaillaint GE. Aging Well. Little, Brown; 2002.

Vandenberghe R, *et al*. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res Ther* 2016;8:18.

Vik SA, *et al*. Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. *Drugs Aging* 2006;23:345.

Wright JT Jr, *et al*. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Este paciente tiene varias condiciones que justifican un tratamiento cuidadoso. La hipertensión es eminentemente tratable; los pasos descritos en el capítulo 11 son apropiados y efectivos tanto en ancianos como en pacientes jóvenes. La educación del paciente es fundamental para combatir su reticencia a tomar sus medicamentos. La enfermedad de Alzheimer puede responder a uno de los siguientes agentes anticolinesterásicos (donepezil, rivastigmina, galantamina). De forma alternativa, puede prepararse un tratamiento con memantina. Desafortunadamente, la degeneración macular relacionada con la edad (la causa más probable de sus dificultades visuales) no se trata con la misma facilidad; pero la variedad "húmeda" (neovascular) puede responder bien a uno de los medicamentos actualmente disponibles (bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib). Sin embargo, estas terapias son costosas.

CAPÍTULO

61 Farmacología dermatológica

Dirk B. Robertson, MD
y Howard I. Maibach, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 43 años acude a consulta por empeoramiento de la rosácea. Inicialmente respondió al gel de metronidazol tópico una vez al día al 0.75% con una limpieza excelente del componente papulo-pustular de su acné rosácea. Recientemente, ella ha notado un incremento en el eritema facial persistente. ¿Qué opciones terapéuticas están disponibles?

Las enfermedades de la piel ofrecen oportunidades especiales para el clínico. En particular, la vía de administración tópica es especialmente apropiada para enfermedades de la piel, aunque algunas enfermedades dermatológicas responden igual de bien o mejor a fármacos administrados sistémicamente.

Los principios farmacocinéticos generales que rigen el uso de medicamentos aplicados a la piel son los mismos que los que intervienen en otras vías de administración (véanse los capítulos 1 y 3). Aunque a menudo se representa como una estructura simple de tres capas, la piel humana es una serie compleja de barreras de difusión (figura 61-1). La cuantificación del flujo de fármacos y excipientes de fármacos a través de estas barreras es la base para el análisis farmacocinético de la terapia dermatológica y las técnicas para hacer tales mediciones están aumentando rápidamente en número y sensibilidad.

Las principales variables que determinan la respuesta farmacológica a los fármacos aplicados a la piel incluyen:

1. **Variación regional en la penetración del fármaco:** Por ejemplo, el escroto, la cara, la axila y el cuero cabelludo son mucho más permeables que el antebrazo y pueden requerir menos fármaco para un efecto equivalente.
2. **Gradiente de concentración:** El incremento del gradiente de concentración aumenta la masa del fármaco transferido por unidad de tiempo, al igual que en el caso de la difusión a través de otras barreras (véase capítulo 1). Por tanto, la resistencia a los corticosteroides tópicos se puede superar a veces mediante el uso de mayores concentraciones de fármaco.
3. **Horario de dosificación:** Debido a sus propiedades físicas, la piel actúa como un reservorio para muchos fármacos. Por consiguiente, la "vida media local" puede ser lo suficientemente larga como para permitir la aplicación una vez al día de fármacos con vidas medias sistémicas cortas. Por ejemplo, la aplicación de corticosteroides una vez al día parece ser tan efectiva como múltiples aplicaciones en muchas condiciones.
4. **Excipientes y oclusión:** Un excipiente apropiado maximiza la capacidad del fármaco para penetrar las capas externas de la piel. Además, a través de sus propiedades físicas (efectos humectantes o de secado), los excipientes pueden tener efectos terapéuticos importantes. La oclusión (aplicación de una envoltura de plástico para mantener el fármaco y su excipiente en estrecho contacto con la piel) es extremadamente efectiva para maximizar la eficacia.

REACCIONES A FÁRMACOS DERMATOLÓGICOS

La piel reacciona a muchos fármacos sistémicos con una variedad de respuestas generadoras de síntomas. Además, algunos fármacos dermatológicos en sí mismos causan reacciones en la piel. Los principales tipos de reacciones se resumen en el cuadro 61-1.

EXCIPIENTES DERMATOLÓGICOS

Los fármacos tópicos generalmente consisten en ingredientes activos incorporados en un excipiente que facilita la aplicación cutánea. Las consideraciones importantes en la selección del excipiente incluyen la solubilidad del agente activo en éste; el nivel de liberación del agente del excipiente; la capacidad del excipiente para hidratar el estrato córneo, mejorando así la penetración; la

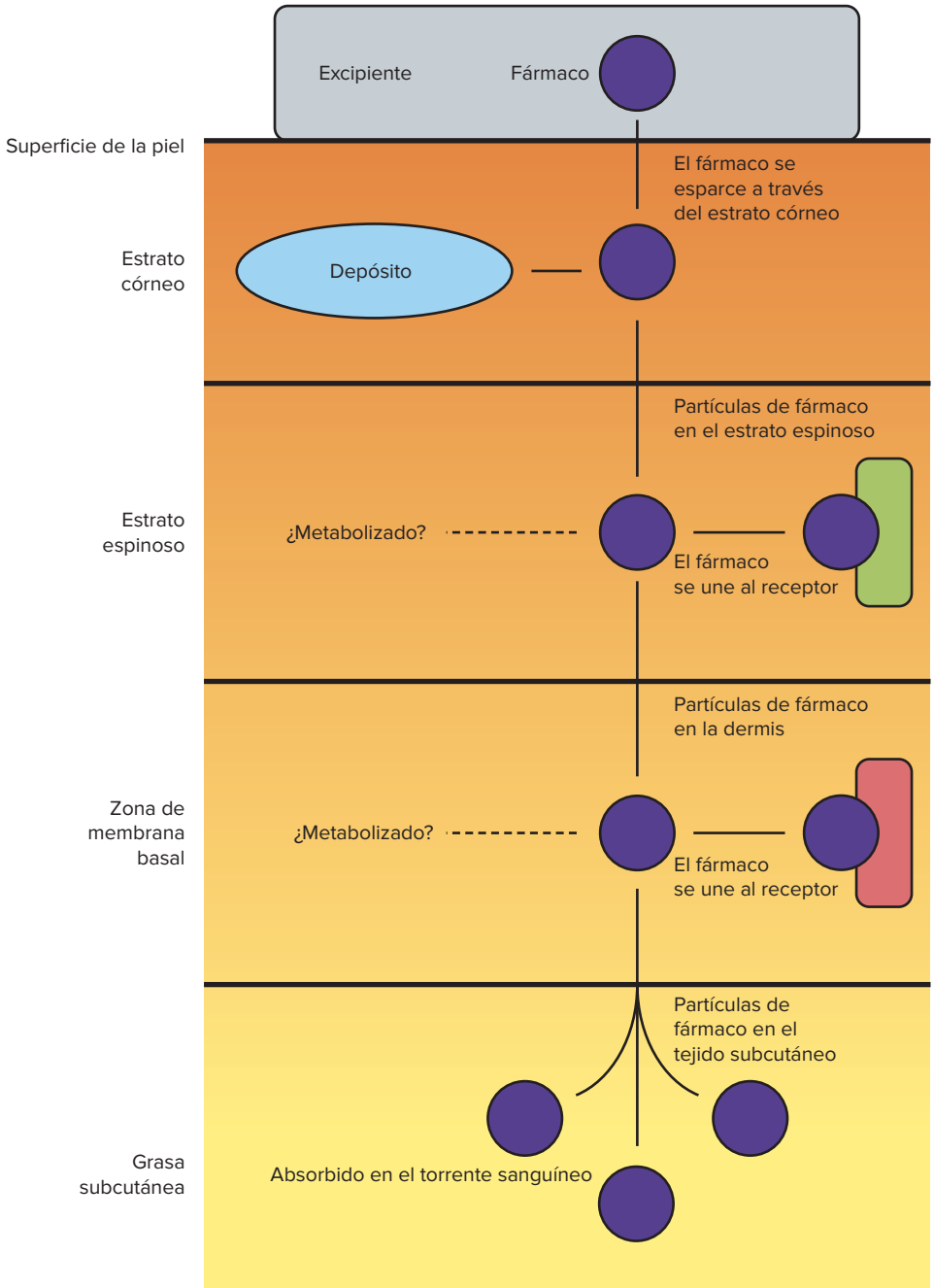


FIGURA 61-1 Diagrama esquemático de la absorción percutánea. (Vuelto a dibujar a partir de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV. *Dermatology*. Appleton & Lange, 1991.)

estabilidad del agente terapéutico en el excipiente; e interacciones, químicas y físicas, del excipiente, estrato córneo y agente activo.

En dependencia del excipiente, las formulaciones dermatológicas se pueden clasificar como tinturas, apósitos húmedos, lociones, geles, aerosoles, polvos, pastas, cremas, espumas y ungüentos. La capacidad del excipiente para retrasar la evaporación de la superficie de la piel aumenta en esta serie, siendo menor en tinturas y apósitos húmedos y mayor en ungüentos. En general, la inflamación aguda con exudado, vesiculación y formación de costras se trata mejor con preparaciones de secado como tinturas, apósitos húmedos y lociones, mientras que la inflamación crónica con xerosis, descamación y liquenificación se trata mejor mediante preparaciones con más lubricantes como cremas y ungüentos. Las tinturas, lociones, geles, espumas y aerosoles son convenientes para su aplicación en el cuero cabelludo y las áreas pilosas. Las cremas emulsionadas de tipo evanescente se pueden usar en áreas intertriginosas sin causar maceración.

Los agentes emulsionantes proporcionan preparaciones homogéneas y estables cuando se combinan mezclas de líquidos no miscibles como cremas de aceite en agua. Algunos pacientes desarrollan irritación a causa de estos agentes. La sustitución por una

CUADRO 61-1 Reacciones cutáneas locales a fármacos tópicos

Tipo de reacción	Mecanismo	Comentarios
Irritación	No alérgico	Reacción local más común
Fotoirritación	No alérgico	Fototoxicidad; normalmente requiere exposición UVA
Dermatitis alérgica por contacto	Alérgico	Hipersensibilidad retardada tipo IV
Dermatitis fotoalérgica por contacto	Alérgico	Hipersensibilidad retardada tipo IV; normalmente requiere exposición UVA
Urticaria inmunológica por contacto	Alérgico	Hipersensibilidad inmediata tipo I mediada por IgE; puede resultar en anafilaxia
Urticaria no inmunológica por contacto	No alérgico	Urticaria por contacto más común; ocurre sin sensibilización previa

preparación que no los contenga o el uso de una que contenga una concentración menor puede resolver el problema.

AGENTES ANTIBACTERIANOS

PREPARACIONES ANTIBACTERIANAS TÓPICAS

Los agentes antibacterianos tópicos pueden ser útiles para prevenir infecciones en heridas limpias, en el tratamiento temprano de dermatosis y heridas infectadas, en la reducción de la colonización de las fosas nasales por estafilococos, en la desodorización axilar y en el tratamiento del acné común. La eficacia de los antibióticos en estas aplicaciones tópicas no es uniforme. La farmacología general de los antimicrobianos se analiza en los capítulos 43-51.

Algunos antiinfecciosos tópicos contienen corticosteroides además de antibióticos. No hay evidencia convincente de que los corticosteroides tópicos inhiban el efecto antibacteriano de los antibióticos cuando los dos se incorporan en la misma preparación. En el tratamiento de las dermatosis infectadas de forma secundaria, que están generalmente colonizadas con estreptococos, estafilococos o ambos, la terapia combinada puede ser superior a la terapia con corticosteroides solos. Las combinaciones antibiótico-corticosteroides pueden ser útiles en el tratamiento de dermatitis de pañal, otitis externa y eczema impetiginizado.

La selección de un antibiótico particular depende del diagnóstico y, cuando sea apropiado, del cultivo *in vitro* y de los estudios de sensibilidad de muestras clínicas. Los patógenos aislados de la mayoría de las dermatosis infectadas son estreptococos β-hemolíticos del grupo A, *Staphylococcus aureus* o ambos. Los patógenos presentes en las heridas quirúrgicas serán aquellos que habitan en el medio ambiente. Por tanto, la información sobre los patrones regionales de resistencia a los fármacos es importante para seleccionar un agente terapéutico. Las preparaciones antibacterianas tópicas preempaquetadas que contienen múltiples antibióticos están disponibles en dosis fijas muy por encima del umbral terapéutico. Estas formulaciones ofrecen las ventajas de eficacia en infecciones mixtas, cobertura más amplia para infecciones debidas a patógenos indeterminados y resistencia microbiana retardada a cualquier componente antibiótico único.

BACITRACINA Y GRAMICIDINA

La bacitracina y la gramicidina son antibióticos peptídicos, activos contra organismos grampositivos como estreptococos, neumococos y estafilococos. Además, la mayoría de los cocos anaeróbicos, neisseriae, los bacilos del tétanos y los bacilos de la difteria son sensibles. La bacitracina se combina en una base de ungüento solo o en combinación con neomicina, polimixina B o ambos. El uso de la bacitracina en las narinas anteriores puede disminuir temporalmente la colonización por estafilococos patógenos. La resistencia microbiana puede desarrollarse después de un uso prolongado. El síndrome de urticaria por contacto inducida por bacitracina, incluyendo la anafilaxia, ocurre raramente. La dermatitis alérgica por contacto ocurre con frecuencia y la urticaria alérgica inmunológica por contacto pocas veces. La bacitracina se absorbe poco a través de la piel, por lo que la toxicidad sistémica es rara.

La gramicidina está disponible sólo para uso tópico, en combinación con otros antibióticos como neomicina, polimixina, bacitracina y nistatina. La toxicidad sistémica limita este fármaco al uso tópico. La incidencia de sensibilización después de la aplicación tópica es excesivamente baja en las concentraciones terapéuticas.

MUPIROCINA

La mupirocina (ácido pseudomónico A) no guarda relación estructuralmente con otros agentes antibacterianos tópicos actualmente disponibles. La mayoría de las bacterias aeróbicas grampositivas, incluyendo *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*), son sensibles a la mupirocina (véase capítulo 50). Es eficaz en el tratamiento del impétigo causado por *S. aureus* y estreptococos β-hemolíticos del grupo A.

La pomada de mupirocina intranasal para la eliminación del transporte nasal de *S. aureus* puede estar asociada con la irritación de las membranas mucosas causada por el excipiente de polietilenglicol. La mupirocina no se absorbe considerablemente de forma sistémica después de la aplicación tópica en la piel intacta.

RETAPAMULIN

El retapamulin (Altabax) es un derivado semisintético de la pleromutilina eficaz en el tratamiento de la infección cutánea superficial no complicada causada por estreptococos β-hemolíticos del grupo A y *S. aureus*, excluyendo MRSA. La pomada tópica de retapamulin al 1% está indicada para su uso en pacientes adultos y pediátricos, de 9 meses o más, para el tratamiento del impétigo. El régimen de tratamiento recomendado es una aplicación dos veces al día durante 5 días. El retapamulin es bien tolerado con sólo una irritación local ocasional del sitio de tratamiento. Aunque es poco común, se ha informado de dermatitis alérgica por contacto.

SULFATO DE POLIMIXINA B

La polimixina B es un antibiótico peptídico efectivo contra organismos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella*. La mayoría de las cepas de *Proteus* y *Serratia* son resistentes, al igual que todos los organismos grampositivos. Las preparaciones tópicas se pueden combinar en una

solución o base de pomada. Numerosas combinaciones de antibióticos preenvasados contienen polimixina B. Las concentraciones séricas detectables son difíciles de lograr con la aplicación tópica, pero la dosis diaria total aplicada a la piel denudada o a heridas abiertas no debe exceder los 200 mg para reducir la probabilidad de neurotoxicidad y nefrotoxicidad. La dermatitis alérgica por contacto como consecuencia del sulfato de polimixina B tópicamente aplicado es poco común.

NEOMICINA Y GENTAMICINA

La neomicina y la gentamicina son antibióticos aminoglucósidos activos contra organismos gramnegativos, incluyendo *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. La gentamicina muestra generalmente una mayor actividad que la neomicina contra *P. aeruginosa*. La gentamicina también es más activa contra los estafilococos y los estreptococos β-hemolíticos del grupo A. El uso tópico generalizado de gentamicina, especialmente en un entorno hospitalario, debe evitarse para frenar la aparición de organismos resistentes a la gentamicina.

La neomicina está disponible en numerosas formulaciones tópicas, sola y en combinación con polimixina, bacitracina y otros antibióticos. También está disponible como un polvo estéril para uso tópico. La gentamicina está disponible como una pomada o crema.

La aplicación tópica de neomicina rara vez da como resultado concentraciones séricas detectables. Sin embargo, en el caso de la gentamicina, las concentraciones séricas de 1-18 mcg/mL son posibles si el fármaco se aplica en una preparación miscible con agua en áreas grandes de piel denudada, como en pacientes quemados. Ambos fármacos son solubles en agua y se excretan principalmente en la orina. La insuficiencia renal puede permitir la acumulación de estos antibióticos, con posible nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad.

La neomicina causa dermatitis alérgica por contacto con frecuencia, particularmente si se aplica a dermatosis eczematosas o si está compuesta en un excipiente de pomada. Cuando se produce sensibilización, es posible la sensibilidad cruzada a estreptomicina, kanamicina, paromomicina y gentamicina.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS EN EL ACNÉ

Los antibióticos sistémicos utilizados tradicionalmente en el tratamiento del acné común se han mostrado eficaces cuando se aplican por vía tópica. Actualmente, se usan dos antibióticos de forma tópica para esta indicación: fosfato de clindamicina y eritromicina base. La eficacia de la terapia tópica es menor que la conseguida mediante su administración oral. Por tanto, la terapia tópica sólo es adecuada generalmente en casos leves a moderados de acné inflamatorio.

Clindamicina

La clindamicina tiene actividad *in vitro* contra *Propionibacterium acnes*; se presupone que esto sea el mecanismo de su efecto beneficioso en la terapia del acné. Aproximadamente se absorbe un 10% de una dosis aplicada, y se han notificado casos raros de diarrea sanguinolenta y colitis seudomembranosa después de la aplicación tópica.

El excipiente hidroalcohólico y la formulación de espuma (Evoclin) pueden causar sequedad e irritación de la piel, con quejas de ardor y escozor. Las formulaciones de gel y loción a base de agua son bien toleradas y es menos probable que causen irritación. La dermatitis alérgica por contacto es poco común. La clindamicina también está disponible en geles tópicos de combinación fija con peróxido de benzoilo (Acanya, BenzaClin, Duac, Onexton) y con tretinoína (Velitin, Ziana).

Eritromicina

En preparaciones tópicas, la eritromicina base en lugar de una sal se usa para facilitar la penetración. El mecanismo de acción de la eritromicina tópica en el acné común inflamatorio es desconocido, pero se presume que se deba a sus efectos inhibitorios en *P. acnes*. Una complicación de la terapia tópica es el desarrollo de cepas de organismos resistentes a los antibióticos, incluyendo los estafilococos. Si esto ocurre en asociación con una infección clínica, debe suspenderse la eritromicina tópica y debe iniciarse el tratamiento antibiótico sistémico apropiado. Las reacciones locales adversas a la solución de eritromicina pueden incluir una sensación de ardor en el momento de la aplicación y el secado e irritación de la piel. El gel tópico a base de agua es menos seco y se puede tolerar mejor. La dermatitis alérgica por contacto es poco frecuente. La eritromicina también está disponible en una preparación de combinación fija con peróxido de benzoilo (Benzamicina) para el tratamiento tópico del acné común.

Metronidazol

El metronidazol tópico es eficaz en el tratamiento de la rosácea. El mecanismo de acción es desconocido, pero puede estar relacionado con los efectos inhibidores del metronidazol en *Demodex brevis*; alternativamente, el fármaco puede actuar como un agente antiinflamatorio por efecto directo en la función celular de los neutrófilos. El metronidazol oral ha demostrado ser un carcinógeno en especies sensibles de roedores, por lo que no se recomienda el uso tópico durante el embarazo, ni en las madres que amamantan ni en los lactantes.

Los efectos locales adversos de la formulación de gel a base de agua (MetroGel) incluyen sequedad, ardor y escozor. Las formulaciones menos secas pueden tolerarse mejor (MetroCream, MetroLotion y crema Noritate). Se debe tener precaución al aplicar metronidazol cerca de los ojos para evitar el lagrimeo excesivo.

Ivermectina

La ivermectina tópica está disponible como crema al 1% (Soolantra) para el tratamiento de lesiones inflamatorias de la rosácea. El mecanismo de acción es desconocido. La ivermectina oral tiene actividad antiparasitaria contra los ácaros *Demodex* y posiblemente un efecto antiinflamatorio. La aplicación tópica es bien tolerada con quejas ocasionales de ardor e irritación.

Sulfacetamida de sodio

La sulfacetamida tópica está disponible sola como una loción al 10% (Klaron) y como un lavado al 10% (Ovace), y en varias preparaciones en combinación con azufre para el tratamiento del acné común y el acné rosácea. Se cree que el mecanismo de acción es la inhibición de *P. acnes* mediante la inhibición competitiva de la utilización del ácido *p*-aminobenzoico. Aproximadamente 4% de la sulfacetamida aplicada tópicamente se absorbe por vía percutánea y, por tanto, su uso está contraindicado en pacientes que tienen una hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas.

Dapsona

La dapsona tópica está disponible en forma de gel al 5% y al 7.5% (Aczone) para el tratamiento del acné común. El mecanismo de ac-

ción es desconocido. No se ha demostrado que el uso tópico en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) cause hemólisis o anemia clínicamente relevante, pero se observó una ligera disminución en la concentración de hemoglobina en pacientes con deficiencia de G6PD, lo que sugiere una hemólisis leve. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en asociación con gel tópico de dapsona, y su uso debe evitarse en pacientes con metahemoglobinemia congénita o idiopática. Los efectos secundarios locales adversos incluyen sequedad leve, enrojecimiento, exceso de grasa y descamación de la piel. La aplicación de gel de dapsona seguido de peróxido de benzoilo puede provocar una decoloración amarilla temporal de la piel y el cabello.

AGENTES ANTIFÚNGICOS

El tratamiento de las infecciones fúngicas superficiales causadas por hongos dermatofíticos se puede lograr 1) con agentes antifúngicos tópicos, por ejemplo, clotrimazol, efinaconazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, ciclopirox olamina, naftifina, terbinafina, butenafina y tolnaftato; o 2) con agentes administrados por vía oral, es decir, griseofulvina, terbinafina, fluconazol e itraconazol. Sus mecanismos de acción se describen en el capítulo 48. Las infecciones superficiales causadas por especies de *Candida* se pueden tratar con aplicaciones tópicas de clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, oxiconazol, ciclopirox olamina, nistatina o anfotericina B.

PREPARACIONES ANTIFÚNGICAS TÓPICAS

DERIVADOS AZÓLICOS TÓPICOS

Los imidazoles tópicos, que incluyen clotrimazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol y sulconazol, tienen una amplia gama de actividad contra los dermatofitos (*Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*) y las levaduras, incluyendo *Candida albicans* y *Pityrosporum orbiculare* (véase capítulo 48).

El miconazol (Monistat, Micatin) está disponible para aplicación tópica como crema o loción y como crema vaginal o supositorios para su uso en la candidiasis vulvovaginal. El clotrimazol (Lotrimin, Mycelex) está disponible para la aplicación tópica en la piel como una crema o loción y como una crema vaginal y tabletas para su uso en la candidiasis vulvovaginal.

El efinaconazol (Jublia) está disponible como una solución al 10% para el tratamiento de la onicomicosis de las uñas de los pies. La aplicación diaria a las uñas de los pies afectados debe continuarse durante 48 semanas.

Los niveles de curación completa en los ensayos clínicos se encuentran entre 15 y 18%. El econazol (Spectazol) está disponible como una crema para aplicación tópica. El oxiconazol (Oxistat) está disponible como crema y loción para uso tópico. El ketoconazol (Nizoral) está disponible como una crema para el tratamiento tópico de la dermatofitosis y la candidiasis y como un champú o espuma para el tratamiento de la dermatitis seborreica. El luliconazol (Luzu) está disponible como una crema. El sulconazol (Exelderm) está disponible como una crema o solución. El sertaconazol (Ertaczo) está disponible como una crema. Se han introducido combinaciones fijas antifúngico-corticosteroides tópicas sobre la base de proporcionar una mejora sintomática más rápida que cuando se usa un agente antifúngico solo. La crema de dipropionato de clotrimazol-betametasona (Lotrisone) es una de esas combinaciones.

Una o dos veces al día, la aplicación sobre el área afectada dará como resultado generalmente la limpieza de las infecciones superficiales por dermatofitos en 2-3 semanas, aunque la medicación debe continuarse hasta que se confirme la erradicación del organismo. La candidiasis paroniquial e intertriginosa puede tratarse eficazmente con cualquiera de estos agentes cuando se aplica tres o cuatro veces al día. La dermatitis seborreica debe tratarse con aplicaciones de ketoconazol dos veces al día hasta que se obtenga una limpieza clínica.

Las reacciones locales adversas a los imidazoles pueden incluir escozor, prurito, eritema e irritación local. La dermatitis alérgica por contacto es poco común.

CICLOPIROX OLAMINA

El ciclopirox olamina es un agente antimicótico sintético de amplio espectro con actividad inhibitoria contra dermatofitos, especies de *Candida* y *P. orbiculare*. Este agente inhibe la captación de precursores de síntesis macromolecular; el sitio de acción es probablemente la membrana de la célula fúngica.

Los estudios farmacocinéticos indican que 1-2% de la dosis se absorbe cuando se aplica como una solución en la espalda debajo de un apósito oclusivo. El ciclopirox olamina está disponible como crema y loción al 1% (Loprox) para el tratamiento tópico de dermatomicosis, candidiasis y tiña versicolor. La incidencia de reacciones adversas ha sido baja. Se ha informado de prurito y empeoramiento de la enfermedad clínica. Las posibilidades para la dermatitis alérgica por contacto son pequeñas.

Un 8% de ciclopirox olamina tópico (esmalte de uñas Penlac) está aprobado para el tratamiento de la onicomicosis leve a moderada de las uñas de las manos y los pies. Aunque se tolera bien con efectos secundarios mínimos, los niveles de curación completa en los ensayos clínicos se encuentran entre 5.5 y 8.5%.

TAVABOROL

El tavaborol es el primer fármaco antifúngico oxaborol aprobado para el tratamiento de la onicomicosis en las uñas de los pies. El tavaborol bloquea la síntesis de proteínas fúngicas inhibiendo la sintetasa de ácido ribonucleico de transferencia de aminoacilo. El tavaborol está disponible como una solución al 5% (Kerydin) que se debe aplicar a las uñas de los pies afectados una vez al día durante 48 semanas. Los niveles de curación completa en ensayos clínicos están entre 6.5% y 9.1%.

ALILAMINAS: NAFTIFINA Y TERBINAFINA

El clorhidrato de naftifina y la terbinafina (Lamisil) son alilaminas muy activas contra los dermatofitos pero menos activas contra las levaduras. La actividad antifúngica se deriva de la inhibición selectiva de la escualeno epoxidasa, una enzima clave para la síntesis de ergosterol (véase la figura 48-1).

Están disponibles como cremas al 1% y en otras formas para el tratamiento tópico de la dermatofitosis, para ser aplicadas en un programa de dosificación dos veces al día durante 1-2 semanas. Las reacciones adversas incluyen irritación local, sensación de ardor y eritema. El contacto con las membranas mucosas debe evitarse.

BUTENAFINA

El clorhidrato de butenafina (Mentax) es una bencilamina estructuralmente relacionada con las alilaminas. Al igual que con las alilaminas, la butenafina inhibe la epoxidación del escualeno, bloqueando así la síntesis del ergosterol, un componente esencial de las membranas de las células fúngicas. La butenafina está disponible como una crema al 1% para su aplicación una vez al día en el tratamiento de la dermatofitosis superficial.

TOLNAFTATO

El tolnaftato es un compuesto antifúngico sintético efectivo por vía tópica contra las infecciones por dermatofitos causadas por *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*. También es activo contra *P. orbiculare* pero no contra *Candida*.

El tolnaftato (Aftate, Tinactin) está disponible en forma de crema, solución, polvo o aerosol en polvo para su aplicación dos veces al día a las áreas infectadas. Las repeticiones después del cese de la terapia son comunes, y las infecciones de las palmas de las manos, las plantas de los pies y las uñas no responden generalmente al tolnaftato solo. El polvo o el aerosol en polvo se pueden usar crónicamente después del tratamiento inicial en pacientes sensibles a infecciones por tiña. El tolnaftato es generalmente bien tolerado y pocas veces causa irritación o dermatitis alérgica por contacto.

NISTATINA Y ANFOTERICINA B

La nistatina y la anfotericina B son útiles en la terapia tópica de las infecciones por *C. albicans*, pero son ineficaces contra los dermatofitos. La nistatina se limita al tratamiento tópico de las infecciones por cándida de la piel y la mucosa debido a su estrecho espectro y a su absorción insignificante del tracto gastrointestinal después de la administración oral. La anfotericina B tiene un espectro antifúngico más amplio y se usa por vía intravenosa en el tratamiento de muchas micosis sistémicas (véase capítulo 48) y, en menor medida, en el tratamiento de infecciones cutáneas por *Candida*.

La dosificación recomendada para las preparaciones tópicas de nistatina en el tratamiento de la candidiasis paroniquial e intertriginosa es la aplicación dos o tres veces al día. La candidiasis oral (aftas) se trata con enjuague bucal con 5 mL (niños, 2 mL) de suspensión oral de nistatina en la boca durante varios minutos cuatro veces al día antes de tragar.

Una terapia alternativa para la candidiasis oral es la retención de una tableta vaginal en la boca hasta que se disuelva cuatro veces al día. La candidiasis perianal, vaginal, vulvar y del pañal, recurrentes o resistentes al tratamiento, pueden responder a la nistatina oral, 0.5-1 millón de unidades en adultos (100 000 unidades en niños) cuatro veces al día, además de la terapia local. La candidiasis vulvovaginal se puede tratar mediante la inserción de 1 tableta vaginal dos veces al día durante 14 días, y luego por la noche durante 14-21 días adicionales.

La anfotericina B (Fungizona) está disponible para uso tópico en forma de crema y loción. La dosis recomendada en el tratamiento de candidiasis paroniquial e intertriginosa es la aplicación de dos a cuatro veces al día en la zona afectada.

Los efectos adversos asociados con la administración oral de nistatina incluyen náuseas leves, diarrea y vómitos ocasionales. La aplicación tópica no es irritante, y la hipersensibilidad alérgica por contacto es extremadamente poco frecuente. La anfotericina B tópica es bien tolerada y sólo en ocasiones localmente irritante. El fármaco puede causar una coloración amarilla temporal de la piel, especialmente cuando se usa el excipiente de crema.

AGENTES ANTIFÚNGICOS ORALES

DERIVADOS ORALES DE AZOL

Los derivados de azol actualmente disponibles para el tratamiento oral de las infecciones por cándida y dermatofitos incluyen fluconazol (Diflucan) e itraconazol (Sporanox). Como se discutió en el capítulo 48, los derivados de imidazol actúan al afectar la permeabilidad de la membrana celular de células sensibles a través de alteraciones de la biosíntesis de lípidos, especialmente esteroles, en la célula fúngica.

El fluconazol y el itraconazol son eficaces en el tratamiento de infecciones cutáneas causadas por *Epidermophyton*, *Microsporum* y especies de *Trichophyton*, así como por *Candida*. La tiña versicolor responde a ciclos cortos de azoles orales.

El fluconazol se absorbe bien después de la administración oral, con una vida media plasmática de 30 horas. En vista de esta larga vida media, dosis diarias de 100 mg son suficientes para tratar la candidiasis mucocutánea; las dosis de días alternos son suficientes para las infecciones por dermatofitos. La vida media plasmática del itraconazol es similar a la del fluconazol y las concentraciones terapéuticas detectables permanecen en el estrato córneo hasta 28 días después de la finalización de la terapia. El itraconazol es eficaz para el tratamiento de la onicomicosis en una dosis de 200 mg al día tomada con alimentos para garantizar la máxima absorción durante 3 meses consecutivos. Informes recientes de insuficiencia cardiaca en pacientes que reciben itraconazol por onicomicosis han provocado que se recomiende evitar su administración para el tratamiento de la onicomicosis en pacientes con disfunción ventricular. Además, se recomienda la evaluación de rutina de la función hepática en pacientes que reciben itraconazol por onicomicosis.

La administración de azoles orales con midazolam o triazolam ha tenido como resultado concentraciones plasmáticas elevadas y puede potenciar y prolongar los efectos hipnóticos y sedantes de estos agentes. Se ha demostrado que la administración con inhibidores de HMG-CoA reductasa causa un riesgo significativo de rabdomiólisis. *Por tanto, la administración de los azoles orales con inhibidores de midazolam, triazolam o HMG-CoA está contraindicada.*

TERBINAFINA

La terbinafina (descrita anteriormente) es efectiva cuando se administra por vía oral para el tratamiento de la onicomicosis. La dosis oral recomendada es de 250 mg diarios durante 6 semanas para las infecciones de las uñas de las manos y 12 semanas para las infecciones de las uñas de los pies. Los pacientes que reciben terbinafina para la onicomicosis deben ser controlados estrechamente con evaluaciones periódicas de laboratorio para detectar posibles disfunciones hepáticas. Se han presentado casos raros de insuficiencia hepática con el empleo de terbinafina oral; por tanto, su uso no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática crónica o activa.

GRISEOFULVINA

La griseofulvina, efectiva por vía oral contra las infecciones de dermatofitos causadas por *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophy-*

ton, es ineficaz contra *Candida* y *P. orbiculare*. El mecanismo de acción antifúngica de la griseofulvina no se entiende completamente, pero sólo es activa contra las células en crecimiento.

Después de la administración oral de 1 g de griseofulvina micronizada, se puede detectar el fármaco en el estrato córneo 4-8 horas más tarde. La reducción del tamaño de la partícula del fármaco aumenta en gran medida la absorción del fármaco. Las formulaciones que contienen el tamaño de partícula más pequeño se etiquetan como "ultramicronizada".

La griseofulvina ultramicronizada logra niveles en plasma bioequivalentes con la mitad de la dosis de fármaco micronizado. Además, la solubilización de griseofulvina en polietilenglicol mejora aún más la absorción. La griseofulvina micronizada está disponible en tabletas de 250 y 500 mg, y en fármacos ultramicronizada en tabletas de 125, 165, 250 y 330 mg y en cápsulas de 250 mg.

La dosificación usual para adultos de la forma micronizada del fármaco es de 500 mg diarios en dosis únicas o divididas con las comidas; ocasionalmente, 1 g/d está indicado en el tratamiento de infecciones resistentes. La dosis pediátrica es de 10 mg/kg de peso corporal al día en dosis únicas o divididas con las comidas. Una suspensión oral está disponible para su uso en niños.

La griseofulvina es más eficaz en el tratamiento de las infecciones de tiña del cuero cabelludo y la piel glabra (sin pelo). En general, las infecciones del cuero cabelludo responden al tratamiento en 4-6 semanas, y las infecciones de la piel glabra responderán en 3-4 semanas. Las infecciones de las uñas por dermatofitos responden sólo a la administración prolongada. Las uñas de las manos pueden responder a 6 meses de tratamiento, mientras que las uñas de los pies son resistentes al tratamiento y pueden requerir de 8 a 18 meses de terapia; la recaída ocurre casi invariablemente.

Los efectos adversos observados en la terapia con griseofulvina incluyen dolores de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, fotosensibilidad, neuritis periférica y, ocasionalmente, confusión mental. La griseofulvina se deriva de un moho del género *Penicillium*, y puede haber sensibilidad cruzada con penicilina. Está contraindicada en pacientes con porfiria o insuficiencia hepática o en aquellos que han tenido reacciones de hipersensibilidad en el pasado. Su seguridad en pacientes embarazadas no se ha comprobado. Se han reportado ocasionalmente leucopenia y proteinuria. Por tanto, en pacientes sometidos a terapia prolongada, es recomendable la evaluación de rutina de los sistemas hepático, renal y hematopoyético. La actividad anticoagulante de la cumarina puede verse alterada por la griseofulvina, y la dosificación del anticoagulante puede requerir ser ajustada.

AGENTES ANTIVIRALES TÓPICOS

ACICLOVIR, VALACICLOVIR, PENCICLOVIR Y FAMCICLOVIR

El aciclovir, el valaciclovir, el penciclovir y el famciclovir son análogos sintéticos de la guanina con actividad inhibitoria contra miembros de la familia de herpesvirus, incluidos los tipos 1 y 2 de herpes simple. Su mecanismo de acción, indicaciones y uso oral en el tratamiento de infecciones cutáneas se analizan en el capítulo 49.

El aciclovir tópico (Zovirax) está disponible como ungüento al 5% y un comprimido bucal de 50 mg; el penciclovir tópico (Denavir), como una crema al 1% para el tratamiento de la infección recurrente del virus del herpes simple orolabial en adultos inmunocompetentes. Las reacciones locales adversas al aciclovir y al penciclovir pueden incluir prurito y dolor leve con escozor o ardor transitorio.

INMUNOMODULADORES

IMIQUIMOD

El imiquimod está disponible como crema al 5% (Aldara) para el tratamiento de las verrugas externas genitales y perianales en adultos, las queratosis actínicas en la cara y el cuero cabelludo y de los carcinomas primarios superficiales de células basales probados por biopsia en el tronco, el cuello y las extremidades. Las cremas con concentraciones menores al 2.5 y 3.75% (Zyclara) están disponibles para el tratamiento de queratosis actínicas en la cara y el cuero cabelludo. Se cree que su mecanismo de acción está relacionado con la capacidad del imiquimod en la estimulación de células mononucleares periféricas para liberar interferón alfa y estimular macrófagos para producir interleucinas-1, -6 y -8, y factor de necrosis tumoral-α (TNF-α, *tumor necrosis factor*-α).

El imiquimod se debe aplicar al tejido de la verruga tres veces por semana y dejar en la piel durante 6-10 horas antes de lavar con agua y jabón suave. El tratamiento debe continuarse hasta que se logre la eliminación de las verrugas, pero no por más de un total de 16 semanas. El tratamiento recomendado de las queratosis actínicas consiste en aplicaciones dos veces a la semana de la crema al 5% en el área contigua de afectación o aplicaciones nocturnas de la crema al 2.5 o al 3.75%. La crema se retira después de aproximadamente 8 horas con jabón suave y agua. El tratamiento del carcinoma superficial de células basales consiste en aplicar cinco veces por semana una crema al tumor al 5%, incluyendo un margen de 1 cm de la piel circundante, para un ciclo de terapia de 6 semanas.

La absorción percutánea es mínima, con menos del 0.9% absorbido después de una aplicación de dosis única. Los efectos adversos consisten en reacciones inflamatorias locales, que incluyen prurito, eritema y erosión superficial.

TACROLIMUS Y PIMECROLIMUS

El tacrolimus (Protopic) y el pimecrolimus (Elidel) son inmunosupresores macrólidos que han demostrado ser de gran beneficio en el tratamiento de la dermatitis atópica. Ambos agentes inhiben la activación de los linfocitos T y evitan la liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios de los mastocitos *in vitro* después de la estimulación por complejos antígeno-IgE. El tacrolimus está disponible como ungüentos al 0.03 y 0.1%, y el pimecrolimus está disponible como una crema al 1%. Ambos están indicados en el tratamiento a corto plazo e intermitente a largo plazo para la dermatitis atópica leve a moderada. El tacrolimus como pomada al 0.03% y el pimecrolimus como crema al 1% están aprobados para su uso en niños mayores de 2 años de edad, aunque todos los puntos fuertes están aprobados para el uso en adultos. La dosificación recomendada de ambos agentes es la aplicación dos veces al día a la piel afectada hasta que se note la eliminación. Ninguno de los medicamentos debe usarse con apósitos oclusivos. El efecto secundario más común de ambos fármacos es una sensación de ardor en el área aplicada que mejora con el uso continuo. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) exige una advertencia de recuadro negro con respecto a la seguridad a largo plazo del tacroli-

mus tópico y el pimecrolimus debido a los datos de tumorigenicidad en animales.

ECTOPARASITICIDAS

PERMETRINA

La permetrina es tóxica para *Pediculus humanus*, *Pthirus pubis* y *Sarcoptes scabiei*. Menos de 2% de la dosis aplicada se absorbe por vía intravenosa. El medicamento residual persiste hasta 10 días después de la aplicación. La resistencia a la permetrina se está generalizando.

Se recomienda que el enjuague con crema de permetrina al 1% (Nix) se aplique sin diluir a las áreas afectadas por pediculosis durante 10 minutos y luego se enjuague con agua tibia. Para el tratamiento de la sarna, se aplica una sola aplicación de crema al 5% (Elimite, Acticin) al cuerpo desde el cuello hacia abajo, se deja durante 8 a 14 horas y luego se lava. Las reacciones adversas a la permetrina incluyen quemadura transitoria, escozor y prurito. Se ha afirmado que existe una sensibilización cruzada con piretrinas o crisantemos, pero no se ha documentado adecuadamente.

SPINOSAD

La suspensión de spinosad (Natroba) está aprobada para el tratamiento tópico de los piojos en pacientes de 4 años de edad en adelante. El spinosad se deriva de la fermentación de una bacteria del suelo, *Actinomyces*, y es tóxico para *P. humanus* sin una absorción apreciable a partir de la aplicación tópica. Se recomienda que la suspensión al 0.9% se aplique al cabello y al cuero cabelludo durante 10 minutos y luego se enjuague. Se puede aplicar un tratamiento repetido una semana después si hay piojos vivos.

IVERMECTINA

La loción de ivermectina (Sklice) al 0.5% está aprobada para el tratamiento de los piojos en pacientes de 6 meses de edad en adelante. La ivermectina es tóxica para *P. humanus*, lo que da como resultado la parálisis y muerte del parásito. La farmacología de la ivermectina se analiza en el capítulo 53. La loción debe aplicarse al cabello y al cuero cabelludo y enjuagarse después de 10 minutos. La ivermectina es únicamente para un solo uso y no debe repetirse sin la recomendación del profesional de la salud.

LINDANO (HEXACLOROCICLOHEXANO)

El isómero gamma del hexaclorociclohexano se denominó comúnmente hexacloruro de gamma benceno, un nombre inapropiado, ya que no existe un anillo de benceno en este compuesto. Los estudios de absorción percutánea mediante el uso de una solución de lindano en acetona han demostrado que casi 10% de una dosis aplicada al antebrazo se absorbe, para posteriormente excretarse en la orina durante un periodo de 5 días. Después de la absorción, el lindano se concentra en los tejidos grasos, incluido el cerebro.

El lindano está disponible como un champú o loción al 1%. Para la pediculosis capitis o pubis, se aplica 30 mL de champú sobre el cabello seco en el cuero cabelludo o en el área genital durante 4 minutos y luego se enjuaga. No se recomienda ninguna aplicación adicional a menos que haya piojos vivos una semana después del tratamiento. Entonces puede ser necesaria una reaplicación.

Las preocupaciones recientes sobre la toxicidad del lindano han modificado las pautas de tratamiento para su uso en la sarna; según la recomendación actual se requiere una sola aplicación de 60 mL para todo el cuerpo desde el cuello hacia abajo, se deja durante 8-12 horas y luego se lava. Se debe repetir el tratamiento sólo si los ácaros activos pueden ser descubiertos, y nunca dentro de 1 semana del tratamiento inicial.

Las preocupaciones sobre la neurotoxicidad y la hematotoxicidad han dado lugar a advertencias de que el lindano debe usarse con precaución en bebés, niños y mujeres embarazadas. El prospecto del fármaco en Estados Unidos recomienda que no se use como un escabicida en lactantes prematuros ni en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Puede causar irritación local y se debe evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas.

CROTAMITÓN

El crotamitón, *N*-etil-*o*-crotonotoluidida, es un escabicida con algunas propiedades antipruriginosas; su mecanismo de acción no se conoce. Los estudios sobre la absorción percutánea han revelado niveles detectables de crotamitón en la orina después de una única aplicación en el antebrazo.

El crotamitón (Eurax) está disponible en crema o loción al 10%. Las pautas sugeridas para el tratamiento de la sarna requieren dos aplicaciones para todo el cuerpo desde la barbilla hacia abajo a intervalos de 24 horas, con un baño de limpieza 48 horas después de la última aplicación. El crotamitón es un agente efectivo que puede usarse como una alternativa al lindano. Puede producirse dermatitis alérgica por contacto e irritación primaria, lo que requiere la interrupción de la terapia. Se debe evitar la aplicación a la piel con inflamación aguda, a los ojos o a las membranas mucosas.

AZUFRE

El azufre tiene una larga historia como escabicida. Aunque no es irritante, tiene un olor desagradable, causa manchas y, por tanto, es desagradable para el uso. Ha sido reemplazado por escabicidas más estéticos y efectivos en los últimos años, pero sigue siendo un posible fármaco alternativo para el uso en lactantes y mujeres embarazadas. La formulación habitual es 5% de azufre precipitado en vaselina.

MALATIÓN

El malatión es un organofosforado inhibidor de la colinesterasa que se hidroliza e inactiva mediante carboxilesterasas plasmáticas mucho más rápido en humanos que en insectos, proporcionando así una ventaja terapéutica en el tratamiento de la pediculosis (véase capítulo 7). El malatión está disponible como una loción al 0.5% (Ovide) que se debe aplicar al cabello cuando está seco; 4-6 horas después, el cabello se peina para eliminar las liendres y los piojos.

ALCOHOL DE BENCILO

El alcohol de bencilo (Ulesfia) está disponible como una loción al 5% para el tratamiento de los piojos en pacientes mayores de 6 meses. La loción se aplica al cabello seco y se deja durante 10 minutos antes de enjuagar con agua. Debido a que el fármaco no es ovicida, el tratamiento debe repetirse después de 7 días. Se ha informado sobre irritación ocular y dermatitis alérgica por contacto.

AGENTES QUE AFECTAN LA PIGMENTACIÓN

HIDROQUINONA, MONOBENZONA Y MEQUINOL

La hidroquinona, la monobenzona (Benoquin, el éter monobencil de la hidroquinona) y el mequinol (el éter monometílico de la hidroquinona) se utilizan para reducir la hiperpigmentación de la piel. Por lo general la hidroquinona tópica y el mequinol producen un alivio temporal, mientras que la monobenzona causa una despigmentación irreversible.

El mecanismo de acción de estos compuestos parece implicar la inhibición de la enzima tirosinasa, lo que interfiere con la biosíntesis de la melanina. Además, la monobenzona puede ser tóxica para los melanocitos, lo que provoca la pérdida permanente de estas células. Se produce cierta absorción percutánea de estos compuestos, debido a que la monobenzona puede causar hipopigmentación en sitios distantes del área de aplicación. Tanto la hidroquinona como la monobenzona pueden causar irritación local. Puede desarrollarse una dermatitis alérgica por contacto a estos compuestos. Las combinaciones de hidroquinona, acetónido de fluocinolona y ácido retinoico (Tri-Luma) y mequinol y ácido retinoico (Solagé) son más eficaces que sus componentes individuales.

TRIOXISALENO Y METOXALENO

El trioxisaleno y metoxaleno son psoralenos utilizados para la repigmentación de máculas despigmentadas de vitiligo. Con el desarrollo de lámparas fluorescentes ultravioletas de onda larga de alta intensidad, la fotoquimioterapia con metoxaleno oral para la psoriasis y con trioxisaleno oral para el vitiligo ha sido objeto de una intensa investigación.

Los psoralenos deben ser fotoactivados por luz ultravioleta de longitud de onda larga en el rango de 320-400 nm (ultravioleta A [UVA, *ultraviolet A*]) para producir un efecto beneficioso. Los psoralenos se intercalan con el DNA, y con la posterior irradiación de rayos UVA, los aductos de ciclobutano se forman con bases de pirimidina. Se pueden formar tanto aductos monofuncionales como bifuncionales, causando estos últimos enlaces cruzados interhebrales. Estos fotoproductos de DNA pueden inhibir la síntesis de DNA. Los principales riesgos a largo plazo de la fotoquimioterapia con psoralenos son las cataratas y el cáncer de piel.

PROTECTORES SOLARES

Los fármacos tópicos útiles para proteger contra la luz solar contienen compuestos químicos que absorben la luz ultravioleta, llamados protectores solares, o materiales opacos como el dióxido de titanio que reflejan la luz, llamados sombrillas. Las tres clases de compuestos químicos más utilizados comúnmente en los protectores solares son el ácido *p*-aminobenzoico (PABA, *p-aminobenzoic acid*) y sus ésteres, las benzofenonas y los dibenzoilmetanos.

La mayoría de los protectores solares están diseñados para absorber la luz ultravioleta en el rango de longitud de onda ultravioleta B (UVB, *ultraviolet B*) de 280 a 320 nm, que es el rango responsable de la mayoría de los eritemas y las quemaduras solares asociados con la exposición al sol y el bronceado. La exposición crónica a la luz en este rango causa envejecimiento de la piel focotocarcinogénesis. El ácido paraaminobenzoico y sus ésteres son los absorbentes disponibles más efectivos en la región B. La radiación ultravioleta en el rango mayor de UVA, 320-400 nm, también se asocia con el envejecimiento de la piel y el cáncer.

Las benzofenonas incluyen oxibenzona, dioxibenzona y sulisobenzona. Estos compuestos proporcionan un espectro de absorción más amplio de 250 a 360 nm, pero su efectividad en el rango de eritema UVB es menor que la del PABA. Los dibenzoilmetanos incluyen Parsol y Eusolex. Estos compuestos absorben longitudes de onda en todo el rango mayor de UVA, con absorción máxima a 360 nm. Los pacientes particularmente sensibles a las longitudes de onda de UVA incluyen individuos con erupción lumínica polimorfa, lupus eritematoso cutáneo y fotosensibilidad provocada por fármacos. En estos pacientes, el protector solar que contiene dibenzoilmetano puede proporcionar fotoprotección mejorada. El Ecamsule (Mexoryl) parece que proporciona una mayor protección UVA que los dibenzoilmetanos y es menos propenso a la fotodegradación.

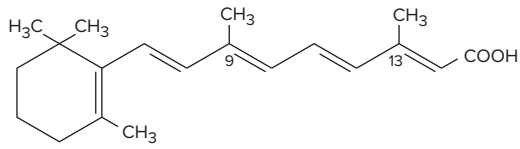
El factor de protección solar (SPF, *sun protection factor*) de un protector solar dado, una medida de su efectividad para absorber la luz ultravioleta eritrogénica, se determina midiendo la dosis mínima de eritema con y sin protector solar en un grupo de personas normales. La proporción de la dosis mínima de eritema con protector solar con la dosis mínima de eritema sin protector solar es el SPF.

Las regulaciones de la FDA limitan el valor máximo de SPF expresado en las etiquetas de filtros solares a 50+ porque los datos son insuficientes para mostrar que los productos con valores de SPF superiores a 50 brindan una mayor protección para los usuarios. Estas regulaciones requieren que los filtros solares etiquetados de "amplio espectro" superen una prueba estándar que compara la cantidad de protección contra la radiación UVA en relación con la cantidad de protección UVB. Los protectores solares de amplio espectro con valores de SPF de 15 o más ayudan a proteger contra las quemaduras solares, pero también contra el cáncer de piel y el envejecimiento prematuro de la piel cuando se usan según las indicaciones. Se puede afirmar que los filtros solares con un valor de SPF entre 2 y 14 solamente ayudan a prevenir las quemaduras solares. Además, se debe indicar en los productos de los cuales se afirma que son resistentes al agua si se mantienen vigentes durante 40 minutos u 80 minutos mientras se nada o se suda, según las pruebas estándar. Estas regulaciones se hacen cumplir muy poco.

PREPARACIONES PARA EL ACNÉ

ÁCIDO RETINOICO Y DERIVADOS

El ácido retinoico, también conocido como *tretinoína* o ácido all-*trans*-retinoico, es la forma ácida de la vitamina A. Es un tratamiento tópico eficaz para el acné común. Se ha demostrado que varios análogos de la vitamina A, por ejemplo, ácido 13-*cis*-retinoico (isotretinoína), son eficaces en diversas enfermedades dermatológicas cuando se administran por vía oral. El alcohol de vitamina A es la forma fisiológica de la vitamina A. El agente terapéutico tópico, el **ácido retinoico**, se forma por la oxidación del grupo alcohol, con los cuatro dobles enlaces en la cadena lateral en la configuración *trans*, como se muestra.



Ácido retinoico

El ácido retinoico no es soluble en agua pero sí lo es en muchos disolventes orgánicos. El ácido retinoico aplicado tópicamente permanece principalmente en la epidermis, con menos del 10% de absorción en la circulación. Las pequeñas cantidades de ácido retinoico absorbidas después de la aplicación tópica son metabolizadas por el hígado y se excretan en la bilis y la orina.

El ácido retinoico tiene varios efectos sobre los tejidos epiteliales. Estabiliza los lisosomas, aumenta la actividad de la polimerasa del ácido ribonucleico, aumenta los niveles de prostaglandina E_2, cAMP y cGMP, y aumenta la incorporación de timidina en el DNA. Su acción en el acné se ha atribuido a la disminución de la cohesión entre las células epidérmicas y el aumento del recambio celular epidérmico. Se cree que esto provoca la expulsión de comedones abiertos y la transformación de comedones cerrados en comedones abiertos.

El ácido retinoico tópico se aplica inicialmente en una concentración suficiente para inducir un ligero eritema con leve descamación. La concentración o frecuencia de aplicación puede disminuir si se produce demasiada irritación. El ácido retinoico tópico se debe aplicar únicamente sobre la piel seca, y se debe tener cuidado para evitar el contacto con las comisuras de la nariz, los ojos, la boca y con las membranas mucosas. Durante las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento, pueden aparecer comedones no evidentes previamente y dar la impresión de que el acné se ha agravado con el ácido retinoico. Sin embargo, con la terapia continua, las lesiones desaparecerán, y en 8-12 semanas debería ocurrir una mejoría clínica óptima. Una formulación de liberación prolongada de microesferas que contienen tretinoína (Retin-A Micro) proporciona la medicación con el tiempo y puede ser menos irritante para los pacientes sensibles.

Los efectos de la tretinoína en la queratinización y la descamación ofrecen beneficios para los pacientes con piel fotodañada. El uso prolongado de la tretinoína promueve la síntesis de colágeno dérmico, la formación de nuevos vasos sanguíneos y el engrosamiento de la epidermis, lo que ayuda a disminuir las líneas finas y las arrugas. Se comercializa una crema humectante especialmente formulada al 0.05% (Renova, Refissa) para este propósito.

Los efectos adversos más comunes del ácido retinoico tópico son eritema y sequedad, los cuales ocurren en las primeras semanas de uso, pero se puede esperar que estos se resuelvan con la terapia continua. Los estudios en animales sugieren que este fármaco puede aumentar el potencial tumorigénico de la radiación ultravioleta. A la luz de esto, se debe recomendar a los pacientes que usan ácido retinoico que eviten o minimicen la exposición al sol y que usen un filtro solar protector. La dermatitis alérgica por contacto debida al ácido retinoico tópico es poco común.

El **adapaleno** (Differin) es un derivado del ácido naftoico que se asemeja al ácido retinoico en estructura y efectos. Está disponible para la aplicación diaria como un gel, crema o loción al 0.1% y un gel al 0.3%. El gel 0.1% ha sido recientemente aprobado por la FDA para la venta sin receta. A diferencia de la tretinoína, el adapaleno es fotoquímicamente estable y muestra una pequeña disminución de la eficacia cuando se usa en combinación con el peróxido de benzoilo. El adapaleno es menos irritante que la tretinoína y es más eficaz en pacientes con acné común de leve a moderada. El adapaleno está disponible también como un gel de combinación de dosis fija con peróxido de benzoilo (Epiduo, Epiduo Forte).

El **tazaroteno** (Tazorac, Fabior) es un retinoide acetilénico disponible como gel, crema y espuma al 0.1% para el tratamiento del acné facial leve a moderadamente grave. El tazaroteno tópico debe ser utilizado por mujeres en edad fértil sólo después del asesoramiento sobre anticonceptivos. Se recomienda que las mujeres embarazadas no usen el tazaroteno.

ISOTRETINOÍNA

La isotretinoína es un retinoide sintético actualmente restringido al tratamiento oral del acné quístico severo resistente a las terapias estándar. El mecanismo de acción exacto de la isotretinoína en el acné quístico no se conoce, aunque parece actuar inhibiendo el tamaño y la función de las glándulas sebáceas. El fármaco se absorbe bien, se une de modo extensivo a la albúmina plasmática y tiene una vida media de eliminación de 10-20 horas. Se ha aprobado una formulación soluble en lípidos, CIP-isotretinoína (Absorica), que proporciona una absorción más uniforme y se puede tomar con o sin alimentos.

La mayoría de los pacientes con acné quístico responden a 1-2 mg/kg, administrados en dos dosis divididas diariamente durante 4-5 meses. Si persiste el acné quístico severo a continuación de este tratamiento inicial, después de un periodo de 2 meses se puede iniciar un segundo ciclo de tratamiento. Los efectos adversos comunes se parecen a los de la hipervitaminosis A e incluyen sequedad y picazón de la piel y las membranas mucosas. Los efectos secundarios menos comunes son la fatiga, opacidades corneales, seudotumor cerebral, enfermedad inflamatoria del intestino, anorexia, alopecia y dolores musculares y articulares. Estos efectos son todos reversibles al suspenderse la terapia. Se ha observado hiperostosis esquelética en pacientes que reciben isotretinoína con cierre prematuro de epífisis en niños tratados con este fármaco. Las anomalías lipídicas (triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad) son frecuentes; su relevancia clínica es desconocida en la actualidad.

La teratogenicidad es un riesgo significativo en pacientes que toman isotretinoína; por tanto, la FDA establece que las mujeres en edad fértil *deben* usar una forma efectiva de anticoncepción al menos 1 mes antes, durante la terapia con isotretinoína y durante uno o más ciclos menstruales después de la interrupción del tratamiento.

Se debe obtener una prueba ***sérica*** negativa de embarazo dentro de las 2 semanas antes de comenzar la terapia en estos pacientes, y la terapia debe iniciarse sólo en el segundo o tercer día del siguiente periodo menstrual normal. En Estados Unidos los profesionales de la salud, los farmacéuticos y los pacientes deben utilizar el sistema de registro y seguimiento obligatorio iPLEDGE.

PERÓXIDO DE BENZOILO

El peróxido de benzoilo, un agente tópico efectivo en el tratamiento del acné común, penetra en el estrato córneo o las aberturas foliculares sin cambios y se convierte metabólicamente en ácido benzoico dentro de la epidermis y la dermis. Menos del 5% de la dosis aplicada se absorbe en la piel en un periodo de 8 horas. Se ha asumido que el mecanismo de acción del peróxido de benzoilo en el acné está relacionado con su actividad antimicrobiana contra *P. acnes* y sus efectos la descamación y los comedones.

Para disminuir la probabilidad de irritación, la aplicación debe limitarse a una concentración baja (2.5%) una vez al día durante la primera semana de tratamiento y aumentar en frecuencia y concentración si la preparación es bien tolerada. Las formulaciones de combinación fija de peróxido de benzoilo al 5% con eritromicina base al 3% (Benzamicina) o clindamicina al 1% (BenzaClin, Duac); peróxido de benzoilo al 3.75% con clindamicina al 1.2% (Onexton);

y 2.5% de peróxido de benzoilo con 1.2% de clindamicina (Acanya) o 0.1% de adapaleno (Epiduo) parecen ser más efectivos que los agentes individuales solos.

El peróxido de benzoilo es un potente sensibilizador de contacto en estudios experimentales, y este efecto adverso puede ocurrir hasta en 1% de los pacientes con acné. Se debe tener cuidado para evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas. El peróxido de benzoilo es un oxidante y en pocas ocasiones puede causar decoloración del cabello o texturas de color.

ÁCIDO AZELAICO

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico saturado de cadena lineal que es eficaz en el tratamiento del acné común (Azelex) y el acné rosácea (Finacea, espuma de Finacea). Su mecanismo de acción no ha sido completamente determinado, pero los estudios preliminares demuestran una actividad antimicrobiana contra *P. acnes*, así como efectos inhibidores *in vitro* en la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. La terapia inicial comienza con aplicaciones una vez al día de la crema al 20%, 15% de gel o 15% de espuma en las áreas afectadas durante 1 semana y dos aplicaciones diarias a partir de entonces. La mayoría de los pacientes experimentan irritación leve con enrojecimiento y sequedad de la piel durante la primera semana de tratamiento. La mejoría clínica se observa en 6-8 semanas de terapia continua.

BRIMONIDINA

La brimonidina (Mirvaso) es un agonista α_2-adrenérgico indicado para el tratamiento tópico del eritema facial persistente de la rosácea en adultos de 18 años o más. La aplicación tópica diaria de brimonidina de gel al 0.33% puede reducir el eritema a través de la vasoconstricción directa. Puede producirse una exacerbación del eritema facial y un enrojecimiento, de 30 minutos hasta varias horas después de la aplicación. Los agonistas alfa$_2$ pueden disminuir la presión arterial (véase capítulo 11); por tanto, la brimonidina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, inestable o no controlada.

■ FÁRMACOS PARA LA PSORIASIS

ACITRETÍN

El acitretín (Soriatane), un metabolito del etretinato aromático retinoico, es eficaz en el tratamiento de la psoriasis, especialmente las formas pustulosas. Se administra por vía oral a una dosis de 25-50 mg/d. Los efectos adversos atribuibles al tratamiento con acitretín son similares a los observados con la isotretinoína y se parecen a los de la hipervitaminosis A. Se pueden observar elevaciones en el colesterol y los triglicéridos con acitretín, y se ha informado hepatotoxicidad con elevaciones de las enzimas hepáticas. La acitretina es más teratogénica que la isotretinoína en las especies animales estudiadas hasta la fecha, lo que es especialmente preocupante en vista del tiempo de eliminación prolongado del fármaco (más de 3 meses) después de la administración crónica. En los casos en que el etretinato se forma mediante la administración concomitante de acitretín y etanol, el etretinato se puede encontrar en el plasma y la grasa subcutánea durante muchos años.

El acitretín no debe ser utilizado por mujeres que estén embarazadas o puedan quedar embarazadas durante el tratamiento o en cualquier momento durante al menos 3 años después de que se interrumpa el tratamiento. El etanol se debe evitar estrictamente durante el tratamiento con acitretín y durante 2 meses después de suspender el tratamiento. Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento y durante 3 años después de suspender la administración de acitretín.

TAZAROTENO

El tazaroteno (Tazorac) es un profármaco retinoide acetilénico tópico que se hidroliza a su forma activa mediante una esterasa. El metabolito activo, ácido tazaroténico, se une a los receptores de ácido retinoico, dando como resultado una expresión génica modificada. El mecanismo de acción preciso en la psoriasis es desconocido, pero puede estar relacionado con acciones tanto antiinflamatorias como antiproliferativas. El tazaroteno se absorbe por vía percutánea y se pueden lograr concentraciones sistémicas teratogénicas si se aplica a más de un 20% de la superficie corporal total. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre el riesgo antes de iniciar la terapia, y se deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento.

El tratamiento de la psoriasis debe limitarse a la aplicación una vez al día de gel al 0.05% o al 0.1% que no exceda 20% del área total de la superficie corporal. Los efectos locales adversos incluyen una sensación de ardor o escozor (irritación sensorial) y descamación, eritema y edema localizado de la piel (dermatitis irritante). Puede producirse una potenciación de la medicación fotosensibilizadora, y se debe advertir a los pacientes que minimicen la exposición a la luz solar y que usen protectores solares y ropa protectora.

CALCIPOTRIENO Y CALCITRIOL

El calcipotrieno (Dovonex, Sorilux) es un derivado sintético de la vitamina D_3 (disponible como crema al 0.005%, loción para el cuero cabelludo y espuma) que es eficaz en el tratamiento de la psoriasis común de tipo placa de gravedad moderada. El alivio de la psoriasis se observa generalmente después de 2 semanas de tratamiento, con una mejoría continua hasta unas 8 semanas de tratamiento. Sin embargo, menos de 10% de los pacientes demuestran un aclaramiento total con calcipotrieno como terapia de agente único. Los efectos adversos incluyen ardor, picazón e irritación leve, con sequedad y eritema en el área de tratamiento. Se debe tener cuidado para evitar el contacto facial, que puede causar irritación ocular. Se encuentran disponibles una pomada (Taclonex) o espuma (Enstilar) de dos compuestos con una aplicación diaria que contienen calcipotrieno y dipropionato de betametasona. Esta combinación es más efectiva que sus ingredientes individuales y es bien tolerada, con un perfil de seguridad similar al dipropionato de betametasona.

El calcitriol (Vectical) contiene 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma hormonalmente activa de la vitamina D_3. La pomada de calcitriol 3 mcg/g es similar en eficacia a la pomada de calcipotrieno al 0.005% para el tratamiento de la psoriasis de tipo placa en el cuerpo y se tolera mejor en áreas intertriginosas y sensibles de la piel. Los estudios clínicos muestran datos de seguridad comparables en lo que concierne a las reacciones cutáneas y sistémicas adversas entre el calcitriol tópico y la pomada de calcipotrieno.

AGENTES BIOLÓGICOS

Los agentes biológicos útiles en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis de placa crónica de moderada a grave incluyen los inhibidores de TNF-α adalimumab, etanercept e infliximab, y los inhibidores de citocinas ixekizumab, secukinumab y ustekinumab

CUADRO 61-2 Agentes biológicos para la psoriasis

Agente biológico	Dosis habitual en adultos
Adalimumab-*Humira*	80 mg SC × 1, luego 40 mg cada 2 semanas
Etanercept-*Enbrel*	50 mg SC dos veces/semana × 12 semanas, luego una vez/semana
Infliximab-*Remicade*	5 mg/kg IV a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas
Ixekizumab-*Taltz*	160 mg a las 0 semanas y 80 mg a las 2, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas, luego cada 4 semanas
Secukinumab-*Cosentyx*	300 mg SC a las 0, 1, 2, 3 y 4 semanas, luego cada 4 semanas
Ustekinumab-*Stelara*	45 mg o 90 mg SC a las 0 y 4 semanas, luego cada 12 semanas (la dosis para la psoriasis es de 45 mg para los pacientes que pesan ≤100 kg y 90 mg para los que pesan ≥100 kg)

(cuadro 61-2). La farmacología de estos agentes se analiza en los capítulos 36 y 55.

APREMILAST

El apremilast (Otezla) es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE4, *phosphodiesterase 4*) que es eficaz en el tratamiento de la psoriasis de placa de moderada a grave. La inhibición selectiva de PDE4 específico para el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) da como resultado niveles de cAMP intracelulares incrementados. El mecanismo específico por el cual el apremilast ejerce su efecto terapéutico en la psoriasis no se conoce. La valoración de la dosis inicial del día 1 al día 5, destinada a reducir los síntomas gastrointestinales asociados con la terapia de inicio, se muestra en el cuadro 61-3. Después del cáculo de concentración de 5 días, se inicia una dosis de mantenimiento de 30 mg el día 6 dos veces al día.

El tratamiento con apremilast se asocia con una mayor incidencia de depresión. Los pacientes deben controlar su peso regularmente debido a la posible pérdida de peso relacionada con la terapia. El uso de inductores de la enzima del citocromo P450 (véase capítulo 4) puede ocasionar una pérdida de eficacia y no se recomiendan. El apremilast es generalmente bien tolerado con molestias gastrointestinales leves que ocurren temprano en el transcurso del tratamiento y que se resuelven con el tiempo.

ÉSTERES DE ÁCIDO FUMÁRICO

Los ésteres de ácido fumárico (Fumaderm) tienen licencia en Alemania para el tratamiento oral de la psoriasis. Se consideran tratamiento homeopático en Estados Unidos y no están aprobados o regulados por la FDA para el tratamiento de la psoriasis. El dimetil fumarato (Tecfidera) ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El mecanismo de acción del dimetil fumarato en la psoriasis puede deberse a los efectos inmunomoduladores en los linfocitos y los queratinocitos, lo que provoca un alejamiento del perfil de citocinas psoriáticas. Obsérvese que se han notificado cuatro casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con psoriasis tratados con ésteres de ácido fumárico.

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

La notable eficacia de los corticosteroides tópicos en el tratamiento de las dermatosis inflamatorias se observó poco después de la introducción de la hidrocortisona en 1952. Actualmente se encuentran disponibles numerosos análogos que ofrecen amplias opciones de potencias, concentraciones y excipientes. La eficacia terapéutica de los corticosteroides tópicos se basa principalmente en su actividad antiinflamatoria. Las explicaciones definitivas de los efectos de los corticosteroides sobre los mediadores endógenos de la inflamación esperan una mayor aclaración experimental. Los efectos antimitóticos de los corticosteroides en la epidermis humana pueden explicar un mecanismo de acción adicional en la psoriasis y otras enfermedades dermatológicas asociadas con un aumento del recambio celular. La farmacología general de estos agentes endocrinos se trata en el capítulo 39.

Química y farmacocinética

El glucocorticoide tópico original fue la hidrocortisona, el glucocorticoide natural de la corteza suprarrenal. El derivado 9α-fluoro de la hidrocortisona era activo por vía tópica, pero sus propiedades de retención de sal hacían que no fuera deseado incluso para uso tópico. La prednisolona y la metilprednisolona son tan activas por vía tópica como la hidrocortisona (cuadro 61-4). Los esteroides 9α-fluorados dexametasona y betametasona no tuvieron ninguna ventaja sobre la hidrocortisona. Sin embargo, la triamcinolona y la fluocinolona, los derivados de acetónido de los esteroides fluorados, tienen una clara ventaja de eficacia en la terapia tópica. De manera similar, la betametasona no es muy activa por vía tópica, pero la unión de una cadena de valerato de 5 carbonos a la posición de 17-hidroxilo da como resultado un compuesto más de 300 veces tan activo como la hidrocortisona para uso tópico. La fluocinonida es el derivado 21 acetato de acetónido de fluocinolona; la adición del 21-acetato mejora la actividad tópica unas cinco veces. La fluoración del corticoide no es necesaria para una potencia alta.

Los corticosteroides sólo se absorben mínimamente después de la aplicación a la piel normal; por ejemplo, se absorbe aproximadamente 1% de una dosis de solución de hidrocortisona aplicada al antebrazo ventral. La oclusión a largo plazo con una película im-

CUADRO 61-3 Programa de ajuste de la dosis de apremilast

Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y siguientes	
AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

permeable como la envoltura de plástico es un método efectivo para mejorar la penetración, produciendo un aumento de la absorción diez veces mayor. Existe una marcada variación anatómica regional en la penetración de los corticosteroides. En comparación con la absorción en el antebrazo, la hidrocortisona también se absorbe 0.14 veces a través del arco de la planta del pie, 0.83 veces a través de la palma de la mano, 3.5 veces a través del cuero cabelludo, 6 veces a través de la frente, 9 veces a través de piel vulvar, y 42 veces a través de la piel del escroto. La penetración aumenta varias veces en la piel inflamada de la dermatitis atópica; y en enfermedades exfoliativas graves, como la psoriasis eritrodérmica, parece haber poca barrera para la penetración.

Los estudios experimentales sobre la absorción percutánea de la hidrocortisona no revelan un aumento significativo en la absorción cuando se aplica de manera repetitiva y una sola aplicación diaria puede ser efectiva en la mayoría de las afecciones. Las bases de pomada tienden a dar una mejor actividad al corticosteroide que los excipientes de crema o loción. El aumento de la concentración de un corticosteroide aumenta la penetración, pero no proporcionalmente. Por ejemplo, aproximadamente 1% de una solución de hidrocortisona al 0.25% se absorbe del antebrazo. Un incremento diez veces mayor en la concentración sólo causa un aumento cuádruple en la absorción. La solubilidad del corticosteroide en el excipiente es un determinante significativo de la absorción percutánea de un esteroide tópico. Se observan aumentos marcados en la eficacia cuando se utilizan excipientes optimizados, como lo demuestran las formulaciones más recientes de dipropionato de betametasona y diacetato de diflorasona.

El cuadro 61-4 agrupa las formulaciones tópicas de corticosteroides de acuerdo con la eficacia relativa aproximada. El cuadro 61-5 enumera las principales enfermedades dermatológicas en el orden de su respuesta a estos fármacos.

CUADRO 61-4 Eficacia relativa de algunos corticosteroides tópicos en diversas formulaciones

Concentración en preparaciones usadas comúnmente	Fármaco
Eficacia mínima	
0.25-2.5%	Hidrocortisona
0.25%	Acetato de metilprednisolona (Medrol)
0.1%	Dexametasona[1] (Decadermo)
1.0%	Acetato de metilprednisolona (Medrol)
0.5%	Prednisolona (MetiDerm)
0.2%	Betametasona[1] (Celestone)
Eficacia baja	
0.01%	Acetónido de fluocinolona[1] (Fluonid, Synalar)
0.01%	Valerato de betametasona[1] (Valisone)
0.025%	Fluorometolona[1] (Oxylone)
0.05%	Dipropionato de alclometasona (Aclovate)
0.025%	Acetónido de triamcinolona[1] (Aristocort, Kenalog, Triacet)
0.1%	Pivalato de clocortolona[1] (Cloderm)
0.03%	Pivalato de flumetasona[1] (Locorten)
Eficacia intermedia	
0.2%	Valerato de hidrocortisona (Westcort)
0.1%	Furoato de mometasona (Elocon)
0.1%	Butirato de hidrocortisona (Locoid)
0.1%	Probutato de hidrocortisona (Pandel)
0.025%	Benzoato de metametasona[1] (Uticort)
0.025%	Flurandrenolida[1] (Cordran)
0.1%	Valerato de betametasona[1](Valisone)
0.1%	Prednicarbato (Dermatop)
Eficacia intermedia (*continuación*)	
0.05%	Propionato de fluticasona (Cutivate)
0.05%	Desonida (Desowen)
0.025%	Halcinonida[1] (Halog)
0.05%	Desoximetasona[1] (Topicort L.P.)
0.05%	Flurandrenolida[1] (Cordran)
0.1%	Acetónido de triamcinolona[1]
0.025%	Acetónido de fluocinolona[1]
Eficacia alta	
0.05%	Fluocinonida[1] (Lidex)
0.05%	Dipropionato de betametasona[1] (Diprosone, Maxivate)
0.1%	Amcinonida[1] (Cyclocort)
0.25%	Desoximetasona[1] (Topicort)
0.5%	Acetónido de triamcinolona[1]
0.2%	Acetónido de fluocinolona[1] (Synalar-HP)
0.05%	Diacetato de diflorasona[1] (Florone, Maxiflor)
0.1%	Halcinonida[1] (Halog)
Eficacia máxima	
0.05%	Dipropionato de betametasona en un excipiente optimizado (Diprolene)[1]
0.05%	Diacetato de diflorasona[1] en un excipiente optimizado (Psorcon)
0.05%	Propionato de halobetasol[1] (Ultravate)
0.05%	Propionato de clobetasol[1] (Temovate)

[1] Esteroides fluorinados.

En el primer grupo de enfermedades, las preparaciones de corticosteroides de eficacia baja a media a menudo producen remisión clínica. En el segundo grupo, es necesario usar en ocasiones preparaciones de alta eficacia, terapia de oclusión o ambas. Una vez que se ha logrado la remisión, se deben hacer todos los esfuerzos para mantener la mejoría con un corticosteroide de baja eficacia.

La penetración limitada de los corticosteroides tópicos se puede superar en ciertas circunstancias clínicas mediante la inyección intralesional de corticosteroides relativamente insolubles, por ejemplo, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona y acetato-fosfato de betametasona. Cuando estos agentes se inyectan en la lesión, cantidades medibles permanecen en su lugar y se liberan gradualmente durante 3-4 semanas. Esta forma de terapia es a menudo efectiva para las lesiones enumeradas en el cuadro 61-5 que generalmente no responden a los corticosteroides tópicos. La dosificación de las sales de triamcinolona debe limitarse a 1 mg por sitio de tratamiento, es decir, 0.1 mL de suspensión de 10 mg/mL, para disminuir la incidencia de atrofia local (véase a continuación).

CUADRO 61-5 Trastornos dermatológicos que responden a los corticosteroides tópicos clasificados por orden de sensibilidad

Muy receptivos
Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Liquen simple crónico
Prurito anal
Fase posterior de dermatitis alérgica por contacto
Fase posterior de dermatitis irritante
Dermatitis eccematosa numular
Dermatitis de estasis
Psoriasis, especialmente de genitales y cara
Menos receptivos
Lupus eritematoso discoide
Psoriasis de palmas de las manos y plantas de los pies
Necrobiosis lipoidica diabeticorum
Sarcoidosis
Liquen estriado
Pénfigo
Pénfigo benigno familiar
Penfigoide
Vitiligo
Granuloma anular
Menos receptivos: se requiere inyección intralesional
Queloides
Cicatrices hipertróficas
Liquen plano hipertrófico
Alopecia areata
Quistes de acné
Prurigo nodularis
Condrodermatitis crónica nodular del hélix

Efectos adversos

Todos los corticosteroides tópicos absorbibles poseen el potencial para suprimir el eje hipofisiario-suprarrenal (véase capítulo 39). Aunque la mayoría de los pacientes con supresión del eje hipofisiario-suprarrenal muestran sólo una anomalía en la prueba de laboratorio, pueden ocurrir casos de respuesta gravemente alterada al estrés. El síndrome iatrogénico de Cushing puede ocurrir como resultado del uso prolongado de corticosteroides tópicos en grandes cantidades. La aplicación de corticosteroides potentes en áreas extensas del cuerpo durante periodos prolongados, con o sin oclusión, aumenta la probabilidad de efectos sistémicos. Se requieren menos de estos factores para producir efectos sistémicos adversos en niños, y el retraso del crecimiento es una preocupación particular en el grupo de edad pediátrica.

Los efectos locales adversos de los corticosteroides tópicos incluyen: atrofia, que puede presentarse como una piel deprimida, brillante, a menudo arrugada con apariencia de "papel de cigarrillo", con telangiectasias prominentes y una tendencia a desarrollar púrpura y equimosis; rosácea corticoide, con eritema persistente, vasos telangiectásicos, pústulas y pápulas en distribución facial central; dermatitis perioral, acné esteroideo, alteraciones de infecciones cutáneas, hipopigmentación e hipertricosis; aumento de la presión intraocular; y dermatitis alérgica por contacto. Esto último se puede confirmar mediante pruebas de parche con altas concentraciones de corticosteroides, es decir, 1% en vaselina, porque los corticosteroides tópicos no son irritantes. La detección del potencial de dermatitis alérgica por contacto se realiza con pivalato de tixocortol, budesonida y valerato o butirato de hidrocortisona. Los corticosteroides tópicos están contraindicados en personas que demuestran hipersensibilidad a ellos. Algunos sujetos sensibilizados desarrollan un brote generalizado cuando se les administra hormona adrenocorticotrópica o prednisona oral. El uso de corticosteroides sistémicos se analiza en el capítulo 39.

CRISABOROL

El **crisaborol** (Eucrisa) es un benzoxaborol inhibidor de la PDE4, no esteroideo, tópico, antiinflamatorio aprobado como una pomada al 2% para el tratamiento de la dermatitis atópica leve a moderada en pacientes de 2 años de edad en adelante. El efecto adverso más frecuente es ardor o escozor en el sitio de aplicación. El mecanismo específico de acción en la dermatitis atópica es desconocido. La seguridad a largo plazo en la aplicación clínica aún no se ha determinado.

COMPUESTOS DE BREA

Las preparaciones de brea se utilizan principalmente en el tratamiento de la psoriasis, la dermatitis y el liquen simple crónico. Los compuestos fenólicos dotan a estos de propiedades antipruriginosas, haciéndolos particularmente valiosos en el tratamiento de la dermatitis liquenificada crónica. La dermatitis aguda con vesiculación y supuración puede irritarse incluso con preparaciones débiles de brea, los cuales deben evitarse. Sin embargo, en las etapas subagudas y crónicas de la dermatitis y la psoriasis, estas preparaciones son bastante útiles y ofrecen una alternativa al uso de corticosteroides tópicos.

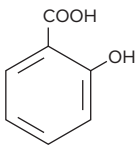
La reacción adversa más común a los compuestos de alquitrán de hulla es una foliculitis irritante, que requiere la interrupción de la terapia en las áreas afectadas por un periodo de 3-5 días. La fotoirritación y la dermatitis alérgica por contacto también pueden

ocurrir. Las preparaciones de alquitrán deben evitarse en pacientes que hayan mostrado sensibilidad a ellas previamente.

AGENTES QUERATOLÍTICOS Y DESTRUCTIVOS

ÁCIDO SALICÍLICO

El ácido salicílico se ha utilizado ampliamente en la terapia dermatológica como agente queratolítico. El mecanismo por el cual produce sus efectos queratolíticos y otros efectos terapéuticos es poco conocido. El fármaco puede solubilizar proteínas de la superficie celular que mantienen el estrato córneo intacto, lo que da como resultado la descamación de restos queratósicos. El ácido salicílico es queratolítico en concentraciones de 3-6%. En concentraciones superiores al 6%, puede ser destructivo para los tejidos.



Ácido salicílico

El salicilismo y la muerte han ocurrido después de la aplicación tópica. En un adulto, 1 g de una preparación de ácido salicílico al 6% aplicada tópicamente elevará el nivel de salicilato en suero a no más de 0.5 mg/dL de plasma; el umbral de toxicidad es de 30-50 mg/dL. Los niños pueden tener niveles séricos más elevados, por tanto, tienen un mayor riesgo de salicilismo. En casos de intoxicación grave, la hemodiálisis es el tratamiento de elección (véase capítulo 58). Es aconsejable limitar tanto la cantidad total de ácido salicílico como la frecuencia de aplicación. Las reacciones de urticaria, anafilaxia y eritema multiforme pueden ocurrir en pacientes que son alérgicos a los salicilatos.

El uso tópico puede estar asociado con irritación local, inflamación aguda e incluso ulceración con el uso de altas concentraciones de ácido salicílico. Se debe tener especial cuidado cuando se usa el fármaco en las extremidades de pacientes con diabetes o enfermedad vascular periférica.

PROPILENGLICOL

El propilenglicol se usa ampliamente en preparaciones tópicas porque es un excelente excipiente para compuestos orgánicos. Se ha usado sólo como agente queratolítico en concentraciones de 40-70%, con oclusión plástica, o en gel con ácido salicílico al 6%.

Sólo cantidades mínimas de una dosis tópicamente aplicada se absorben a través del estrato córneo normal. El propilenglicol absorbido por vía percutánea es oxidado por el hígado a ácido láctico y a ácido pirúvico, con la posterior utilización en el metabolismo general del cuerpo. Aproximadamente 12-45% del agente absorbido se excreta sin cambios en la orina.

El propilenglicol es un agente queratolítico eficaz para la eliminación de restos hiperqueratósicos. También es un humectante eficaz y aumenta el contenido de agua del estrato córneo. Las características higroscópicas del propilenglicol pueden ayudarlo a desarrollar un gradiente osmótico a través del estrato córneo, lo que aumenta la hidratación de las capas más externas extrayendo agua de las capas internas de la piel.

El propilenglicol se utiliza bajo oclusión de polietileno o con ácido salicílico al 6% para el tratamiento de la ictiosis, la queratodermia palmar y plantar, la psoriasis, la pitiriasis rubra pilaris, la queratosis pilaris y el liquen plano hipertrófico.

En concentraciones superiores al 10%, el propilenglicol puede actuar como irritante en algunos pacientes; aquellos con dermatitis eccematosa pueden ser más sensibles. El propilenglicol produce dermatitis alérgica por contacto y se recomienda una solución acuosa de propilenglicol al 4% para realizar pruebas de parche.

UREA

La urea en un excipiente de crema o base de pomada compatible tiene un efecto suavizante e hidratante sobre el estrato córneo. Es capaz de hacer que las cremas y las lociones se sientan menos grasosas, y se ha utilizado en preparaciones dermatológicas para disminuir la sensación oleosa de una preparación que de otra manera podría parecer desagradable. Es un polvo cristalino blanco con un ligero olor a amoniaco cuando está húmedo.

La urea se absorbe por vía percutánea, aunque la cantidad absorbida es mínima. Se distribuye predominantemente en el espacio extracelular y se excreta en la orina. La urea es un producto natural del metabolismo y no se producen toxicidades sistémicas con aplicación tópica.

La urea aumenta el contenido de agua del estrato córneo, presumiblemente como resultado de las características higroscópicas de esta molécula natural. La urea también es queratolítica. El mecanismo de acción parece implicar alteraciones en la prequeratina y la queratina, lo que conduce a una mayor solubilización. Además, la urea puede romper enlaces de hidrógeno que mantienen el estrato córneo intacto.

Como humectante, la urea se usa en concentraciones de 2-20% en cremas y lociones. Como agente queratolítico, se usa en una concentración del 20% en enfermedades como ictiosis vulgar, hiperqueratosis de palmas y plantas, xerosis y queratosis pilaris. Las concentraciones de 30-50% aplicadas a la placa ungueal han sido útiles para suavizar la uña antes de la avulsión.

RESINA DE PODOFILINA Y PODOFILOX

La resina de podofilina, un extracto alcohólico de *Podophyllum peltatum*, comúnmente conocido como raíz de mandrágora o manzana de mayo, se utiliza en el tratamiento del condiloma acuminata y otras verrugas. Es una mezcla de podofilotoxina, peltatinas α y β, desoxipodofilotoxina, deshidropodofilotoxina y otros compuestos. Es soluble en alcohol, éter, cloroformo y tintura compuesta de benzoína.

La absorción percutánea de resina de podofilina se produce, particularmente en áreas intertriginosas y a partir de aplicaciones a condilomas húmedos grandes. Es soluble en lípidos y, por tanto, se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, incluido el sistema nervioso central.

La resina de podofilina se usa principalmente en el tratamiento del condiloma acuminatum. La podofilotoxina y sus derivados son agentes citotóxicos activos con afinidad específica por la proteína de los microtúbulos del huso mitótico. El ensamblaje normal del huso mitótico se impide y las mitosis epidérmicas se detienen en metafase. Se recomienda una concentración del 25% de resina de podofilina en la tintura de benzoína para el tratamiento del condiloma acuminatum. La aplicación debe restringirse solamente al tejido de la verruga, para limitar la cantidad total de fármaco utilizado y para evitar cambios erosivos graves en el tejido adyacente. En el tratamiento de casos de condilomas grandes, es aconsejable limitar la aplicación a secciones del área afectada para minimizar la absorción sistémica. Se instruye al paciente para que se limpie la pre-

paración 2-3 horas después de la aplicación inicial, ya que la reacción irritante es variable. Dependiendo de la reacción individual del paciente, este periodo puede extenderse a 6-8 horas en aplicaciones posteriores. Si tres a cinco aplicaciones no han resultado en una resolución significativa, se deben considerar otros métodos de tratamiento.

Los síntomas tóxicos asociados con aplicaciones excesivamente grandes incluyen náuseas, vómitos, alteraciones en el sensorio, debilidad muscular, neuropatía con reflejos tendinosos disminuidos, coma e incluso la muerte. La irritación local es común, y el contacto inadvertido con el ojo puede causar conjuntivitis severa. El uso durante el embarazo está contraindicado en vista de los posibles efectos citotóxicos en el feto.

La podofilotoxina pura (podofilox) está aprobada para su uso como solución o gel al 0.5% (Condylox) para su aplicación por el paciente en el tratamiento de los condilomas genitales. La baja concentración de podofilox reduce significativamente el potencial de toxicidad sistémica. La mayoría de los hombres con verrugas peneanas pueden tratarse con menos de 70 µL por aplicación. En esta dosis, el podofilox no se detecta habitualmente en el suero. El tratamiento se autoadministra en ciclos de tratamiento de aplicación dos veces al día durante 3 días consecutivos seguidos por un periodo de 4 días libres de fármaco. Los efectos adversos locales incluyen inflamación, erosiones, ardor y picazón.

SINECATEQUINA

La sinecatequina en pomada al 15% (Veregen) es un fármaco botánico de prescripción **médica**, producto de una fracción parcialmente purificada del extracto acuoso de hojas de té verde de *Camellia sinensis* que contiene una mezcla de catequinas. La pomada de sinecatequina está indicada para el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas en pacientes inmunocompetentes mayores de 18 años. El mecanismo de acción es desconocido. La pomada de sinecatequina se debe aplicar tres veces al día a las verrugas hasta el aclaramiento completo, sin exceder las 16 semanas de terapia.

FLUOROURACILO

El fluorouracilo es un antimetabolito de pirimidina fluorada que se parece al uracilo, con un átomo de flúor sustituido por el grupo 5-metilo. Su farmacología sistémica se describe en el capítulo 54. El fluorouracilo se usa por vía tópica para el tratamiento de queratosis actínicas múltiples.

Aproximadamente 6% de una dosis aplicada de forma tópica se absorbe, una cantidad insuficiente para producir efectos sistémicos adversos. La mayoría del fármaco absorbido se metaboliza y excreta en forma de dióxido de carbono, urea y α-fluoro-β-alanina. Un pequeño porcentaje se elimina sin cambios en la orina. El fluorouracilo inhibe la actividad de la timidilato sintetasa, lo que interfiere con la síntesis del DNA y, en menor medida, del RNA. Estos efectos son más notables en células atípicas que proliferan rápidamente.

El fluorouracilo está disponible en múltiples formulaciones que contienen concentraciones al 0.5, 1, 2, 4 y 5% (Carac, Efudex, Fluoroplex, Tolak). La respuesta al tratamiento comienza con eritema y progresa a través de la vesiculación, la erosión, la úlcera superficial, la necrosis y finalmente la reepitelización. El fluorouracilo debe continuarse hasta que la reacción inflamatoria llegue a la etapa de ulceración y necrosis, por lo general en 3-4 semanas, momento en que el tratamiento debe finalizar. El proceso de curación puede continuar durante 1-2 meses después de la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas locales pueden incluir dolor, prurito, sensación de ardor, sensibilidad e hiperpigmentación postinflamatoria residual. La exposición excesiva a la luz solar durante el tratamiento puede aumentar la intensidad de la reacción y debe evitarse. Se ha informado dermatitis de contacto alérgica a fluorouracilo, y su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida.

MEBUTATO DE INGENOL

El mebutato de ingenol (Picato) se deriva de la savia de la planta *Euphorbia peplus* y recientemente ha sido aprobado para el tratamiento tópico de las queratosis actínicas. Se desconoce el mecanismo por el cual el mebutato de ingenol provoca la muerte celular de los queratinocitos. Para el tratamiento de la queratosis actínica en la cara y el cuero cabelludo, se debe aplicar el gel al 0.015% una vez al día durante 3 días consecutivos. Para las queratosis actínicas en el tronco y las extremidades, se debe aplicar el gel al 0.05% en la zona afectada diariamente durante 2 días consecutivos. Se esperan reacciones cutáneas locales con formación de costras, hinchazón, vesiculación y posible ulceración. Se debe tener precaución para evitar la exposición ocular. Los pacientes deben lavarse bien las manos después de aplicar el gel y evitar el traspaso del fármaco a la zona periocular durante y después de la aplicación.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Una formulación tópica al 3% en gel del fármaco antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco (Solaraze) ha demostrado una eficacia moderada en el tratamiento de la queratosis actínica. El mecanismo de acción es desconocido. Al igual que con otros NSAID, pueden ocurrir reacciones anafilactoides con diclofenaco, y se debe administrar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a la aspirina (véase capítulo 36).

ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO

El ácido aminolevulínico (ALA, *Aminolevulinic acid*) es un precursor endógeno de metabolitos fotosensibilizantes de porfirina. Cuando el ALA exógeno se suministra a la célula a través de aplicaciones tópicas, la protoporfirina IX (PpIX, *protoporphyrin IX*) se acumula en la célula. Cuando se expone a la luz de una longitud de onda y energía apropiadas, el PpIX acumulado produce una reacción fotodinámica que da como resultado la formación de radicales superóxido e hidroxilo citotóxicos. La fotosensibilización de las queratosis actínicas con ALA (Levulan Kerastick) e iluminación fotodinámica de luz azul (BLU-U) es la base de la terapia fotodinámica de ALA.

El tratamiento consiste en aplicar ALA en una solución tópica al 20% a las queratosis actínicas individuales seguido de iluminación fotodinámica con luz azul 14-18 horas después. El escozor o ardor transitorio en el sitio de tratamiento ocurre durante el periodo de exposición a la luz. Los pacientes *deben* evitar la exposición a la luz solar o las luces brillantes interiores durante al menos 40 horas después de la aplicación de ALA. Se producirá enrojecimiento, hinchazón y formación de costras de las queratosis actínicas y se resolverán gradualmente durante un ciclo de 3 a 4 semanas. Puede producirse una dermatitis alérgica por contacto debida al éster metílico.

AGENTES ANTIPRURÍTICOS

DOXEPINA

La crema tópica de clorhidrato de doxepina al 5% (Zonalon) puede proporcionar actividad antipruriginosa significativa cuando se utiliza en el tratamiento del prurito asociado con dermatitis atópica o liquen simple crónico. El mecanismo de acción preciso es desconocido, pero puede estar relacionado con las potentes propiedades antagonistas de los receptores H_1 y H_2 de los compuestos tricíclicos de dibenzoxepina. La absorción percutánea es variable y puede causar somnolencia significativa en algunos pacientes. En vista del efecto anticolinérgico de la doxepina, el uso tópico está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no tratado o con tendencia a la retención urinaria.

Los niveles plasmáticos de doxepina similares a los alcanzados durante la terapia oral pueden obtenerse con aplicación tópica; pueden producirse las interacciones medicamentosas habituales asociadas con los antidepresivos tricíclicos. Por tanto, los inhibidores de la monoaminooxidasa deben suspenderse al menos 2 semanas antes de comenzar con el uso de la crema de doxepina. La aplicación tópica de la crema se debe realizar cuatro veces al día durante un periodo de hasta 8 días de terapia. La seguridad y eficacia de la dosificación crónica no han sido establecidas. Los efectos locales adversos incluyen quemaduras marcadas y escozor en el sitio de tratamiento, lo que puede requerir la suspensión de la crema en algunos pacientes. La dermatitis de contacto alérgica parece ser frecuente y se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de hipersensibilidad.

PRAMOXINA

El hidrocloruro de pramoxina es un anestésico tópico que puede proporcionar un alivio temporal del prurito asociado con dermatosis eccematosas leves. La pramoxina está disponible como crema, loción o gel al 1% y en combinación con acetato de hidrocortisona. La aplicación al área afectada dos a cuatro veces al día puede proporcionar un alivio del prurito a corto plazo. Los efectos adversos locales incluyen ardor transitorio y escozor. Se debe tener cuidado para evitar el contacto con los ojos.

AGENTES ANTISEBORREICOS

El cuadro 61-6 enumera las formulaciones tópicas para el tratamiento de la dermatitis seborreica. Éstos son de eficacia variable y pueden requerir un tratamiento concomitante con corticosteroides tópicos para casos graves.

AGENTES TRICOGÉNICOS Y ANTITRICOGÉNICOS

MINOXIDIL

El minoxidil tópico (Rogaine) es efectivo para revertir la miniaturización progresiva de los pelos terminales del cuero cabelludo asociada con la alopecia androgénica. La calvicie de vértice es más sensible a la terapia que la calvicie frontal. Se desconoce el mecanismo de acción del minoxidil en los folículos capilares. Los estudios de dosificación crónica han demostrado que el efecto del minoxidil no es permanente, y la interrupción del tratamiento provocará la pérdida de cabello en 4-6 meses. La absorción percutánea del minoxidil en el cuero cabelludo normal es mínima, pero se deben controlar los posibles efectos sistémicos sobre la presión arterial (véase capítulo 11) en pacientes con enfermedad cardiaca.

FINASTERIDA

La finasterida (Propecia) es un inhibidor de la 5α-reductasa que bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (véase capítulo 40), el andrógeno responsable de la alopecia androgénica en hombres genéticamente predispuestos. La finasterida oral, 1 mg/día, estimula el crecimiento del cabello y evita una pérdida mayor en una proporción significativa de hombres con alopecia androgénica. El tratamiento durante al menos 3-6 meses es necesario para ver un aumento en el crecimiento del cabello o prevenir una mayor pérdida de éste. Se necesita un tratamiento constante con finasterida para mantener los beneficios. Los efectos adversos informados incluyen disminución de la libido, trastornos de la eyaculación y disfunción eréctil, los cuales se resuelven en la mayoría de los hombres que continúan con la terapia y en todos los hombres que interrumpen la administración de finasterida.

No existen datos que apoyen el uso de finasterida en mujeres con alopecia androgénica. Las mujeres embarazadas no deben exponerse a la finasterida ya sea por el uso o por el manejo de comprimidos triturados debido al riesgo de desarrollo de hipospadias en un feto masculino.

BIMATOPROST

El bimatoprost (Latisse) es un análogo de la prostaglandina disponible como una solución oftálmica al 0.03% para tratar la hipotricosis de las pestañas. El mecanismo de acción es desconocido. El tratamiento consiste en aplicar este medicamento cada noche a la piel de los márgenes del párpado superior en la base de las pestañas utilizando un aplicador desechable por separado para cada párpado. Las lentes de contacto se deben quitar antes de la aplicación del bimatoprost. Los efectos secundarios incluyen prurito, hiperemia conjuntival, pigmentación de la piel y eritema de los párpados. Aunque el oscurecimiento del iris no se ha informado con aplicaciones limitadas a la piel del párpado superior, se ha producido un aumento de la pigmentación marrón del iris, la cual es probable que sea permanente, cuando se instiló una solución oftálmica de bimatoprost en el ojo para el glaucoma.

CUADRO 61-6 Agentes antiseborreicos

Ingrediente activo	Nombre comercial típico
Espuma de valerato de betametasona	Luxiq
Champú de cloroxina	Capitrol
Champú de alquitrán de hulla	Ionil-T, Pentrax, Theraplex-T, T-Gel
Champú de acetónido de fluocinolona	FS Shampoo
Champú y gel de ketoconazol	Nizoral, Xolegel
Champú de sulfuro de selenio	Selsun, Exsel
Champú de piritionato de zinc	DHS-Zinc, Theraplex-Z

EFLORNITINA

La eflornitina (Vaniqa) es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa, que cataliza la etapa limitante de la velocidad en la síntesis biológica de poliaminas. Las poliaminas son necesarias para la división y diferenciación celular, y la inhibición de la ornitina descarboxilasa afecta la velocidad de crecimiento del cabello. La eflornitina tópica ha demostrado ser eficaz para reducir el crecimiento del vello facial en aproximadamente 30% de las mujeres cuando se aplica dos veces al día durante 6 meses de tratamiento. Se observó que el crecimiento del cabello volvió a los niveles previos al tratamiento 8 semanas después de la interrupción. Los efectos adversos locales incluyen escozor, quemadura y foliculitis.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

El tratamiento del melanoma se trata en el capítulo 54.

La **alitretinoína** (Panretin) es una formulación tópica de ácido 9-*cis*-retinoico que está aprobado para el tratamiento de lesiones cutáneas en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*). Las reacciones localizadas pueden incluir eritema intenso, edema y vesiculación, lo que requiere la interrupción de la terapia. Los pacientes que usan la alitretinoína no deben emplear al mismo tiempo productos que contengan DEET, un componente común de los productos repelentes de insectos.

El **bexaroteno** (Targretin), un miembro de una subclase de retinoides que se une selectivamente y activa los subtipos del receptor retinoide X, está disponible tanto en una formulación oral como en gel tópico para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. La teratogenicidad es un riesgo significativo para el tratamiento sistémico y tópico con bexaroteno, y las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante la terapia y durante al menos 1 mes después de la interrupción del medicamento. El bexaroteno puede aumentar los niveles de triglicéridos y colesterol; por tanto, los niveles de lípidos deben controlarse durante el tratamiento.

El **vismodegib** (Erivedge) y el **sonidegib** (Odomzo) son inhibidores orales de la ruta hedgehog para el tratamiento del carcinoma basocelular metastásico o el carcinoma basocelular localmente avanzado en adultos que no son candidatos para cirugía o radiación. Son altamente efectivos en pacientes con síndrome de nevo de células basales. La dosis recomendada de vismodegib es de 150 mg al día y la de sonidegib es de 200 mg al día. Los efectos adversos más comunes incluyen disgeusia y ageusia, alopecia, fatiga y espasmos musculares.

Los niveles basales de creatina quinasa y creatinina en suero antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento pueden estar indicados para síntomas osteomusculares significativos.

Los inhibidores de la ruta hedgehog son embriotóxicos, fetotóxicos y teratogénicos en animales. El estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo debe verificarse dentro de los 7 días previos al inicio de la terapia. La exposición puede ocurrir a través del líquido seminal.

El **vorinostat** (Zolinza) y el **romidepsin** (Istodax) son inhibidores de la histona desacetilasa que están aprobados para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T en pacientes con enfermedad progresiva, persistente o recurrente después de una terapia sistémica previa. Los efectos adversos incluyen trombocitopenia, anemia y trastornos gastrointestinales. La embolia pulmonar, que se ha producido con el vorinostat, no se ha informado hasta la fecha con el romidepsin.

FÁRMACOS DIVERSOS

Los fármacos utilizados principalmente para otras afecciones también pueden utilizarse como agentes terapéuticos orales para afecciones dermatológicas. Algunas de estas preparaciones se enumeran en el cuadro 61-7.

CUADRO 61-7 Fármacos diversos y las condiciones dermatológicas en que se usan

Fármaco o grupo	Condiciones	Para más detalles, véase:
Antihistamínicos	Prurito (cualquier causa), urticariana	Capítulo 16
Antimaláricos	Lupus eritematoso, fotosensibilización	Capítulos 36, 52
Antimetabolitos	Pénfigo, penfigoide	Capítulo 54
Becaplermin	Úlceras neuropáticas diabéticas	Capítulo 41
Belimumab	Lupus eritematoso sistémico	Capítulos 36, 54
Capsaicina	Neuralgia posherpética	Capítulo 31
Corticosteroides	Pénfigo, penfigoide, lupus eritematoso, dermatosis alérgicas por contacto y algunas otras dermatosis	Capítulo 39
Ciclosporina	Psoriasis	Capítulo 55
Dapsona	Dermatitis herpetiforme, eritema elevatum diutinum, pénfigo, penfigoide, lupus eritematoso bulloso	Capítulo 47
Denileuquina diftitox	Linfomas cutáneos de células T	Capítulos 54, 55
Drospirenona/etinilestradiol	Acné femenino moderado	Capítulo 39
Gel de mecloretamina	Linfoma cutáneo de células T	Capítulo 54
Metotrexato	Psoriasis	Capítulo 54
Micofenolato mofetilo	Enfermedad bullosa	Capítulos 54, 55
Talidomida	Eritema nodoso leproso	Capítulos 54, 55

REFERENCIAS

General

Bronaughs R, Maibach HI. *Percutaneous Penetration: Principles and Practices*. 4th ed. Taylor & Francis; 2005.

Lebwohl MG, *et al*. *Treatment of Skin Disease*. 4th ed. Elsevier-Saunders; 2014.

Maibach HI, Gorouhi F. *Evidence-Based Dermatology*. 2nd ed. Peoples Medical Publishing; 2012.

Wakelin S, Maibach HI, Archer CB. *Systemic Drug Treatment in Dermatology*. 2nd ed. CRC Press; 2015.

Wilhem, KP, Zhai H, Maibach HI. *Marzulli & Maibach Dermatotoxicology*. 8th ed. Informa Healthcare, 2012.

Wolverton S. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. Saunders; 2007.

Fármacos antibacterianos, antifúngicos y antivirales

Baddour LM. Skin abscesses, furuncles, and carbuncles. *UpToDate* 2014; topic 7656.

James WD. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med* 2005;352:1463.

Ectoparasiticidas

Leone PA. Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S153.

Agentes que afectan la pigmentación

Levitt J. The safety of hydroquinone. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:854.

Stolk LML, Siddiqui AH. Biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacology of psoralens. *Gen Pharmacol* 1988;19:649.

Retinoides y otras preparaciones para el acné

Shalita AR, *et al*. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 1999; 63:349.

Thami GP, Sarkar R. Coal tar: Past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:99.

Tzellos T, *et al*. Topical retinoids for the treatment of acne vulgaris. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD009470.

Agentes antiinflamatorios

Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:47.

Williams JD, Griffiths CE. Cytokine blocking agents in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:585.

Agentes queratolíticos y destructivos

Bhutani T, Hong J, Koo J. *Contemporary Diagnosis and Management of Psoriasis*. 5th ed. Handbooks in Healthcare, 2011.

Samarasekera EJ, *et al*. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: Systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013; 168:954.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El inicio de la terapia oral con doxiciclina se discutió con la paciente, quien expresó su preocupación con respecto a los posibles efectos adversos de la terapia sistémica prolongada. A la luz de esto, se añadió a su régimen de tratamiento una aplicación diaria matutina de brimonidina en gel al 0.33%. La paciente notó una pronta respuesta con una mejora significativa de su enrojecimiento facial.

CAPÍTULO

62

Fármacos usados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales

Kenneth R. McQuaid, MD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 21 años acude a consulta con sus padres, interesada en conocer las opciones terapéuticas para ser tratada por enfermedad de Crohn. La paciente fue diagnosticada con esta dolencia 2 años atrás, y su padecimiento involucra el íleon terminal y el colon proximal, según lo confirmado mediante colonoscopia y radiografía del intestino delgado. Inicialmente recibió tratamiento con mesalamina y budesonida con buena respuesta, pero en los últimos 2 meses ha tenido una recaída de sus síntomas. Está experimentando fatiga, calambres, dolores abdominales y diarrea no hemorrágica hasta 10 veces al día, y ha tenido una pérdida de peso de 15 lb.

La joven no tiene otra historia médica o quirúrgica significativa. Sus medicamentos actuales son 2.4 g/d de mesalamina y 9 mg/d de budesonida. Luce delgada y cansada. El examen abdominal revela sensibilidad sin protección en el cuadrante inferior derecho; no hay masas palpables. En el examen perianal no se encuentra sensibilidad, fisura o fístula. Sus datos de laboratorio son consistentes para anemia y proteína C reactiva elevada. ¿Cuáles son las opciones para el control inmediato de sus síntomas y enfermedad? ¿Cuáles son las opciones de gestión a largo plazo?

INTRODUCCIÓN

Muchos de los grupos de fármacos analizados en otras partes de este libro tienen aplicaciones importantes en el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y otros órganos. Otros grupos se usan casi exclusivamente por sus efectos sobre el intestino; estos se discuten en las páginas que siguen, de acuerdo con sus usos terapéuticos.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN ENFERMEDADES ÁCIDO-PÉPTICAS

Las enfermedades ácido-pépticas incluyen reflujo gastroesofágico, úlcera péptica (gástrica y duodenal), y lesión de la mucosa relacionada con el estrés. En todas estas condiciones, las erosiones o ulceraciones de la mucosa surgen cuando los efectos cáusticos de los factores agresivos (ácido, pepsina, bilis) sobrepasan los factores defensivos de la mucosa gastrointestinal (secreción de moco y bicarbonato, prostaglandinas, flujo sanguíneo y procesos de restitución y regeneración después de una lesión celular). Más de 90% de las úlceras pépticas son causadas por una infección con la bacteria *Helicobacter pylori* o por el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Los medicamentos utilizados en el tratamiento de los trastornos ácido-pépticos se pueden dividir en dos clases: agentes que reducen la acidez intragástrica y agentes que promueven la defensa de la mucosa.

AGENTES QUE REDUCEN LA ACIDEZ INTRAGÁSTRICA

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN ÁCIDA

La célula parietal contiene receptores para gastrina (CCK-B), histamina (H_2) y acetilcolina (muscarínico, M_3) (figura 62-1). Cuando la acetilcolina (de los nervios posganglionares vagales) y la gastrina (liberada en la sangre desde las células G antrales) se unen a los receptores celulares parietales, causan un aumento en el calcio citosólico,

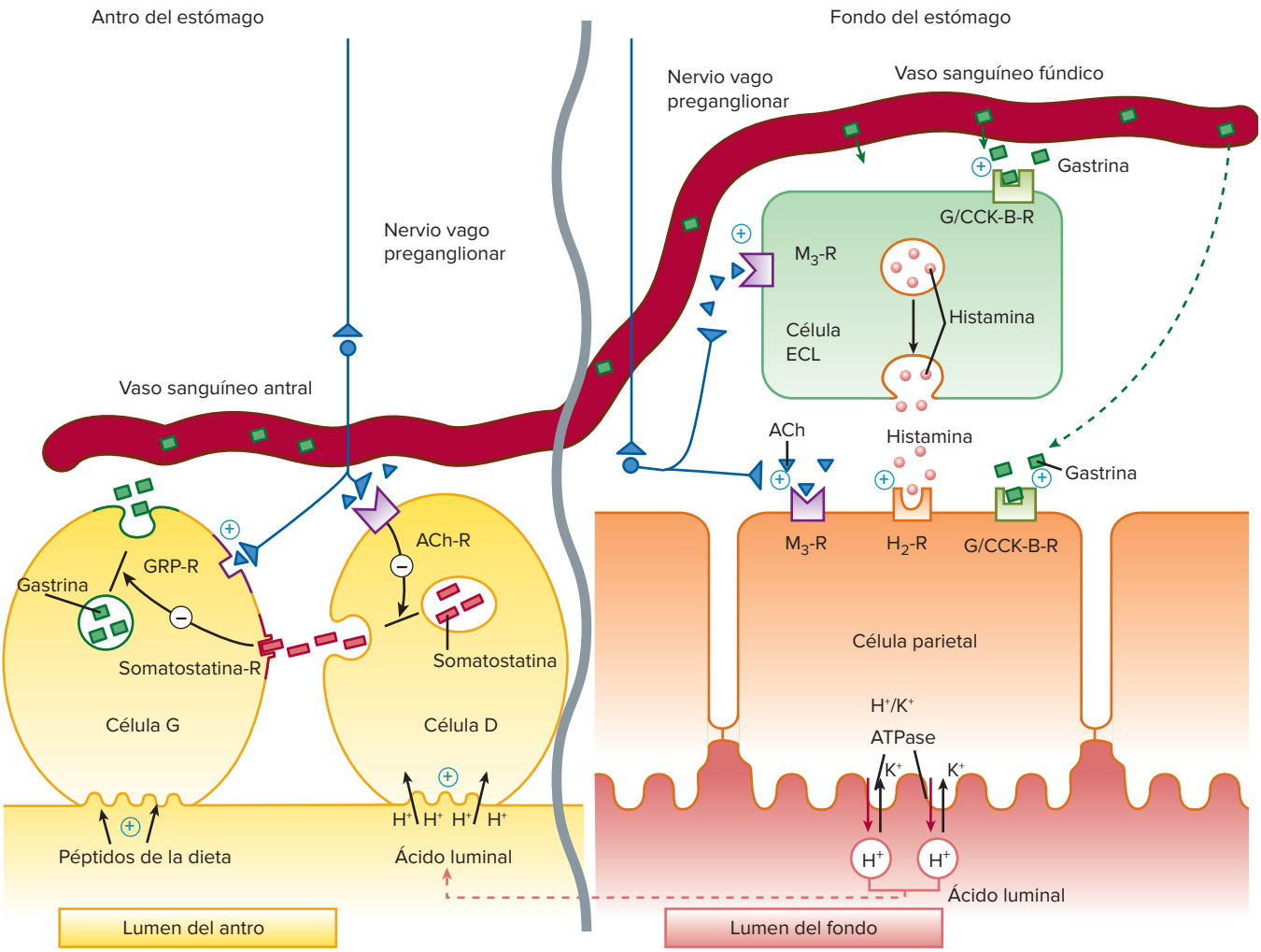


FIGURA 62-1 Modelo esquemático para el control fisiológico de la secreción de iones de hidrógeno (ácido) por las células parietales de las glándulas fúndicas gástricas. Para secretar ácido (H^+) las células parietales son estimuladas por la gastrina (que actúa sobre el receptor de gastrina/CCK-B), la acetilcolina (receptor M_3) y la histamina (receptor H_2). La bomba de protones H^+/K^+-ATPasa secreta ácido a través de la membrana canalicular de la célula parietal hacia el lumen gástrico. La gastrina es secretada por las células G antrales hacia los vasos sanguíneos en respuesta a los péptidos intraluminales de la dieta. Dentro del cuerpo gástrico, la gastrina pasa desde los vasos sanguíneos al tejido submucoso de las glándulas fúndicas, donde se une a los receptores de gastrina-CCK-B en las células parietales y las células de tipo enterocromafinas (ECL). El nervio vago estimula las neuronas posganglionares del sistema nervioso entérico para liberar acetilcolina (ACh), la cual se une a los receptores M_3 en las células parietales y las células ECL. La estimulación de las células ECL por la gastrina (receptor CCK-B) o la acetilcolina (receptor M_3) estimula la liberación de histamina. Dentro del antro gástrico, la estimulación vagal de las neuronas entéricas posganglionares mejora la liberación de gastrina de forma directa mediante la estimulación de las células G antrales (a través del péptido liberador de gastrina, GRP, *gastrin-releasing peptide*), y de forma indirecta mediante la inhibición de la secreción de somatostatina de las células D antrales. Eventualmente, la secreción ácida debe apagarse. Las células D antrales se estimulan para liberar somatostatina por el aumento de la concentración intraluminal de H^+ y por la CCK que se libera en el torrente sanguíneo por las células duodenales I en respuesta a proteínas y grasas (no se muestra). La unión de la somatostatina a receptores sobre células G antrales adyacentes inhibe la posterior liberación de gastrina. ATPasa, bomba de protones H^+/K^+-ATPasa; CCK, colecistoquinina; M_3-R, receptores muscarínicos.

que a su vez activa las proteínas quinasas que estimulan la secreción ácida de un H^+/K^+-ATPasa (la bomba de protones) en la superficie canalicular. En las proximidades de las células parietales se encuentran células endocrinas intestinales llamadas **células de tipo enterocromafinas** (ECL, *enterochromaffin-like cells*). Las células ECL también tienen receptores para la gastrina y la acetilcolina que estimulan la liberación de histamina. La histamina se une al receptor H_2 en la célula parietal, lo que resulta en la activación de la adenilil ciclasa, que aumenta la adenosina monofosfato cíclica intracelular (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) y activa las proteínas quinasas que estimulan la secreción ácida por la H^+/K^+-ATPasa. En humanos, se cree que el efecto principal de la gastrina sobre la secreción de ácido está mediado indirectamente a través de la liberación de histamina desde las células ECL, más que a través de la estimulación directa de células parietales. Por el contrario, la acetilcolina proporciona una potente estimulación directa de células parietales.

ANTIÁCIDOS

Los **antiácidos** se han utilizado durante siglos en el tratamiento de pacientes con dispepsia y trastornos ácido-pépticos. Fueron la base del tratamiento para los trastornos ácido-pépticos hasta la llegada de los antagonistas del receptor H_2 y los inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton-pump inhibitors*). Siguen siendo utilizados comúnmente por los pacientes como remedios sin receta para el tratamiento de la acidez estomacal intermitente y la dispepsia.

Los antiácidos son bases débiles que reaccionan con el ácido clorhídrico gástrico para formar una sal y agua. Su principal mecanismo de acción es la reducción de la acidez intragástrica. Después de una comida, se secretan aproximadamente 45 mEq/h de ácido clorhídrico. Una dosis única de 156 mEq de antiácido administrada 1 hora después de una comida neutraliza de manera eficaz el ácido gástrico durante 2 horas. Sin embargo, la capacidad de neutralización del ácido es muy variable entre diferentes formulaciones patentadas de antiácidos, dependiendo de su velocidad de disolución (tableta frente a líquido), solubilidad en agua, velocidad de reacción con el ácido y tasa de vaciamiento gástrico.

El **bicarbonato de sodio** (p. ej., soda gaseosa, Alka Seltzer) reacciona rápidamente con el ácido clorhídrico (HCl) para producir dióxido de carbono y cloruro de sodio. La formación de dióxido de carbono produce distensión gástrica y eructos. El álcali que no reacciona se absorbe fácilmente y puede causar alcalosis metabólica cuando se administra en dosis altas o en pacientes con insuficiencia renal. La absorción de cloruro sódico puede exacerbar la retención de líquidos en pacientes con insuficiencia cardiaca, hipertensión e insuficiencia renal. El **carbonato de calcio** (por ejemplo, Tums, Os-Cal) es menos soluble y reacciona más lentamente que el bicarbonato de sodio con HCl para formar dióxido de carbono y cloruro de calcio ($CaCl_2$). Al igual que el bicarbonato de sodio, el carbonato de calcio puede causar eructos o alcalosis metabólica. El carbonato de calcio se usa para otras indicaciones además de sus propiedades antiácidas (véase el capítulo 42). Las dosis excesivas tanto de bicarbonato de sodio como de carbonato de calcio con productos lácteos que contienen calcio pueden conducir a hipercalcemia, insuficiencia renal y alcalosis metabólica (síndrome de leche alcalina).

Las formulaciones que contienen **hidróxido de magnesio** o **hidróxido de aluminio** reaccionan lentamente con el HCl para formar cloruro de magnesio o cloruro de aluminio y agua. Debido a que no se genera gas, no se producen eructos. La alcalosis metabólica también es poco común debido a la eficacia de la reacción de neutralización. Debido a que las sales de magnesio no absorbidas pueden causar diarrea osmótica, y las sales de aluminio, estreñimiento, estos agentes comúnmente se administran juntos en formulaciones patentadas (por ejemplo, Gelusil, Maalox, Mylanta) para minimizar el impacto en la función intestinal. Tanto el magnesio como el aluminio son absorbidos y excretados por los riñones. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no deben tomar estos agentes a largo plazo.

Todos los antiácidos pueden afectar la absorción de otros medicamentos al unirse al fármaco (reduciendo su absorción), o al aumentar el pH intragástrico de modo que la disolución o solubilidad del fármaco (especialmente los medicamentos débilmente básicos o ácidos) se modifique. Por lo tanto, los antiácidos no deben administrarse dentro de las 2 horas posteriores a la administración de tetraciclinas, fluoroquinolonas, itraconazol y hierro.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2

Desde su introducción en la década de los 70, hasta principios de la década de los 90, los antagonistas de los receptores H_2 (comúnmente conocidos como bloqueadores H_2) fueron los medicamentos recetados con mayor frecuencia en el mundo (véase "Usos clínicos"). Con el reconocimiento del papel del *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa (que puede tratarse con una terapia antibacteriana apropiada), y con el advenimiento de los PPI, la prescripción de bloqueadores H_2 ha disminuido de forma notable.

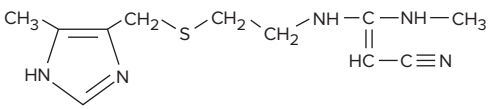
Química y farmacocinética

Cuatro antagonistas H_2 se encuentran en uso clínico: la cimetidina, la ranitidina, la famotidina y la nizatidina. Los cuatro agentes se absorben rápidamente en el intestino. Cimetidina, ranitidina y famotidina experimentan un metabolismo hepático de primer paso que trae como resultado una biodisponibilidad de 50% aproximadamente. Nizatidina tiene poco metabolismo de primer paso. Los promedios de vida en suero de los cuatro agentes varían desde 1.1 a 4 horas; sin embargo, la duración de la acción depende de la dosis administrada (cuadro 62-1). Los antagonistas H_2 se eliminan mediante una combinación de metabolismo hepático, filtración glomerular y secreción tubular renal. Se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (y posiblemente con insuficiencia hepática grave). En los ancianos hay una disminución de hasta 50% en la eliminación del fármaco, así como una reducción significativa en el volumen de distribución.

CUADRO 62-1 Comparaciones clínicas de los bloqueadores del receptor H_2

Fármaco	Potencia relativa	Dosis para lograr >50% de inhibición de ácido durante 10 horas	Dosis habitual para úlcera aguda duodenal o úlcera gástrica	Dosis habitual para la enfermedad de reflujo gastroesofágico	Dosis habitual para la prevención del sangrado relacionado con el estrés
Cimetidina	1	400-800 mg	800 mg antes de dormir o 400 mg bid	800 mg bid	50 mg/h en infusión continua
Ranitidina	4-10	150 mg	300 mg antes de domir o 150 mg bid	150 mg bid	6.25 mg/h en infusión continua o 50 mg IV cada 6-8 h
Nizatidina	4-10	150 mg	300 mg antes de dormir o 150 mg bid	150 mg bid	No disponible
Famotidina	20-50	20 mg	40 mg antes de dormir o 20 mg bid	20 mg bid	20 mg IV cada 12 h

bid, dos veces al día.



Cimetidina

Farmacodinámica

Los antagonistas H_2 muestran inhibición competitiva en el receptor H_2 de la célula parietal y suprimen la secreción ácida basal y estimulada por la comida (figura 62-2) de una manera lineal, dependiente de la dosis. Son altamente selectivos y no afectan a los receptores H_1 o H_3 (véase el capítulo 16). El volumen de secreción gástrica y la concentración de pepsina también se reducen.

Los antagonistas H_2 reducen la secreción ácida estimulada por la histamina, así como por la gastrina y los agentes colinomiméticos, a través de dos mecanismos. En primer lugar, la histamina liberada desde las células ECL por la gastrina o por la estimulación vagal es bloqueada para unirse al receptor H_2 de la célula parietal. En segundo lugar, la estimulación directa de la célula parietal por la gastrina o la acetilcolina tiene un efecto reducido sobre la secreción ácida en presencia del bloqueo del receptor H_2.

Las potencias de los cuatro antagonistas del receptor H_2 varían en un rango de 50 veces (cuadro 62-1). Sin embargo, cuando se administran en las dosis recetadas habitualmente todas inhiben entre 60-70% de la secreción ácida total de 24 horas. Los antagonistas H_2 son especialmente efectivos para inhibir la secreción ácida nocturna (que depende en gran medida de la histamina), pero tienen un impacto modesto sobre la secreción ácida estimulada por las comidas (que es activada por la gastrina y la acetilcolina, así como por la histamina). Por lo tanto, el pH intragástrico nocturno y en ayunas se eleva a 4-5, pero el impacto sobre el perfil de pH diurno estimulado por las comidas es menor. Las dosis prescritas recomendadas mantienen una inhibición de ácido superior a 50% durante 10 horas; por lo tanto, estos fármacos comúnmente se administran dos veces al día. En dosis disponibles en formulaciones de venta libre, la duración de la inhibición ácida es de 6-10 horas.

Usos clínicos

Los antagonistas del receptor H_2 continúan siendo prescritos, pero los PPI (véase a continuación) se prescriben más comúnmente que los antagonistas H_2 para la mayoría de las indicaciones clínicas. Las preparaciones sin receta de los antagonistas H_2 son muy utilizadas por el público.

1. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, gastroesophageal reflux disease):* Los pacientes con acidez o con dispepsia poco frecuentes (menos de tres veces por semana) pueden tomar antiácidos o antagonistas H_2 intermitentes. Debido a que los antiácidos proporcionan una neutralización ácida rápida, garantizan un alivio más rápido de los síntomas que los antagonistas H_2. Sin embargo, el efecto de los antiácidos es de corta duración (1-2 horas) en comparación con los antagonistas de H_2 (6-10 horas). Los antagonistas H_2 pueden tomarse profilácticamente antes de las comidas para reducir la probabilidad de acidez estomacal. La acidez estomacal frecuente se trata mejor con antagonistas H_2 dos veces al día (cuadro 62-1) o con PPI. En pacientes con esofagitis erosiva (aproximadamente 50% de los pacientes con GERD), los antagonistas H_2 producen curación en

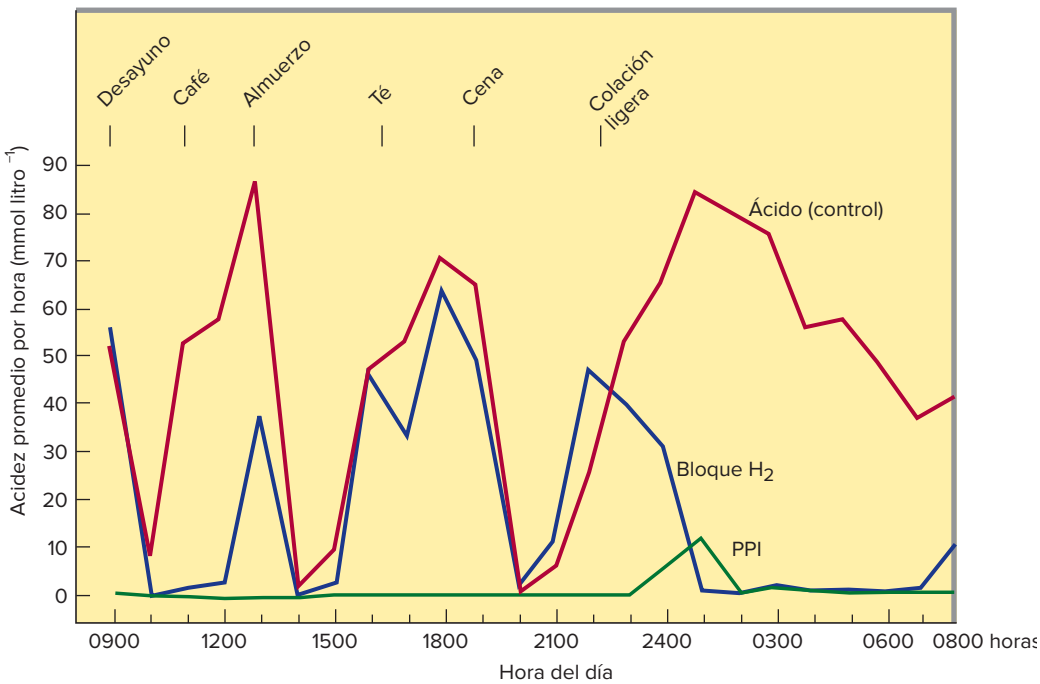


FIGURA 62-2 Promedio del pretratamiento de acidez intragástrica de veinticuatro horas (rojo), y después de un mes de tratamiento con ranitidina, 150 mg dos veces al día (azul, bloque H_2), y con omeprazol, 20 mg una vez al día (verde, PPI). Téngase en cuenta que los antagonistas de los receptores H_2 tienen un marcado efecto sobre la secreción ácida nocturna, pero sólo un efecto modesto sobre la secreción estimulada por las comidas. Los inhibidores de la bomba de protones (PPI) suprimen notablemente la secreción ácida nocturna y la estimulada por las comidas (datos de Lanzon-Miller S *et al.*: Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1987;1:239).

menos de 50% de los pacientes; por lo tanto, se prefieren los PPI debido a su superior inhibición del ácido.

2. *Enfermedad por úlcera péptica:* Los PPI han reemplazado en gran medida a los antagonistas H_2 en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica aguda. Sin embargo, los antagonistas H_2 todavía se usan. La supresión del ácido nocturno por los antagonistas H_2 proporciona una cicatrización eficaz de la úlcera en la mayoría de los pacientes con úlceras gástricas y duodenales no complicadas. Por lo tanto, todos los agentes se pueden administrar una vez al día a la hora de acostarse, lo que resulta en tasas de curación de úlceras >80-90% después de 6-8 semanas de tratamiento. Para pacientes con úlceras causadas por ácido acetilsalicílico u otros NSAID, estos medicamentos deben descontinuarse. Si el NSAID debe seguir empleándose por razones clínicas a pesar de la ulceración activa, es necesario administrar un PPI en lugar de un antagonista H_2 para promover de manera más confiable la curación de la úlcera. Para los pacientes con úlceras pépticas agudas causadas por *H. pylori*, los antagonistas H_2 ya no juegan un papel terapéutico significativo. El *H. pylori* debe tratarse con un ciclo de tratamiento de 10 a 14 días que incluya un PPI y dos o tres antibióticos (véase a continuación).

3. *Dispepsia no ulcerosa:* Los antagonistas H_2 se usan comúnmente como agentes de venta libre, y como agentes por prescripción para el tratamiento de la dispepsia intermitente no causada por la úlcera péptica. Sin embargo, el beneficio comparado con el placebo nunca se ha demostrado de forma convincente.

4. *Prevención del sangrado por gastritis relacionada con el estrés:* La hemorragia clínicamente importante de las erosiones o las úlceras del tracto gastrointestinal superior ocurre en 1-5% de los pacientes críticos como resultado de problemas en los mecanismos de defensa de la mucosa causados por mala perfusión. Aunque la mayoría de los pacientes críticos tienen secreción de ácido normal o disminuida, numerosos estudios han demostrado que los agentes que aumentan el pH intragástrico (antagonistas H_2 o PPI) reducen la incidencia de sangrado clínicamente significativa y deben administrarse a pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, el agente óptimo es incierto. Para pacientes que no pueden recibir medicamentos enterales, se pueden administrar por vía intravenosa antagonistas H_2 o PPI. En general, se prefieren las infusiones continuas de antagonistas H_2 antes que las infusiones en bolo, ya que aquellas logran una elevación sostenida más consistente del pH intragástrico.

Efectos adversos

Los antagonistas H_2 son fármacos extremadamente seguros. Los efectos adversos ocurren en menos de 3% de los pacientes e incluyen diarrea, dolor de cabeza, fatiga, mialgias y estreñimiento. Algunos estudios sugieren que los antagonistas H_2 intravenosos (o PPI) pueden aumentar el riesgo de neumonía nosocomial en pacientes críticamente enfermos.

Pueden ocurrir cambios en el estado mental (confusión, alucinaciones, agitación) con la administración intravenosa de antagonistas H_2, especialmente en pacientes en la unidad de cuidados intensivos que son ancianos o que padecen disfunción renal o hepática. Estos eventos pueden ser más comunes con cimetidina. Los cambios en el estado mental rara vez ocurren en pacientes ambulatorios.

La cimetidina inhibe la unión de la dihidrotestosterona a los receptores de andrógenos, inhibe el metabolismo del estradiol y aumenta los niveles séricos de prolactina. Cuando se usa a largo plazo o en dosis altas, puede causar ginecomastia o impotencia en los hombres, y galactorrea en las mujeres. Estos efectos son específicos de la cimetidina y no ocurren con los otros antagonistas de H_2.

Aunque no se conocen efectos dañinos en el feto, los antagonistas H_2 atraviesan la placenta, por lo tanto, no deben administrarse a mujeres embarazadas a menos que sea absolutamente necesario. Los antagonistas H_2 se secretan en la leche materna, razón por la cual pueden afectar a los lactantes.

Los antagonistas H_2 raramente pueden causar discrasias sanguíneas. El bloqueo de los receptores H_2 cardiacos puede provocar bradicardia, pero esto rara vez tiene importancia clínica. La infusión intravenosa rápida también es causante de bradicardia e hipotensión a través del bloqueo de los receptores H_2 cardiacos; por lo tanto, las infusiones intravenosas deben administrarse durante 30 minutos. Los antagonistas H_2 rara vez causan anormalidades reversibles en la química del hígado.

Interacciones con otros medicamentos

La cimetidina interfiere con varias vías importantes del metabolismo farmacológico hepático del citocromo P450, incluidas las catalizadas por CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 (véase el capítulo 4). Por lo tanto, los promedios de vida de los fármacos metabolizados por estas vías pueden prolongarse. La ranitidina se une 4-10 veces menos ávidamente que la cimetidina al citocromo P450. La interacción insignificante de CYP ocurre con nizatidina y famotidina.

Los antagonistas H_2 compiten con la creatinina y con ciertos fármacos (p. ej., procainamida) por la secreción tubular renal. Todos estos agentes, excepto famotidina, inhiben el metabolismo gástrico de primer paso del etanol, especialmente en las mujeres. Aunque se debate la importancia de esto, una mayor biodisponibilidad de etanol podría conducir a un aumento de los niveles de etanol en la sangre.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (PPI)

Desde su introducción a finales de la década de los 80, estos eficaces agentes inhibidores de ácido han asumido el rol principal para el tratamiento de los trastornos ácido-pépticos. Los PPI se encuentran actualmente entre las drogas más recetadas en todo el mundo.

Química y farmacocinética

Seis PPI están disponibles para uso clínico: **omeprazol**, **esomeprazol**, **lansoprazol**, **dexlansoprazol**, **rabeprazol** y **pantoprazol**. Todos son benzimidazoles sustituidos que se parecen a los antagonistas H_2 en la estructura (figura 62-3), pero tienen un mecanismo de acción completamente diferente. Omeprazol y lansoprazol son mezclas racémicas de isómeros *R* y *S*. Esomeprazol es el isómero *S* de omeprazol, y dexlansoprazol es el isómero *R* de lansoprazol. Todos están disponibles en formulaciones orales. Esomeprazol y pantoprazol también están disponibles en formulaciones intravenosas (cuadro 62-2).

Los PPI se administran como profármacos inactivos. Para proteger el profármaco lábil a los ácidos de la destrucción rápida dentro del lumen gástrico, los productos orales se formulan para su liberación retardada como cápsulas o tabletas con recubrimiento entérico resistentes a los ácidos. Después de pasar a través del estómago hacia el lumen intestinal alcalino, los recubrimientos entéricos se

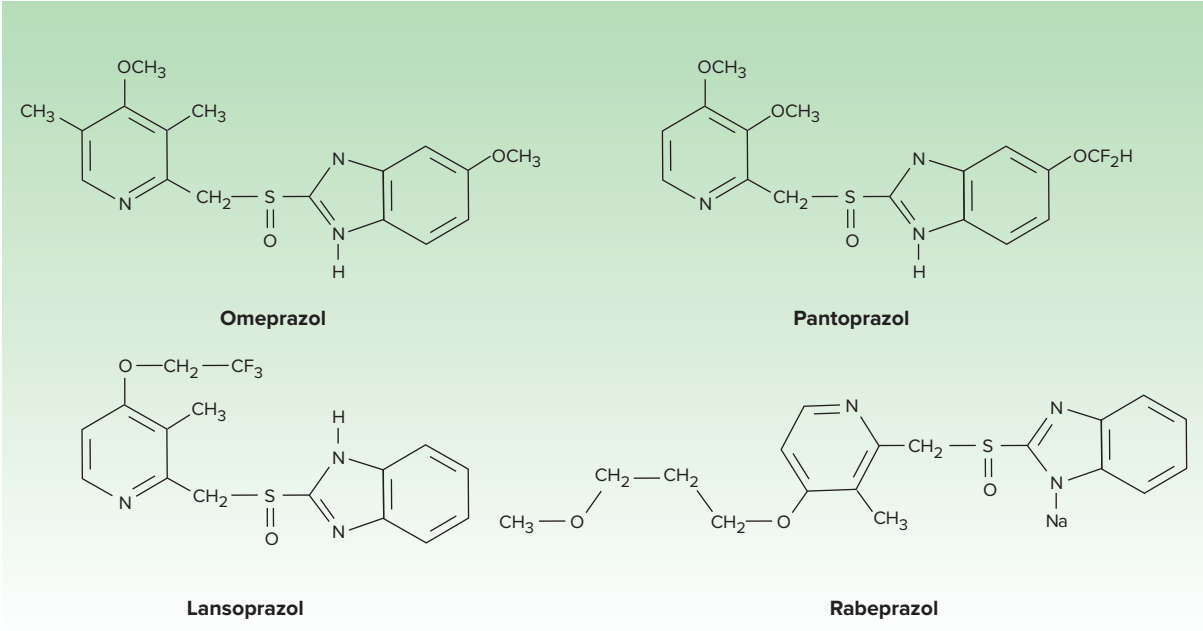


FIGURA 62-3 Estructura molecular de los inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, y la sal sódica de rabeprazol. Omeprazol y esomeprazol tienen la misma estructura química (véase texto).

disuelven y el profármaco se absorbe. Para niños o pacientes con disfagia o sondas para alimentación enteral, las formulaciones de cápsulas (pero no las tabletas) pueden abrirse y los microgránulos mezclarse con jugo de manzana o naranja, o con alimentos blandos (p. ej., puré de manzana). Esomeprazol, omeprazol y pantoprazol también están disponibles como suspensiones orales. Lansoprazol puede encontrarse como una formulación de tableta que se desintegra en la boca, y rabeprazol como una formulación que se puede rociar sobre los alimentos. Omeprazol también está disponible como una formulación en polvo (cápsula o paquete) que contiene bicarbonato de sodio (1100-1680 mg de $NaHCO_3$; 304-460 mg de sodio) para proteger el fármaco desnudo (sin recubrimiento entérico) de la degradación ácida. Cuando se administra con el estómago vacío por vía oral o tubo entérico, esta suspensión de "liberación inmediata" da como resultado una absorción rápida de omeprazol ($T_{máx}$ < 30 minutos) y el inicio de la inhibición de los ácidos.

Los PPI son bases débiles lipófilas (pK_a 4-5), y después de la absorción intestinal se difunden fácilmente a través de las membranas lipídicas en compartimentos acidificados (p. ej., el canalículo de las células parietales). El profármaco se protona rápidamente dentro del canalículo y se concentra más de 1 000 veces por atrapamiento de Henderson-Hasselbalch (véase el capítulo 1). Allí, experimenta rápidamente una conversión molecular a la forma activa, un catión de sulfenamida tiofílica reactivo, que forma un enlace disulfuro covalente con la H^+/K^+-ATPasa, inactivando irreversiblemente la enzima.

La farmacocinética de los PPI disponibles se muestra en el cuadro 62-2. El omeprazol de liberación inmediata tiene un inicio de inhibición ácida más rápido que otras formulaciones orales. Aunque las diferencias en los perfiles farmacocinéticos pueden afectar la velocidad de inicio y la duración de la inhibición ácida en los primeros días de la terapia, tienen poca importancia clínica con la administración diaria continua. La biodisponibilidad de todos los agentes se reduce aproximadamente en 50% por los alimentos; por lo tanto, los medicamentos deben administrarse con el estómago vacío. En ayunas, sólo 10% de las bombas de protones secretan ácido activamente y son susceptibles a la inhibición. Los PPI deben administrarse aproximadamente 1 hora antes de una comida (generalmente el desayuno), de modo que la concentración sérica máxima coincida con la actividad máxima de la secreción de la bomba de protones. Los fármacos tienen un corto promedio de vida en suero: aproximadamente 1.5 horas, pero la inhibición de áci-

CUADRO 62-2 Farmacocinética de los inhibidores de la bomba de protones

Fármaco	pK_a	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$ (h)	$T_{máx}$ (h)	Dosis habitual para úlcera péptica o GERD
Omeprazol	4	40-65	0.5-1.0	1-3	20-40 mg qd
Esomeprazol	4	>80	1.5	1.6	20-40 mg qd
Lansoprazol	4	>80	1.0-2.0	1.7	30 mg qd
Dexlansoprazol	4	NA	1.0-2.0	5.0	30-60 mg qd
Pantoprazol	3.9	77	1.0-1.9	2.5-4.0	40 mg qd
Rabeprazol	5	52	1.0-2.0	3.1	20 mg qd

GERD, Enfermedad de reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*); NA, Dato no disponible (*data not available*).

do dura hasta 24 horas debido a la inactivación irreversible de la bomba de protones. Se requieren al menos 18 horas para la síntesis de nuevas moléculas de la bomba H^+/K^+-ATPasa. Debido a que no todas las bombas de protones se inactivan con la primera dosis de medicamento, se requieren hasta 3-4 días de medicación diaria antes de que se alcance el potencial de inhibición ácida total. De manera similar, después de suspender el medicamento, la secreción ácida completa tarda de 3 a 4 días en regresar.

Los PPI se someten a un rápido metabolismo hepático sistémico de primer paso y tienen una eliminación renal insignificante. La reducción de la dosis no es necesaria para pacientes con insuficiencia renal o enfermedad hepática de leve a moderada, pero se debe considerar en pacientes con insuficiencia hepática grave. Aunque existen otras bombas de protones en el cuerpo, la H^+/K^+-ATPasa parece existir sólo en la célula parietal y es distinta estructural y funcionalmente de otras enzimas transportadoras de H^+.

Las formulaciones intravenosas de esomeprazol y pantoprazol tienen características similares a las de los medicamentos orales. Cuando se administran a un paciente en ayunas, desactivan las bombas de ácido que secretan activamente, pero no tienen efecto sobre las bombas en vesículas quiescentes y no secretoras. Debido a que el promedio de vida de una inyección única de la formulación intravenosa es corta, la secreción ácida regresa varias horas más tarde a medida que las bombas se mueven desde las tubulovesículas a la superficie canalicular. Por lo tanto, para proporcionar inhibición máxima durante las primeras 24-48 horas de tratamiento, las formulaciones intravenosas se deben administrar como una infusión continua, o como inyecciones en bolo repetidas. La dosis óptima de PPI por vía intravenosa para lograr el bloqueo máximo en pacientes en ayunas aún no está establecida.

Desde una perspectiva farmacocinética, los PPI son fármacos ideales: tienen un corto promedio de vida en suero, se concentran y activan cerca de su sitio de acción, y tienen un efecto de larga duración.

Farmacodinámica

A diferencia de los antagonistas de H_2, los PPI inhiben la secreción ácida tanto en ayunas como estimulada por la comida, porque bloquean la vía común final de secreción de ácido, la bomba de protones. En dosis estándar, los PPI inhiben entre 90-98% de la secreción ácida de 24 horas (figura 62-2). Cuando se administran en dosis equivalentes, los diferentes agentes muestran poca diferencia en la eficacia clínica. En un estudio cruzado de pacientes que recibieron terapia a largo plazo con cinco PPI, el pH intragástrico promedio de 24 horas varió de 3.3 (pantoprazol, 40 mg) a 4.0 (esomeprazol, 40 mg), y el número promedio de horas que el pH fue más alto que 4 varió de 10.1 (pantoprazol, 40 mg) a 14.0 (esomeprazol, 40 mg). Aunque el dexlansoprazol tiene una formulación de liberación retardada que da como resultado un $T_{máx}$ más largo y un AUC mayor que otros PPI, parece comparable a otros agentes en la capacidad de suprimir la secreción ácida. Esto se debe a que la supresión del ácido es más dependiente de la inactivación irreversible de la bomba de protones que la farmacocinética de diferentes agentes.

Usos clínicos

1. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico:* Los PPI son los agentes más eficaces para el tratamiento de la enfermedad por reflujo erosivo, las complicaciones esofágicas de la enfermedad por reflujo (estenosis péptica o esófago de Barrett) y las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo. La administración una vez al día proporciona un alivio efectivo de los síntomas y la curación de los tejidos en 85-90% de los pacientes; hasta 15% de los pacientes requieren dosificación dos veces al día.

Los síntomas de GERD se repiten en más de 80% de los pacientes dentro de los 6 meses posteriores a la interrupción de un PPI. Para los pacientes con esofagitis erosiva o complicaciones esofágicas, generalmente se necesita una terapia de mantenimiento diaria a largo plazo, con una dosis completa o media dosis de un PPI. Muchos pacientes con GERD no erosiva pueden tratarse con éxito con ciclos intermitentes de PPI o antagonistas H_2 tomados según sea necesario ("a pedido") para los síntomas recurrentes.

En la práctica clínica actual, muchos pacientes con GERD sintomática son tratados empíricamente con medicamentos sin endoscopia previa, es decir, sin conocimiento de si el paciente tiene enfermedad de reflujo erosivo o no erosivo. El tratamiento empírico con PPI proporciona alivio sintomático sostenido en 70-80% de los pacientes, en comparación con 50-60% tratados con antagonistas H_2. Debido a las recientes reducciones de costos, los PPI se utilizan cada vez más como terapia de primera línea para pacientes con GERD sintomática. Sin embargo, debido a preocupaciones de seguridad recientes, se debe considerar el tratamiento empírico inicial con un antagonista H_2.

La supresión sostenida del ácido mediante un PPI dos veces al día durante al menos 3 meses se usa para tratar las complicaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo (asma, tos crónica, laringitis y dolor torácico no cardiaco).

2. *Enfermedad de la úlcera péptica:* En comparación con los antagonistas H_2, los PPI proporcionan un alivio más rápido de los síntomas y una cicatrización más rápida de las lesiones por úlceras duodenales y, en menor medida, por úlceras gástricas. Todos los inhibidores de la bomba curan más de 90% de las úlceras duodenales en 4 semanas, y un porcentaje similar de úlceras gástricas en 6-8 semanas.

***a. Úlceras asociadas a* H. pylori:** Para las úlceras asociadas a *H. pylori*, existen dos objetivos terapéuticos: curar la úlcera y erradicar el organismo. Los regímenes más efectivos para la erradicación del *H. pylori* son combinaciones de dos antibióticos y un PPI. Los PPI proponen la erradicación de *H. pylori* a través de varios mecanismos: propiedades antimicrobianas directas (menores) y, al aumentar la disminución del pH intragástrico, las concentraciones inhibitorias mínimas de antibióticos contra *H. pylori*. Hasta hace poco, el régimen de tratamiento más recomendado consistía en un régimen de 14 días de "terapia triple": un PPI dos veces al día; claritromicina, 500 mg dos veces al día; y amoxicilina, 1 g dos veces al día, o metronidazol, 500 mg dos veces al día. Debido a las crecientes fallas de tratamiento atribuibles a la resistencia creciente a la claritromicina, ahora se recomienda la "terapia cuádruple" como tratamiento de primera línea para pacientes que probablemente tengan resistencia a la claritromicina debido a exposición previa, o por residir en regiones con alta resistencia a la claritromicina. Actualmente se recomiendan dos regímenes de tratamiento de 14 días. Cada uno incluye un PPI dos veces al día con: (a) 524 mg de subsalicilato de bismuto, 500 mg de metronidazol y 500 mg de tetraciclina, todos administrados cuatro veces al día; o (b) 1 g de amoxicilina, 500 mg de claritromicina y 500 mg de metronidazol, todos administrados dos veces al día. Después de la finalización de la terapia con antibióticos, el PPI debe continuarse una vez al día durante un total de 4-6 semanas para asegurar la curación completa de la úlcera.

b. Úlceras asociadas con NSAID: Para pacientes con úlceras causadas por el ácido acetil salicílico u otros NSAID, los antagonistas H_2 o los PPI proporcionan una cicatrización rápida de la úlcera, siempre que se suspenda el NSAID; sin embargo, el uso continuado perjudica la cicatrización de la úlcera. En pacientes con úlceras inducidas por NSAID que requieren tratamiento continuo con este tipo de fármacos, el tratamiento con un PPI promueve de manera más confiable la curación de la úlcera.

La ulceración péptica asintomática se desarrolla en 10-20% de las personas que toman NSAID frecuentes y las complicaciones relacionadas con la úlcera (hemorragia, perforación) se desarrollan en 1-2% de las personas por año. Los PPI tomados una vez al día son efectivos para reducir la incidencia de úlceras y complicaciones ulcerosas en pacientes que toman ácido acetil salicílico u otros NSAID.

c. Prevención de resangrado por úlceras pépticas: En pacientes con hemorragia digestiva aguda debido a úlceras pépticas, aumenta el riesgo de resangrado por úlceras que tienen un vaso visible o un coágulo adherente. El resangrado de este subconjunto de lesiones de alto riesgo se reduce significativamente con algún PPI administrado durante 3-5 días como tratamiento oral a dosis altas (p. ej., 40 mg de omeprazol por vía oral dos veces al día) o como una infusión intravenosa continua. Se cree que un pH intragástrico superior a 6 puede mejorar la coagulación y la agregación plaquetaria. Se desconoce la dosis óptima necesaria de PPI por vía intravenosa para lograr y mantener este nivel de inhibición ácida casi completa; sin embargo, la administración inicial en bolo de esomeprazol o pantoprazol (80 mg) seguido de una infusión constante (8 mg/h) es comúnmente recomendada.

3. *Dispepsia no ulcerosa:* Los PPI tienen una eficacia moderada para el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa, y benefician entre 10-20% más de pacientes que el placebo. A pesar de su uso para esta indicación, la superioridad de los antagonistas H_2, o incluso del placebo, no se ha demostrado de manera concluyente.

4. *Prevención del sangrado de la mucosa relacionado con el estrés:* Como se describió anteriormente (véase "Antagonistas de los receptores H_2"), se pueden administrar PPI (por vía oral, por sonda nasogástrica, o por infusión intravenosa) para reducir el riesgo de sangrado de la mucosa clínicamente significativo relacionado con el estrés en pacientes enfermos críticos. El único PPI aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, *US Food and Drug Administration*) para esta indicación es una formulación oral de liberación inmediata de omeprazol, que se administra por sonda nasogástrica dos veces al día el primer día, y luego una vez al día. Aunque no está aprobado por la FDA para esta indicación, también se pueden usar otras formulaciones de PPI en suspensión (esomeprazol, omeprazol, pantoprazol). Para pacientes con tubos nasoentéricos, las suspensiones de PPI pueden preferirse a los antagonistas H_2 o PPI intravenosos debido a la eficacia comparable, menor costo y facilidad de administración.

Para pacientes sin tubo nasoentérico, o con íleo significativo, se prefieren los antagonistas H_2 intravenosos a los PPI por vía intravenosa debido a su eficacia comprobada. Aunque los PPI se utilizan cada vez más, no hay ensayos controlados que demuestren su eficacia o su dosificación óptima.

5. *Gastrinoma y otras condiciones hipersecretoras:* Los pacientes con gastrinomas aislados se tratan mejor con resección quirúrgica. En pacientes con gastrinomas metastásicos o irresecables, la hipersecreción ácida masiva produce ulceración péptica, esofagitis erosiva y malabsorción. Con los PPI, se puede lograr una excelente supresión del ácido en todos los pacientes. La dosificación se ajusta para reducir la producción de ácido basal a menos de 5-10 mEq/h. Las dosis típicas de omeprazol son 60-120 mg/d.

Efectos adversos

1. *Generales:* Aunque se considera que los PPI son extremadamente seguros, se han planteado varias preocupaciones recientes al respecto. Al igual que con la mayoría de los medicamentos, los PPI deben prescribirse en la dosis efectiva más baja y sopesar cuidadosamente los riesgos contra los beneficios de su uso a largo plazo. La diarrea, el dolor de cabeza y el dolor abdominal se informan en 1-5% de los pacientes, aunque la frecuencia de estos eventos aumenta sólo levemente en comparación con el placebo. En grandes estudios observacionales, los PPI se han asociado con un mayor riesgo de nefritis intersticial aguda y enfermedad renal crónica, en comparación con quienes no los usan, o usan antagonistas de los receptores H_2. No se ha determinado un mecanismo por el cual podría ocurrir un daño renal. Algunos estudios epidemiológicos también han detectado un mayor riesgo de demencia en los usuarios de PPI a largo plazo, aunque no se ha establecido la causalidad. Los PPI no son teratogénicos en modelos animales; sin embargo, aún no se determina si son seguros durante el embarazo en humanos.

2. *Nutrición:* El ácido es importante para liberar vitamina B_{12} de los alimentos. Se produce una reducción menor en la absorción de cianocobalamina por vía oral durante la inhibición de la bomba de protones, lo que puede conducir a niveles de vitamina B_{12} por debajo de lo normal con una terapia prolongada. El ácido también promueve la absorción de minerales unidos a los alimentos (hierro no hemo, sales de calcio insolubles, magnesio). Los metaanálisis de cohortes, y los estudios de casos y controles, han detectado un aumento modesto en el riesgo de fractura de cadera en pacientes que toman PPI a largo plazo. Aunque no se ha demostrado una relación causal, los PPI pueden reducir la absorción de calcio o inhibir la función de los osteoclastos. Todos los PPI llevan una advertencia obligatoria de la FDA sobre un posible aumento del riesgo de fracturas de cadera, columna vertebral y muñeca. Los pacientes que requieren PPI a largo plazo, especialmente aquellos con factores de riesgo para la osteoporosis, deben controlar la densidad ósea y recibir suplementos de calcio. Se han notificado casos de hipomagnesemia grave y potencialmente mortal con hipocalcemia secundaria debida a PPI, posiblemente a causa de una menor absorción intestinal.

3. *Infecciones respiratorias y entéricas:* El ácido gástrico es una barrera importante para la colonización e infección del estómago y el intestino por las bacterias ingeridas. Se detectan aumentos en las concentraciones bacterianas gástricas en pacientes que toman PPI, lo cual reviste un significado clínico desconocido. Algunos estudios informaron un aumento en el riesgo tanto de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad como de neumonía nosocomial en pacientes que toman PPI.

Existe un riesgo dos o tres veces mayor de infección por *Clostridium difficile* adquirida en el hospital y en la comunidad en pacientes que toman PPI. También existe un pequeño aumento en el riesgo de otras infecciones entéricas (p. ej., *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*), que deben considerarse especialmente cuando se viaja a países subdesarrollados.

4. *Problemas potenciales debido al aumento de los niveles séricos de gastrina:* Los niveles de gastrina están regulados por la acidez intragástrica. La supresión de ácido altera la inhibición de la retroalimentación normal, de manera que los niveles medios de gastrina sérica aumentan de 1.5 a 2 veces en pacientes que toman PPI. Si bien los niveles de gastrina permanecen dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes, superan los 500 pg/mL (normal, <100 pg/mL) en 3% de ellos. Al suspender el medicamento, los niveles se normalizan en 4 semanas. El aumento de los niveles de gastrina sérica estimula la hiperplasia de las células ECL y parietales, lo que puede causar hipersecreción ácida de rebote transitoria, con dispepsia o ardor de estómago, después de la interrupción del fármaco, que disminuye dentro de 2-4 semanas después de que la gastrina y la secreción de ácido se normalicen. En las ratas hembras a las que se les administró PPI durante periodos prolongados, la hipergastrinemia causó tumores carcinoides gástricos que se desarrollaron en áreas de hiperplasia ECL. Aunque los humanos que toman PPI durante mucho tiempo también pueden presentar hiperplasia ECL, no se ha documentado la formación de tumores carcinoides. En la actualidad, no se recomienda el control de rutina de los niveles de gastrina sérica en pacientes que reciben terapia prolongada con PPI.

5. *Otros problemas potenciales debido a la disminución de la acidez gástrica:* Entre los pacientes infectados con *H. pylori*, la supresión ácida a largo plazo provoca un aumento de la inflamación crónica en el cuerpo gástrico y una disminución de la inflamación en el antro. Se han planteado preocupaciones sobre el aumento de la inflamación gástrica y su incidencia en la aceleración de la atrofia de la glándula gástrica (gastritis atrófica) y la metaplasia intestinal, factores de riesgo conocidos para el adenocarcinoma gástrico. Un Comité Consultivo Gastrointestinal especial de la FDA (FDA, *Gastrointestinal Advisory Committee*) concluyó que no hay evidencia de que la terapia prolongada con PPI produzca el tipo de gastritis atrófica (gastritis atrófica multifocal) o metaplasia intestinal que se asocia con un mayor riesgo de adenocarcinoma. Las pruebas de rutina para *H. pylori* no se recomiendan en pacientes que requieren terapia a largo plazo con PPI, la cual está asociada con el desarrollo de pequeños pólipos gástricos fúndicos-glandulares benignos en un reducido número de pacientes, que pueden desaparecer tras suspender el medicamento y tienen una significación clínica incierta.

Interacciones con otros medicamentos

La disminución de la acidez gástrica puede alterar la absorción de fármacos cuya acidez intragástrica afecta la biodisponibilidad del mismo, por ejemplo, el ketoconazol, el itraconazol, la digoxina y el atazanavir. Todos los PPI se metabolizan mediante citocromos hepáticos P450, que incluyen CYP2C19 y CYP3A4. Debido al corto promedio de vida de los PPI las interacciones medicamentosas clínicamente significativas son poco comunes. El omeprazol puede inhibir el metabolismo del clopidogrel, la warfarina, el diazepam y la fenitoína. El esomeprazol también puede disminuir el metabolismo del diazepam. El lansoprazol puede mejorar la eliminación de la teofilina. El rabeprazol y el pantoprazol no tienen interacciones medicamentosas significativas.

La FDA ha emitido una advertencia sobre una interacción adversa potencialmente importante entre el clopidogrel y los PPI. El clopidogrel es un profármaco que requiere activación por la isoenzima hepática P450 CYP2C19, que también está involucrada en diversos grados en el metabolismo de los PPI (especialmente el omeprazol, el esomeprazol, el lansoprazol y el dexlansoprazol). Por lo tanto, los PPI podrían reducir la activación del clopidogrel (y su acción antiplaquetaria) en algunos pacientes. Varios estudios retrospectivos extensos han informado una mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves en pacientes que toman clopidogrel y un PPI. Por el contrario, tres ensayos aleatorizados prospectivos más pequeños no han detectado un aumento del riesgo. Cuando se prescriben PPI a pacientes que toman clopidogrel, se pueden preferir los fármacos con una inhibición mínima de CYP2C19 (pantoprazol o rabeprazol).

AGENTES PROTECTORES DE LA MUCOSA

La mucosa gastroduodenal ha desarrollado una serie de mecanismos de defensa para protegerse contra los efectos nocivos del ácido y la pepsina. Tanto el moco como las uniones epiteliales de célula a célula restringen la difusión de ácido y pepsina. La secreción de bicarbonato epitelial establece un gradiente de pH dentro de la capa mucosa en la que el pH oscila entre 7 en la superficie de la mucosa y 1-2 en el lumen gástrico. El flujo sanguíneo transporta bicarbonato y nutrientes vitales a las células de la superficie. Las áreas de epitelio lesionado se reparan rápidamente por restitución, un proceso en el cual la migración de células desde el cuello de la glándula sella pequeñas erosiones para restablecer el epitelio. Las prostaglandinas mucosas parecen ser importantes para estimular la secreción de moco y bicarbonato, y el flujo sanguíneo de la mucosa. Un buen número de agentes que potencian estos mecanismos de defensa de la mucosa están disponibles para la prevención y el tratamiento de los trastornos ácido-pépticos.

SUCRALFATO

Química y farmacocinética

El sucralfato es una sal de sacarosa complejizada con hidróxido de aluminio sulfatado. En agua o soluciones ácidas forma una pasta viscosa y tenaz que se une selectivamente a úlceras o erosiones hasta por 6 horas. El sucralfato tiene una solubilidad limitada, descomponiéndose en sulfato de sacarosa (fuertemente cargado negativamente) y una sal de aluminio. Menos de 3% de la droga intacta y el aluminio se absorben del tracto intestinal; el resto se excreta en las heces.

Farmacodinámica

Se ha atribuido una variedad de efectos beneficiosos al sucralfato, pero el mecanismo preciso de acción no está claro. Se cree que el sulfato de sacarosa con carga negativa se une a las proteínas con carga positiva en la base de las úlceras o de la erosión, formando una barrera física que restringe el daño cáustico adicional y estimula la secreción de prostaglandina y bicarbonato en la mucosa.

Usos clínicos

El sucralfato se administra en una dosis de 1 g cuatro veces al día con el estómago vacío (al menos 1 hora antes de las comidas). En la actualidad, sus usos clínicos son limitados. El sucralfato (administrado como suspensión a través de una sonda nasogástrica) reduce la incidencia de sangrado gastrointestinal superior clínicamente significativa en pacientes críticamente enfermos, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, aunque es ligeramente menos efectiva que los antagonistas H_2 intravenosos. El sucralfato todavía es utilizado por muchos clínicos para la prevención del sangrado relacionado con el estrés debido a la preocupación de que las terapias inhibitorias del ácido (antiácidos, antagonistas H_2 y PPI) pueden aumentar el riesgo de neumonía nosocomial.

Efectos adversos

Debido a que no se absorbe, el sucralfato está virtualmente desprovisto de efectos adversos sistémicos. Se presenta estreñimiento en 2% de los pacientes a causa de la sal de aluminio. Asimismo, dada la absorción de una pequeña cantidad de aluminio, no debe usarse durante periodos prolongados en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones con otros medicamentos

El sucralfato se puede unir a otros medicamentos, lo que afecta su absorción.

ANÁLOGOS DE LA PROSTAGLANDINA

Química y farmacocinética

La mucosa gastrointestinal humana sintetiza varias prostaglandinas (véase el capítulo 18); las principales son las prostaglandinas E y F. El **misoprostol**, un análogo de metilo de PGE_1, ha sido aprobado para enfermedades gastrointestinales. Después de la administración oral, se absorbe de forma rápida y se metaboliza a un ácido libre metabólicamente activo. El promedio de vida en suero es inferior a 30 minutos; por lo tanto, debe administrarse 3-4 veces al día. Se excreta en la orina; sin embargo, la reducción de la dosis no es necesaria en pacientes con insuficiencia renal.

El misoprostol tiene propiedades tanto inhibidoras del ácido como de protección de la mucosa. Se cree que estimula la secreción de moco y bicarbonato, y mejora el flujo sanguíneo de la mucosa. El misoprostol puede reducir la incidencia de úlceras inducidas por NSAID a menos de 3% y la incidencia de complicaciones ulcerosas en 50%. Está aprobado para la prevención de úlceras inducidas por NSAID en pacientes de alto riesgo; sin embargo, el misoprostol nunca ha logrado un uso generalizado debido a su alto perfil de efectos adversos y la necesidad de múltiples dosis diarias.

COMPUESTOS DE BISMUTO

Química y farmacocinética

Existen dos compuestos de bismuto disponibles: **subsalicilato de bismuto**, una formulación sin receta que contiene bismuto y salicilato, y **subcitrato de bismuto potasio**. En Estados Unidos, el subcitrato de bismuto está disponible sólo como prescripción de un producto combinado que también contiene metronidazol y tetraciclina para el tratamiento de *H. pylori*. El subsalicilato de bismuto sufre una disociación rápida dentro del estómago, lo que permite la absorción del salicilato. Más de 99% del bismuto aparece en las heces. Aunque es mínimo (<1%), el bismuto se absorbe; se almacena en muchos tejidos y tiene una excreción renal lenta. El salicilato (como el ácido acetilsalicílico) se absorbe fácilmente y se excreta en la orina.

Farmacodinámica

Los mecanismos precisos de acción del bismuto son desconocidos. El bismuto recubre úlceras y erosiones, creando una capa protectora contra el ácido y la pepsina. También puede estimular la secreción de prostaglandina, moco y bicarbonato. El subsalicilato de bismuto reduce la frecuencia y liquidez de las deposiciones en la diarrea infecciosa aguda, debido a la inhibición por el salicilato de la prostaglandina intestinal y la secreción de cloruro. El bismuto tiene efectos antimicrobianos directos y se une a las enterotoxinas, lo que explica su beneficio en la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero. Los compuestos de bismuto tienen actividad antimicrobiana directa contra *H. pylori.*

Usos clínicos

A pesar de la falta de ensayos comparativos, los compuestos de bismuto que no requieren receta (p. ej., Pepto-Bismol, Kaopectate) son ampliamente utilizados por los pacientes para el tratamiento inespecífico de la dispepsia y la diarrea aguda. El subsalicilato de bismuto también se usa para la prevención de la diarrea del viajero (30 mL o dos tabletas cuatro veces al día).

Los compuestos de bismuto se usan en regímenes de cuatro medicamentos para la erradicación de la infección por *H. pylori* (véase el análisis anterior sobre las úlceras asociadas a *H. pylori*). Un régimen consiste en un PPI dos veces al día, combinado con subsalicilato de bismuto (dos tabletas, de 262 mg cada una), tetraciclina (250-500 mg) y metronidazol (500 mg) cuatro veces al día durante 10-14 días. Otro régimen consiste en un PPI dos veces al día combinado con tres cápsulas de una formulación de combinación previa (cada cápsula contiene 140 mg de subcitrato de bismuto, 125 mg de metronidazol y 125 mg de tetraciclina) tomada cuatro veces al día durante 10-14 días.

Efectos adversos

Todas las formulaciones de bismuto tienen excelentes perfiles de seguridad. El bismuto causa ennegrecimiento inofensivo de las heces, que puede confundirse con hemorragia gastrointestinal. Las formulaciones líquidas pueden causar un oscurecimiento inofensivo de la lengua. Los agentes de bismuto deben usarse solamente por periodos cortos y deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal. El uso prolongado de algunos compuestos de bismuto puede raramente conducir a la intoxicación con este elemento químico, lo que resulta en encefalopatía (ataxia, dolores de cabeza, confusión, convulsiones). Sin embargo, dicha toxicidad no se informa con subsalicilato de bismuto o citrato de bismuto. Las altas dosis de subsalicilato de bismuto pueden conducir a intoxicación con salicilato.

FÁRMACOS QUE ESTIMULAN LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Los fármacos que pueden estimular selectivamente la función motora del intestino (agentes **procinéticos**) tienen una utilidad clínica potencial significativa. Los agentes que aumentan las presiones del esfínter esofágico inferior pueden ser útiles para la GERD. Los medicamentos que mejoran el vaciamiento gástrico sirven para la gastroparesia y la demora en el consumo gástrico posquirúrgico. Los

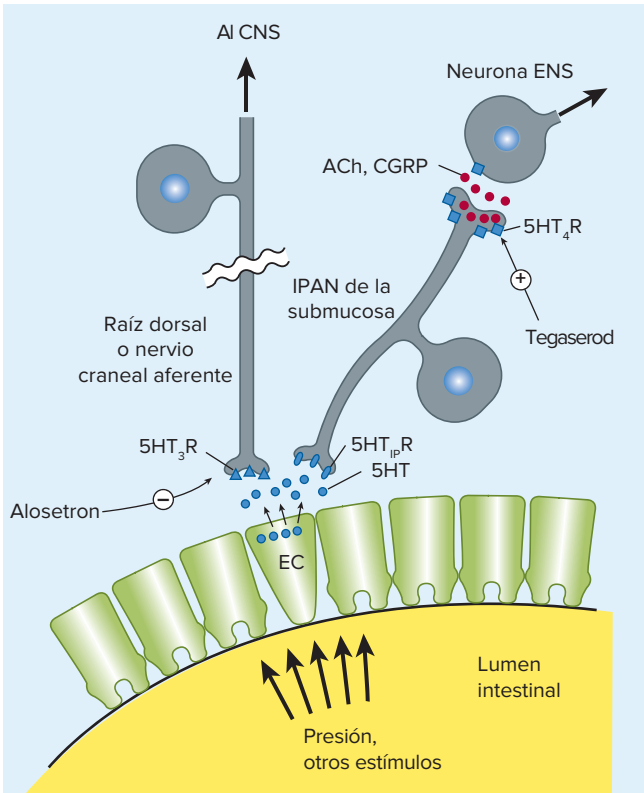


FIGURA 62-4 La liberación de serotonina (5-HT) por las células enterocromafinas (EC) de la distensión intestinal estimula las neuronas primarias aferentes intrínsecas de la submucosa (IPAN) a través de los receptores 5-HT_{1P} y las neuronas aferentes primarias extrínsecas a través de los receptores 5-HT_3 (5-HT_{1P}R, 5-HT_3R). Los IPAN submucosos activan las neuronas entéricas responsables de la actividad peristáltica y del reflejo secretor. La estimulación de los receptores 5-HT_4 (5-HT_4R) en los terminales presinápticos de los IPAN mejora la liberación de acetilcolina (ACh) y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), promoviendo la actividad refleja. CNS, sistema nervioso central; ENS, sistema nervioso entérico (datos Gershon MD: Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Dis* 2003;3[Suppl 2]:S25).

agentes que estimulan el intestino delgado pueden mostrar beneficios para el íleo postoperatorio o la pseudoobstrucción intestinal crónica. Finalmente, los agentes que mejoran el tránsito colónico son importantes en el tratamiento del estreñimiento. Desafortunadamente, sólo un número limitado de agentes en este grupo están disponibles para uso clínico en este momento.

Fisiología del sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico (véase también el capítulo 6) está compuesto por redes interconectadas de células ganglionares y fibras nerviosas, localizadas principalmente en la submucosa (plexo submucoso) y entre las capas musculares circular y longitudinal (plexo mientérico). Estas redes dan lugar a fibras nerviosas que se conectan con la mucosa y el músculo. Aunque los nervios simpático y parasimpático extrínsecos se proyectan hacia los plexos submucoso y mientérico, el sistema nervioso entérico puede regular independientemente la motilidad y la secreción gastrointestinal. Las neuronas aferentes primarias extrínsecas se proyectan a través del ganglio de la raíz dorsal o el nervio vago hacia el sistema nervioso central (figura 62-4). La liberación de serotonina (5-HT) desde las células enterocromafinas (EC, *enterochromaffin cells*) de la mucosa intestinal estimula los receptores 5-HT_3 en los nervios aferentes extrínsecos, estimulando las náuseas, los vómitos o el dolor abdominal. La serotonina también estimula los receptores 5-HT_{1P} submucosos de los nervios aferentes primarios intrínsecos (IPAN, *intrinsic primary afferent nerves*), los cuales contienen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) y la acetilcolina, y se proyectan hacia las interneuronas del plexo mientérico. Los receptores 5-HT_4 en las terminales presinápticas de los IPAN parecen mejorar la liberación de CGRP o de acetilcolina. Las interneuronas mientéricas son importantes para controlar el reflejo peristáltico, promoviendo la liberación de mediadores excitatorios de forma proximal y mediadores inhibidores de forma distal. La motilina puede estimular las neuronas excitadoras o las células musculares directamente. La dopamina actúa como un neurotransmisor inhibitorio en el tracto gastrointestinal, disminuyendo la intensidad de las contracciones gástricas y esofágicas.

Aunque hay al menos 14 subtipos de receptores de serotonina, el desarrollo de fármacos 5-HT para aplicaciones gastrointestinales se ha centrado hasta la fecha en los **antagonistas del receptor 5-HT_3** y en los **agonistas del receptor 5-HT_4**. Estos agentes —que tienen efectos sobre la motilidad gastrointestinal y la sensación aferente visceral—, se analizan en "Fármacos utilizados para el tratamiento del síndrome de intestino irritable y agentes antieméticos". Otros fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT se analizan en los capítulos 16, 29 y 30.

AGENTES COLINOMIMÉTICOS

Los agonistas colinomiméticos, como el betanecol, estimulan los receptores M_3 muscarínicos en las células musculares y en las sinapsis del plexo mientérico (véase el capítulo 7). El betanecol se usó en el pasado para el tratamiento de la GERD y la gastroparesia. Debido a los múltiples efectos colinérgicos y al advenimiento de agentes menos tóxicos, actualmente apenas se usa. La neostigmina inhibidora de la acetilcolinesterasa puede mejorar el vaciamiento gástrico, del intestino delgado y del colon. La **neostigmina** intravenosa se utiliza para el tratamiento de pacientes hospitalizados con distensión aguda del intestino grueso (conocida como pseudoobstrucción colónica aguda o síndrome de Ogilvie). La administración de 2 mg trae como resultado una rápida evacuación colónica de flatos y heces en la mayoría de los pacientes. Los efectos colinérgicos incluyen salivación excesiva, náuseas, vómitos, diarrea y bradicardia.

METOCLOPRAMIDA Y DOMPERIDONA

Metoclopramida y domperidona son antagonistas del receptor D_2 de la dopamina. Dentro del tracto gastrointestinal, la activación de los receptores de dopamina inhibe la estimulación del músculo liso colinérgico; se cree que el bloqueo de este efecto es el principal mecanismo de acción procinético de estos agentes, los cuales aumentan la amplitud peristáltica esofágica, elevan la presión del esfínter esofágico inferior y mejoran el vaciado gástrico, pero no tienen efecto sobre el intestino delgado o la motilidad colónica. Metoclopramida y domperidona también bloquean a los receptores de dopamina D_2 en la zona de activación del quimiorreceptor de la médula (área postrema), lo que resulta en una potente acción antiemética y contra las náuseas.

Usos clínicos

1. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico:* La metoclopramida está disponible para uso clínico en Estados Unidos; la domperidona, en muchos otros países. Estos agentes a veces se utilizan en el tratamiento de la GERD sintomática, pero no son efectivos en pacientes con esofagitis erosiva. Debido a la eficacia y a la seguridad superiores de los agentes antisecretores en el tratamiento de la pirosis, los agentes procinéticos se usan principalmente en combinación con agentes antisecretores en pacientes que padecen regurgitación o acidez estomacal refractaria.

2. *Vaciamiento gástrico alterado:* Estos agentes se usan ampliamente en el tratamiento de sujetos con retraso en el vaciamiento gástrico debido a trastornos posquirúrgicos (vagotomía, antrectomía) y gastroparesia diabética. A veces la metoclopramida se administra en pacientes hospitalizados con el fin de promover el avance de los tubos de alimentación nasoentéricos desde el estómago hacia el duodeno.

3. *Dispepsia no ulcerosa:* Estos agentes conducen a la mejoría sintomática en un pequeño número de pacientes con dispepsia crónica.

4. *Prevención de vómitos:* Debido a su potente acción antiemética, metoclopramida y domperidona se utilizan en la prevención y el tratamiento de la emesis.

5. *Estimulación posparto de la lactancia:* En ocasiones se recomienda domperidona para promover la lactancia posparto (véase también "Efectos adversos").

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes de metoclopramida involucran al sistema nervioso central. Inquietud, somnolencia, insomnio, ansiedad y agitación ocurren en 10-20% de los pacientes, especialmente ancianos. Los efectos extrapiramidales (distonías, acatisia, características parkinsonianas) debido al bloqueo central del receptor de dopamina ocurren de forma aguda en 25% de los pacientes que reciben dosis altas, y en 5% de aquellos con terapia a largo plazo. La discinesia tardía, a veces irreversible, se ha desarrollado en individuos tratados durante un periodo prolongado con metoclopramida. Por esta razón se debe evitar el uso a largo plazo, a menos que sea absolutamente necesario, especialmente en los ancianos. Los niveles elevados de prolactina (causados por la metoclopramida y la domperidona) pueden causar galactorrea, ginecomastia, impotencia y trastornos menstruales.

Domperidona es muy bien tolerada debido a que no cruza la barrera hematoencefálica en un grado significativo; los efectos neuropsiquiátricos y extrapiramidales son raros.

MACRÓLIDOS

Los antibióticos macrólidos, como **eritromicina**, estimulan directamente a los receptores de motilina en el músculo liso gastrointestinal y promueven la aparición de un complejo motor migratorio. La eritromicina intravenosa (3 mg/kg) es beneficiosa en algunos pacientes con gastroparesia; sin embargo, la tolerancia se desarrolla rápidamente. Se puede usar en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda para promover el vaciamiento gástrico de la sangre antes de la endoscopia.

LAXANTES

La abrumadora mayoría de las personas no necesita laxantes; sin embargo, se autoprescriben por gran parte de la población. Para la mayoría de las personas, el estreñimiento intermitente se puede prevenir mejor con una dieta alta en fibra, una ingestión adecuada de líquidos, ejercicio regular y atender al llamado de las necesidades naturales. Los pacientes que no responden a los cambios en la dieta o a suplementos con fibra deben someterse a una evaluación médica antes de iniciar un tratamiento laxante a largo plazo. Los laxantes se pueden clasificar por su mecanismo de acción principal, pero muchos trabajan a través de más de un mecanismo.

LAXANTES FORMADORES DE MASA

Los laxantes formadores de masa no son digeribles, son coloides hidrófilos que absorben agua y forman un gel voluminoso y emoliente que distiende el colon y promueve el peristaltismo. Las preparaciones comunes incluyen productos vegetales naturales (***psyllium***, **metilcelulosa**) y fibras sintéticas (**policarbofilo**). La digestión bacteriana de las fibras vegetales dentro del colon puede provocar un aumento de la hinchazón y los flatos.

AGENTES LUBRICANTES DE LAS HECES (SUAVIZADORES)

Estos agentes suavizan el material de las heces, permitiendo que el agua y los lípidos penetren. Se pueden administrar por vía oral o rectal. Los agentes comunes incluyen **docusato** (por vía oral o mediante enema) y **supositorios de glicerina**. En pacientes hospitalizados, el docusato se receta comúnmente para prevenir el estreñimiento y minimizar el esfuerzo. El **aceite mineral** es transparente y viscoso pues lubrica la materia fecal y retarda la absorción de agua de las heces. Se usa para prevenir y tratar la impactación fecal en niños pequeños y adultos debilitados. No es apetecible, pero puede mezclarse con jugos. La aspiración puede resultar en una neumonitis lipídica severa. El uso a largo plazo puede perjudicar la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

LAXANTES OSMÓTICOS

El colon no puede concentrar ni diluir el fluido fecal: el agua fecal es isotónica en todo el colon. Los laxantes osmóticos son compuestos solubles, pero no absorbibles, que dan como resultado un aumento en la fluidez de las heces debido a un aumento obligado en el líquido fecal.

Azúcares o sales no absorbibles

Estos agentes se pueden usar para el tratamiento del estreñimiento agudo o para la prevención del estreñimiento crónico. El **hidróxido de magnesio (leche de magnesia)** es un laxante osmótico de uso común. No debe usarse durante periodos prolongados en pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo de hipermagnesemia. El **sorbitol** y la **lactulosa** son azúcares no absorbibles que se pueden usar para prevenir o tratar el estreñimiento crónico. Estos azúcares son metabolizados por bacterias colónicas, produciendo flatos y calambres severos.

Las dosis altas de agentes osmóticamente activos producen una rápida evacuación intestinal (purgación) en 1-3 horas. El rápido movimiento del agua hacia el intestino delgado distal y el colon conduce a un alto volumen de heces líquidas, seguido de evacuación intestinal. Hay varios purgantes disponibles que pueden

usarse para el tratamiento del estreñimiento agudo o para limpiar el intestino antes de los procedimientos médicos (p. ej., la colonoscopia). Éstos incluyen **citrato de magnesio**, **solución de sulfato** y una combinación patentada de óxido de magnesio, picosulfato de sodio y citrato (Prepopik). Al tomar estos purgantes, es muy importante que los pacientes mantengan una hidratación adecuada tomando líquidos orales en aumento para compensar la pérdida de líquido fecal. El **fosfato de sodio** también está disponible, por prescripción, como formulación de tableta, pero se utiliza con poca frecuencia debido al riesgo de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipernatremia e hipocaliemia. Aunque estas anormalidades electrolíticas son clínicamente insignificantes en la mayoría de los pacientes, pueden conducir a arritmias cardiacas o a insuficiencia renal aguda debido a la deposición tubular de fosfato de calcio (nefrocalcinosis). Las preparaciones de fosfato sódico no deben usarse en pacientes frágiles, o de edad avanzada, que tienen insuficiencia renal, con una enfermedad cardiaca importante, o que no pueden mantener una hidratación adecuada durante la preparación intestinal.

Polietilenglicol equilibrado

Las soluciones para lavados que contienen **polietilenglicol** (PEG, *polyethylene glycol*) se usan comúnmente para la limpieza colónica completa antes de los procedimientos endoscópicos gastrointestinales. Estas soluciones equilibradas e isotónicas contienen un azúcar osmóticamente activo (PEG), inerte, no absorbible, con sulfato de sodio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y cloruro de potasio. La solución está diseñada para que no ocurran cambios intravasculares significativos de líquidos o electrolitos. Por lo tanto, son seguros para todos los pacientes. Para una limpieza intestinal óptima, se deben ingerir 1-2 L de solución de forma rápida (entre 1-2 horas) la noche antes del procedimiento, y de nuevo entre 4-6 horas antes del procedimiento. Para el tratamiento o la prevención del estreñimiento crónico, pueden mezclarse dosis más pequeñas de PEG en polvo con agua o jugos (17 g/8 oz) e ingerirse diariamente. A diferencia del sorbitol o la lactulosa, el PEG no produce calambres o flatos significativos.

LAXANTES ESTIMULANTES

Los laxantes estimulantes (catárticos) inducen movimientos intestinales a través de varios mecanismos poco conocidos. Éstos incluyen estimulación directa del sistema nervioso entérico así como electrolitos colónicos y secreción de fluidos. Existe la preocupación de que el uso a largo plazo de laxantes catárticos puede crear dependencia y destruir el plexo mientérico, lo que trae como resultado atonía y dilatación del colon. Una investigación más reciente sugiere, sin embargo, que el uso a largo plazo de estos agentes probablemente sea seguro en la mayoría de los pacientes. Los laxantes catárticos pueden ser necesarios a largo plazo, especialmente en pacientes con problemas neurológicos y en aquellos que se encuentran encamados en centros de cuidados a largo plazo.

Derivados de la antraquinona

El **áloe**, la **senna** y la **cáscara** se producen naturalmente en las plantas. Estos laxantes son poco absorbidos y después de la hidrólisis en el colon producen una evacuación intestinal entre 6-12 horas cuando se administran por vía oral, y al cabo de las 2 horas cuando se administran por vía rectal. El uso crónico conduce a una pigmentación característica marrón del colon conocida como *melanosis coli*. Existe cierta preocupación de que estos agentes puedan ser carcinógenos, pero los estudios epidemiológicos no sugieren una relación con el cáncer colorrectal.

Derivados de difenilmetano

Bisacodilo está disponible en tabletas y supositorios para el tratamiento del estreñimiento agudo y crónico. También se usa junto con soluciones de PEG para la limpieza del colon antes de la colonoscopia. Este fármaco induce un movimiento intestinal dentro de las 6-10 horas cuando se administra por vía oral, y dentro de 30-60 minutos cuando se aplica por vía rectal. Tiene una absorción sistémica mínima y parece ser seguro para uso agudo y a largo plazo.

ACTIVADORES DE LA SECRECIÓN DE CLORURO

Lubiprostona es un derivado del ácido prostanoico cuyo uso está autorizado para el estreñimiento crónico y para el síndrome del intestino irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) con estreñimiento predominante. Actúa estimulando el canal de cloruro tipo 2 (ClC-2, *type 2 chloride channel*) en el intestino delgado. Esto aumenta la secreción de líquidos ricos en cloruro en el intestino, lo que estimula la motilidad intestinal y acorta el tiempo de tránsito intestinal. Más de 50% de los pacientes experimenta un movimiento intestinal dentro de las 24 horas tras haber tomado una dosis. Una toma de 24 mcg por vía oral dos veces al día es la recomendada para el tratamiento del estreñimiento crónico. No parece haber pérdida de eficacia con la terapia a largo plazo. Después de suspender el medicamento, el estreñimiento puede regresar a la gravedad previa al tratamiento. Lubiprostona tiene una absorción sistémica mínima, pero se designa con categoría C para el embarazo, debido a la mayor pérdida fetal en conejillos de Indias. Lubiprostona puede causar náuseas en hasta 30% de los pacientes debido al retraso en el vaciamiento gástrico.

Linaclotida y **plecanatida** son péptidos de aminoácidos cortos que se absorben mínimamente y que estimulan la secreción de cloruro intestinal a través de un mecanismo diferente, al unirse y al activar la guanilato ciclasa C en la superficie del lumen. Esto conduce a un aumento intracelular y extracelular del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) con la activación del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), seguido de una secreción rica en cloruro y la aceleración del tránsito intestinal. Ambos agentes están aprobados para el tratamiento del estreñimiento crónico (linaclotida 145 mcg por vía oral una vez al día y plecanatida 3 mg por vía oral una vez al día); Linaclotida también está aprobada para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (290 mcg por vía oral una vez al día). Estos agentes generan un aumento promedio de 1-2 deposiciones por semana, que generalmente ocurre dentro de la primera semana de tratamiento. Tras la interrupción del medicamento, la frecuencia del movimiento intestinal vuelve a la normalidad al cabo de una semana. El efecto secundario más común es la diarrea, que ocurre en hasta 20% de los pacientes, y la diarrea severa en 2%. Estos medicamentos tienen absorción insignificante a dosis estándar. Ambos fármacos están contraindicados en pacientes pediátricos debido a los informes de una mayor mortalidad en ratones jóvenes por deshidratación. (**Crofelemer** es una molécula pequeña con el efecto opuesto: es un inhibidor del canal CFTR y recientemente ha sido aprobado para el tratamiento de la diarrea inducida por el VIH).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE OPIOIDES

La terapia aguda y crónica con opiáceos puede causar estreñimiento al disminuir la motilidad intestinal, lo que trae como resultado un tiempo de transición prolongado y una mayor absorción de agua fecal (véase capítulo 31). El uso de opioides después de una cirugía para el tratamiento del dolor, así como de los opioides endógenos, también puede prolongar la duración del íleo posoperatorio. Estos efectos son mediados principalmente a través de receptores mu(μ)-opioides intestinales. Dos antagonistas selectivos del receptor μ-opioide están disponibles comercialmente: bromuro de **metilnaltrexona** y **alvimopan**. Debido a que estos agentes no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, inhiben los receptores μ-opioides periféricos sin afectar los efectos analgésicos dentro del sistema nervioso central. La metilnaltrexona está aprobada para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes que reciben cuidados paliativos para enfermedades avanzadas que han tenido una respuesta inadecuada a otros agentes. Se administra como una inyección subcutánea (0.15 mg/kg) cada 2 días. Alvimopan está aprobado para uso a pequeño plazo con el fin de acortar el periodo de íleo posoperatorio en pacientes hospitalizados que han sido sometidos a resección del intestino delgado o grueso. Alvimopan (cápsulas de 12 mg) se administra por vía oral dentro de las 5 horas previas a la cirugía, y dos veces al día después de la cirugía hasta que se haya recuperado la función intestinal, pero no durante más de 7 días. Debido a la posible toxicidad cardiovascular, el uso de alvimopan está actualmente restringido a corto plazo y sólo en pacientes hospitalizados.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5-HT_4

La estimulación de los receptores 5-HT_4 en el terminal presináptico de los nervios aferentes primarios de la submucosa intrínseca mejora la liberación de sus neurotransmisores, incluido el péptido relacionado con el gen de calcitonina, que estimula las neuronas entéricas de segundo orden para promover el reflejo peristáltico (figura 62-4). Estas neuronas entéricas estimulan la contracción intestinal proximal (a través de la acetilcolina y la sustancia P) y la relajación intestinal distal (a través del óxido nítrico y del péptido intestinal vasoactivo).

Tegaserod es un agonista parcial de la serotonina 5-HT_4, que tiene una alta afinidad por los receptores 5-HT_4, pero sin una unión apreciable a los receptores 5-HT_3 o a la dopamina. Este medicamento fue aprobado para el tratamiento de pacientes con estreñimiento crónico e IBS con estreñimiento predominante. Desde entonces ha sido retirado. **Prucaloprida** es un agonista de 5-HT_4 de alta afinidad que está disponible en Europa (pero no en Estados Unidos) para el tratamiento del estreñimiento crónico en mujeres. A diferencia de cisaprida y tegaserod, no parece tener afinidades significativas para los canales hERG K^+ o los receptores 5-HT_{1B}. En tres ensayos clínicos de 12 semanas con pacientes con estreñimiento crónico grave, se produjo un aumento significativo de las deposiciones en comparación con placebo. La eficacia y seguridad a largo plazo de este agente requieren un estudio adicional.

■ AGENTES ANTIDIARREICOS

Los agentes antidiarreicos se pueden usar de forma segura en pacientes con diarrea aguda de leve a moderada. Sin embargo, estos agentes no deben usarse en sujetos con diarrea sanguinolenta, fiebre alta o toxicidad sistémica, debido al riesgo de empeorar la condición subyacente. Deben suspenderse en pacientes cuya diarrea empeora a pesar del tratamiento. Los antidiarreicos también se usan para controlar la diarrea crónica causada por condiciones tales como IBS o enfermedad inflamatoria intestinal (IBD).

AGONISTAS OPIOIDES

Como se señaló anteriormente, los opioides tienen significativos efectos de estreñimiento (véase capítulo 31). Aumentan la actividad de segmentación fásica colónica a través de la inhibición de los nervios colinérgicos presinápticos en los plexos submucoso y mientérico, y conducen a un mayor tiempo de tránsito colónico y absorción de agua fecal. También disminuyen los movimientos colónicos masivos y el reflejo gastrocólico. Aunque todos los opioides tienen acción antidiarreica, sus efectos sobre el sistema nervioso central y su potencial adictivo limitan la utilidad de la mayoría de ellos.

Loperamida es un agonista opioide de venta libre que no cruza la barrera hematoencefálica y no tiene propiedades analgésicas ni potencial adictivo. No se ha informado tolerancia tras su uso a largo plazo. Por lo general, se administra en dosis de 2 mg de una a cuatro veces al día. El **difenoxilato** es un agonista opioide por prescripción, que no tiene propiedades analgésicas en tomas estándar; sin embargo, las dosis más altas tienen efectos sobre el sistema nervioso central, y su uso prolongado puede conducir a dependencia de opioides. Casi siempre, las preparaciones comerciales contienen pequeñas cantidades de atropina para desalentar la sobredosis (2.5 mg de difenoxilato con 0.025 mg de atropina). Las propiedades anticolinérgicas de atropina pueden contribuir a la acción antidiarreica.

La **eluxadolina** es un agonista opioide por prescripción con alta afinidad por el receptor mu (así como baja afinidad por el receptor delta). Cuando se toma por vía oral, eluxadolina se une a los receptores opioides del intestino, lo que resulta en un tránsito colónico más lento y una mayor absorción de líquido fecal. La eluxadolina está aprobada para el tratamiento de pacientes con IBS con diarrea predominante, a una dosis de 75-100 mg dos veces al día. En dos ensayos aleatorios controlados con placebo, 100 mg de eluxadolina dos veces al día produjeron una mejoría significativa para el dolor abdominal y la diarrea en 30% de los pacientes, en comparación de 16% con placebo. El estreñimiento puede ocurrir en 8% de los pacientes. Aproximadamente 1% de los pacientes puede experimentar espasmo del esfínter de Oddi (por lo general, dentro de la primera semana de tratamiento), lo que produce dolor abdominal, pancreatitis y/o enzimas pancreáticas o hepáticas elevadas. Eluxadolina no debe usarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis, alcoholismo o enfermedad conocida del esfínter de Oddi. Se recomienda precaución en individuos con colecistectomía previa, en quienes existe hasta 5% de riesgo de complicaciones debido al espasmo del esfínter de Oddi. Se recomienda el uso de 75 mg de eluxadolina dos veces al día en pacientes con colecistectomía previa, enfermedad hepática de leve a moderada, o efectos secundarios con la dosis más alta.

COMPUESTOS COLOIDALES DE BISMUTO

Consulte la sección titulada “Agentes protectores de la mucosa” en el texto anterior.

RESINAS DE UNIÓN A SALES BILIARES

Las sales biliares conjugadas normalmente se absorben en el íleon terminal. La enfermedad del íleon terminal (p. ej., enfermedad de

Crohn) o la resección quirúrgica, provocan malabsorción de sales biliares, lo que puede causar diarrea secretoria del colon. La **colestiramina**, el **colestipol** o el **colesevelam**, resinas que se unen a sales biliares, pueden disminuir la diarrea causada por el exceso de ácidos biliares fecales (véase capítulo 35). Estos productos vienen en una variedad de formulaciones de polvo y píldoras, que se pueden tomar de una a tres veces al día antes de las comidas. Los efectos adversos incluyen hinchazón, flatulencia, estreñimiento e impactación fecal. En pacientes con reservas disminuidas de ácidos biliares circulantes, la eliminación adicional de los ácidos biliares puede conducir a una exacerbación de la malabsorción de grasas. La colestiramina y el colestipol se unen a varios medicamentos y reducen su absorción; por lo tanto, no deben administrarse dentro de las 2 horas posteriores a la ingestión de esos fármacos. El colesevelam no parece tener efectos significativos sobre la absorción de otros medicamentos.

OCTREÓTIDO

La **somatostatina** es un péptido de 14 aminoácidos que se libera en el tracto gastrointestinal y el páncreas a partir de células paracrinas, células D y nervios entéricos, así como del hipotálamo (véase el capítulo 37). La somatostatina es un péptido regulador clave que tiene muchos efectos fisiológicos:

1. Inhibe la secreción de numerosas hormonas y transmisores, incluyendo gastrina, colecistoquinina, glucagón, hormona de crecimiento, insulina, secretina, polipéptido pancreático, péptido intestinal vasoactivo y 5-HT.
2. Reduce la secreción de líquido intestinal y la secreción pancreática.
3. Reduce la motilidad gastrointestinal e inhibe la contracción de la vesícula biliar.
4. Reduce el flujo sanguíneo portal y esplácnico.
5. Inhibe la secreción de algunas hormonas de la pituitaria anterior.

La utilidad clínica de somatostatina está limitada por su corto promedio de vida en la circulación (3 minutos) cuando se administra por inyección intravenosa. El **octreótido** es un octapéptido sintético con acciones similares a la somatostatina. Cuando se administra por vía intravenosa, tiene un promedio de vida en suero de 1.5 horas. También se puede administrar mediante inyección subcutánea, lo que da como resultado una acción que dura entre 6 a 12 horas. Una formulación de acción más larga está disponible para inyección intramuscular de depósito una vez al mes.

Usos clínicos

1. *Inhibición de los efectos de tumores endocrinos:* Dos tumores neuroendocrinos gastrointestinales (carcinoide, VIPoma) causan diarrea secretora y síntomas sistémicos, como enrojecimiento y sibilancias. Para los pacientes con tumores sintomáticos avanzados que no pueden eliminarse completamente mediante cirugía, el octreótido disminuye la diarrea secretora y los síntomas sistémicos a través de la inhibición de la secreción hormonal, y puede retrasar la progresión del tumor.

2. *Otras causas de diarrea:* El octreótido inhibe la secreción intestinal y tiene efectos relacionados con la dosis en la motilidad intestinal. En dosis bajas (50 mcg por vía subcutánea) estimula la motilidad, mientras que a dosis más altas (por ejemplo, 100-250 mcg por vía subcutánea) inhibe la motilidad. El octreótido es eficaz en dosis más altas para el tratamiento de la diarrea debido a la vagotomía o al síndrome de vaciamiento, así como para la diarrea causada por síndrome del intestino corto o por sida. El octreótido se ha usado en dosis bajas (50 mcg por vía subcutánea) para estimular la motilidad del intestino delgado en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o por pseudoobstrucción intestinal secundaria a esclerodermia.

3. *Otros usos:* Debido a que inhibe la secreción pancreática, el octreótido puede ser valioso en pacientes con fístula pancreática; su papel en el tratamiento de los tumores hipofisarios (p. ej., acromegalia) se analiza en el capítulo 37. A veces, el octreótido se usa en el sangrado gastrointestinal (véase a continuación).

Efectos adversos

La alteración de la secreción pancreática puede causar esteatorrea, lo que puede conducir a una deficiencia de vitaminas liposolubles. Las alteraciones en la motilidad gastrointestinal causan náuseas, dolor abdominal, flatulencia y diarrea. Debido a la inhibición de la contractilidad de la vesícula biliar y a las alteraciones en la absorción de grasa, el uso a largo plazo de octreótido puede causar formación de sedimentos o cálculos biliares en más de 50% de los pacientes, lo que rara vez trae como resultado la aparición de colecistitis aguda. Debido a que el octreótido altera el equilibrio entre la insulina, el glucagón y la hormona del crecimiento, puede producirse hiperglucemia o, con menor frecuencia, hipoglucemia (generalmente leve). El tratamiento prolongado con octreótido puede ocasionar hipotiroidismo. Este fármaco también puede causar bradicardia.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME INTESTINAL IRRITABLE

El IBS es un trastorno idiopático crónico y recurrente, caracterizado por molestias abdominales (dolor, hinchazón, distensión o calambres), en asociación con alteraciones en los hábitos intestinales (diarrea, estreñimiento o ambos). Con episodios de dolor abdominal o incomodidad, los pacientes notan un cambio en la frecuencia o consistencia de sus movimientos intestinales.

Las terapias farmacológicas para el IBS están dirigidas a aliviar el dolor abdominal y las molestias, así como a mejorar la función intestinal. Para los pacientes con diarrea predominante, los agentes antidiarreicos, especialmente loperamida, son útiles para reducir la frecuencia de las deposiciones y la urgencia fecal. Para los sujetos con estreñimiento predominante, los suplementos de fibra pueden conducir a un ablandamiento de las heces y a una reducción del esfuerzo; sin embargo, el aumento en la producción de gas puede agravar la hinchazón y el malestar abdominal. En consecuencia, los laxantes osmóticos, especialmente la leche de magnesia, se usan comúnmente para ablandar las heces y promover una mayor frecuencia de las deposiciones.

Para el dolor abdominal crónico, las dosis bajas de antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina o desipramina, 10-50 mg/día) parecen ser útiles (véase capítulo 30). Con estas dosis, dichos agentes no tienen efecto sobre el estado de ánimo, pero pueden alterar el procesamiento central de la información aferente visceral. Las propiedades anticolinérgicas de estos agentes también pueden tener efectos sobre la motilidad y la secreción gastrointestinales, reduciendo la frecuencia y liquidez de las deposiciones. Finalmente, los

antidepresivos tricíclicos pueden alterar los receptores de los neurotransmisores entéricos, como la serotonina, que afectan la sensación aferente visceral.

Existen otros agentes disponibles que están específicamente destinados al tratamiento del IBS.

ANTIESPASMÓDICOS (ANTICOLINÉRGICOS)

Algunos agentes son promovidos como capaces de aliviar el dolor abdominal o la incomodidad mediante acciones antiespasmódicas. Sin embargo, no se ha encontrado que el espasmo del intestino delgado o grueso sea una causa importante de síntomas en pacientes con IBS. Los antiespasmódicos funcionan principalmente a través de acciones anticolinérgicas. Los medicamentos de uso común en esta clase incluyen **diciclomina** e **hiosciamina** (véase capítulo 8). Estos fármacos inhiben a los receptores colinérgicos muscarínicos en el plexo entérico y en el músculo liso. La eficacia de los antiespasmódicos para el alivio de los síntomas abdominales nunca se ha demostrado convincentemente. En dosis bajas, tienen efectos autónomos mínimos. Sin embargo, a dosis más altas exhiben efectos anticolinérgicos adicionales significativos, que incluyen sequedad de la boca, alteraciones visuales, retención urinaria y estreñimiento. Por estas razones, los antiespasmódicos se usan con poca frecuencia.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA 5-HT$_3$

Los receptores 5-HT$_3$ en el tracto gastrointestinal activan la sensación de dolor posterior visceral a través de neuronas sensoriales extrínsecas desde el intestino hasta la médula espinal y el sistema nervioso central. La inhibición de los receptores 5-HT$_3$ gastrointestinales aferentes puede reducir la sensación aferente visceral desagradable, que incluye náuseas, hinchazón y dolor. El bloqueo de los receptores 5-HT$_3$ centrales también reduce la respuesta central a la estimulación aferente visceral. Además, el bloqueo de los receptores 5-HT$_3$ en los terminales de las neuronas colinérgicas entéricas inhibe la motilidad colónica, especialmente en el colon izquierdo, lo que aumenta el tiempo total de tránsito colónico.

El **alosetrón** es un antagonista 5-HT$_3$ que ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con IBS grave con diarrea (figura 62-5). Se han aprobado otros cuatro antagonistas de 5-HT$_3$ (ondansetrón, granisetrón, dolasetrón y palonosetrón) para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos (véase "Antieméticos"); sin embargo, su eficacia en el tratamiento del IBS no ha sido determinada. Las diferencias entre estos antagonistas 5-HT$_3$ que determinan sus efectos farmacodinámicos no han sido bien estudiadas.

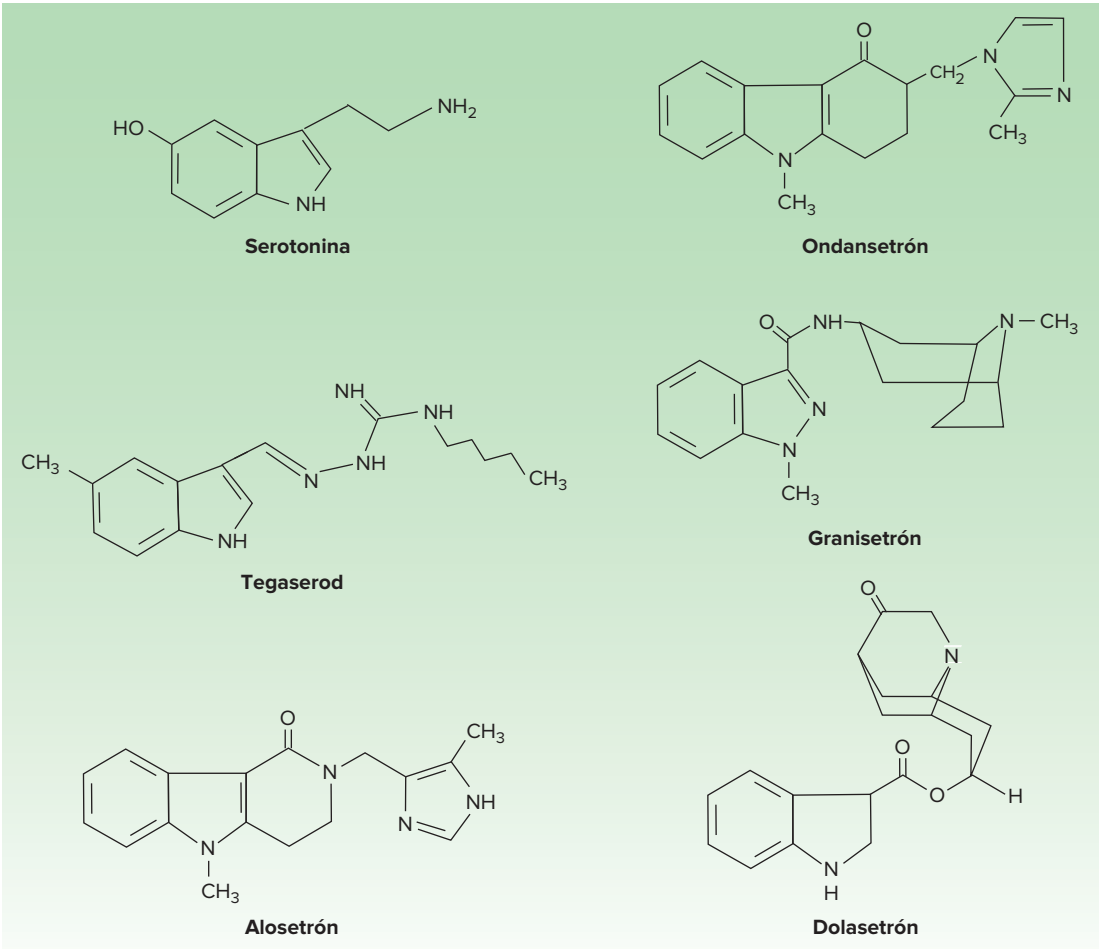


FIGURA 62-5 Estructura química de serotonina; de los antagonistas 5-HT$_3$ ondansetrón, granisetrón, dolasetrón y alosetrón; y del tegaserod, agonista parcial 5-HT$_4$.

Farmacocinética y farmacodinámica

El alosetrón es un antagonista altamente potente y selectivo del receptor 5-HT_3. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad entre 50-60% y con un promedio de vida en plasma de 1.5 horas, aunque la duración de su efecto es mucho más prolongada. Sufre un metabolismo hepático extenso del citocromo P450, con excreción renal de la mayoría de los metabolitos. El alosetrón se une con mayor afinidad y se disocia más lentamente de los receptores 5-HT_3 que otros antagonistas 5-HT_3, lo que puede explicar la larga duración de su acción.

Usos clínicos

El alosetrón está aprobado para el tratamiento de mujeres con IBS grave, en quienes la diarrea es el síntoma predominante ("IBS con diarrea predominante"). Su eficacia en hombres no ha sido establecida. En una dosis de 1 mg una o dos veces al día, reduce el dolor abdominal bajo relacionado con IBS, calambres, urgencia y diarrea. Aproximadamente 50-60% de los pacientes informa un alivio adecuado del dolor y la incomodidad con alosetrón, en comparación con 30-40% de los pacientes tratados con placebo. También conduce a una reducción en el número medio de defecaciones por día y a una mejora en la consistencia de las heces. El alosetrón no se ha evaluado para el tratamiento de otras causas de diarrea.

Eventos adversos

En contraste con el excelente perfil de seguridad de otros antagonistas del receptor 5-HT_3, alosetrón se asocia con toxicidad gastrointestinal, rara pero grave. El estreñimiento ocurre en hasta 30% de los pacientes con IBS con diarrea predominante, quienes requieren la interrupción del medicamento en 10%. Se han producido complicaciones graves de estreñimiento que requieren hospitalización o cirugía en 1 de cada 1 000 pacientes. Se han reportado episodios de colitis isquémica, algunos mortales, en hasta 3 por cada 1 000 pacientes. Dada la gravedad de estos eventos adversos, el alosetrón está restringido a las mujeres con IBS grave con predominancia de diarrea que no han respondido a las terapias convencionales, y que han sido educadas sobre los riesgos y beneficios relativos.

Interacciones con otros medicamentos

A pesar de ser metabolizado por varias enzimas CYP, el alosetrón no parece tener interacciones clínicamente significativas con otros fármacos.

ACTIVADORES DEL CANAL DE CLORURO

Como se discutió anteriormente, **lubiprostona** derivada del ácido prostanoico que estimula el canal de cloruro tipo 2 (ClC-2) en el intestino delgado. Lubiprostona está aprobada para el tratamiento de mujeres con IBS con estreñimiento predominante. Su eficacia para los hombres con IBS no está demostrada. La dosis aprobada para IBS es de 8 mcg dos veces al día (en comparación con 24 mcg dos veces al día para el estreñimiento crónico). En ensayos clínicos, lubiprostona produjo un modesto beneficio clínico, sólo 8% más de pacientes que con placebo. Lubiprostona figura en la categoría C para el embarazo, y debe evitarse en mujeres que están en edad fértil.

También se discutió anteriormente la **linaclotida**, un agonista de guanilil ciclasa-C, que conduce a la activación del CFTR en el intestino delgado con la estimulación de secreción intestinal rica en cloruro. Está aprobada para el tratamiento de adultos con IBS con estreñimiento a una dosis de 290 mcg una vez al día (en comparación con 145 mcg una vez al día para el estreñimiento crónico). En ensayos clínicos, hasta 25% más de pacientes tratados con linaclotida que con placebo demostraron una mejoría clínica significativa. La linaclotida se encuentra en la categoría C para el embarazo y está contraindicada para pacientes pediátricos.

Debido a su alto costo y a la falta de información sobre su seguridad y eficacia a largo plazo, el papel de estos agentes en el tratamiento del IBS con estreñimiento es incierto. Ninguno de los agentes ha sido comparado con otros laxantes menos costosos (p. ej., leche de magnesia).

■ AGENTES ANTIEMÉTICOS

La náusea y el vómito pueden ser manifestaciones de una amplia variedad de afecciones, como efectos adversos de medicamentos; trastornos o infecciones sistémicas; embarazo; disfunción vestibular; infección del sistema nervioso central o aumento de la presión; peritonitis; trastornos hepatobiliares; radiación o quimioterapia; y obstrucción gastrointestinal, dismotilidad o infecciones.

FISIOPATOLOGÍA

El "centro de vómito" del tallo cerebral es una región neuronal débilmente organizada dentro de la formación reticular medular lateral que coordina el complejo acto del vómito a través de interacciones con los pares craneales VIII y X y redes neuronales en el núcleo del tracto solitario que controlan la respiración, la salivación y los centros vasomotores. Se han identificado altas concentraciones de M_1 muscarínico, histamina H_1, neuroquinina 1 (NK_1) y receptores de serotonina 5-HT_3 en el centro del vómito (figura 62-6).

Hay cuatro fuentes importantes de entrada aferente al centro de vómito:

1. La "zona de activación del quimiorreceptor", o área postrema, se encuentra en el extremo caudal del cuarto ventrículo. Esto está fuera de la barrera hematoencefálica y es accesible a estímulos emetógenos en la sangre o en el fluido cerebroespinal. La zona de activación de quimiorreceptores es rica en receptores de dopamina D_2 y en receptores de opioides, y posiblemente en receptores de serotonina 5-HT_3 y NK_1.
2. El sistema vestibular es importante en la señalización del vómito, mediante el nervio craneal VIII. Es rico en receptores muscarínicos M_1 e histamina H_1.
3. Los nervios vagales y espinales aferentes del tracto gastrointestinal son ricos en receptores 5-HT_3. La irritación de la mucosa gastrointestinal debida a quimioterapia, radioterapia, distensión o gastroenteritis infecciosa aguda, conduce a la liberación de serotonina en la mucosa y a la activación de estos receptores que estimulan la entrada aferente vagal al centro de vómitos y a la zona de activación del quimiorreceptor.
4. El sistema nervioso central juega un papel importante en el vómito debido a trastornos psiquiátricos, estrés, y en vómitos anticipatorios previos a la quimioterapia contra el cáncer.

La identificación de los diferentes neurotransmisores implicados en la emesis ha permitido el desarrollo de un grupo diverso de agentes antieméticos que tienen afinidad por diversos receptores. A menudo se utilizan combinaciones de agentes antieméticos con diferentes mecanismos de acción, especialmente en pacientes con vómito debido a agentes quimioterapéuticos.

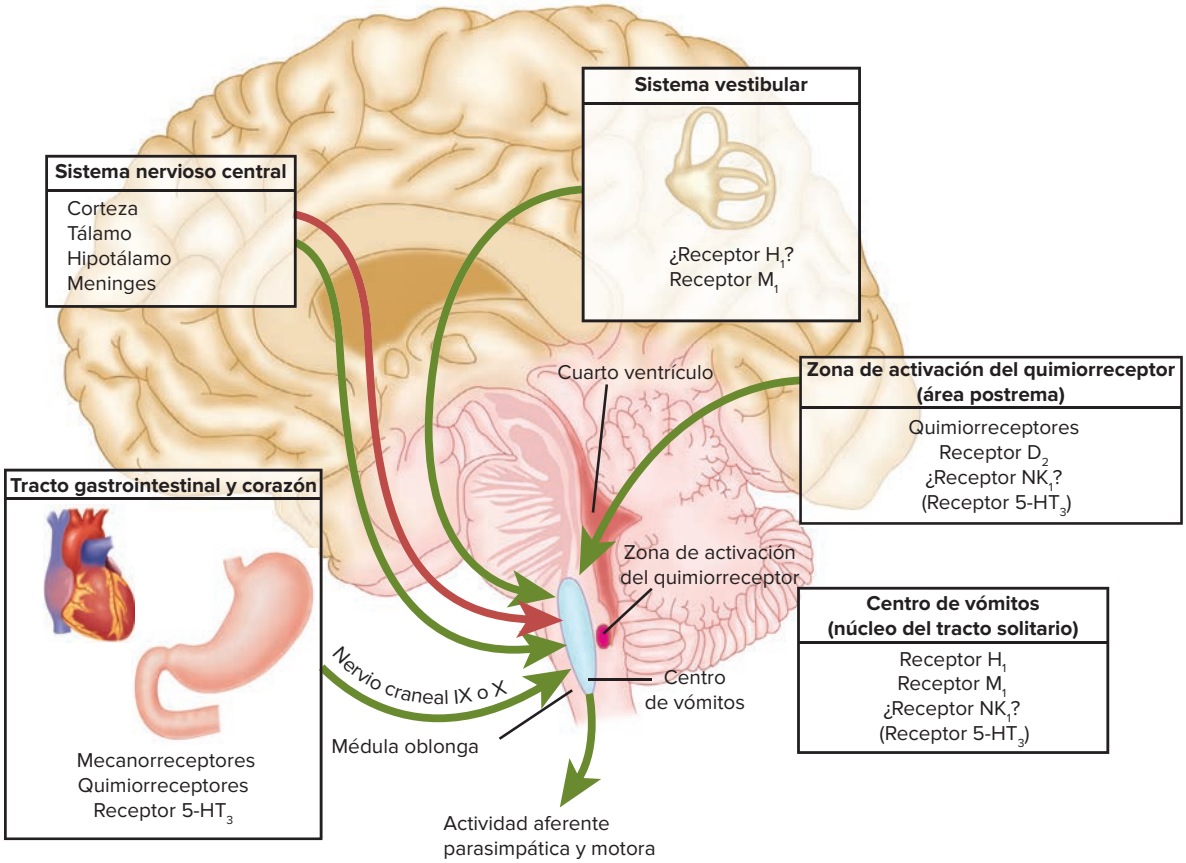


FIGURA 62-6 Vías neurológicas involucradas en la patogénesis de náuseas y vómitos (véase el texto). (Adaptada con permiso de Krakauer EL *et al*: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2005;352:817. Copyright copy; 2005 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de la Massachusetts Medical Society.)

ANTAGONISTAS DE SEROTONINA 5-HT_3

Farmacocinética y farmacodinámica

Los antagonistas selectivos del receptor 5-HT_3 tienen potentes propiedades antieméticas que están mediadas, en parte, por el bloqueo central del receptor 5-HT_3 en el centro del vómito y en la zona desencadenante quimiorreceptora, pero principalmente a través del bloqueo de los receptores 5-HT_3 periféricos en los nervios vagales intestinales extrínsecos y espinal aferentes. La acción antiemética de estos agentes se limita a la emesis atribuible a la estimulación vagal (p. ej., posoperatoria) y a la quimioterapia; otros estímulos eméticos como el mareo por movimiento son mal controlados.

Cuatro agentes están disponibles en Estados Unidos: **ondansetrón**, **granisetrón**, **dolasetrón** y **palonosetrón** (**tropisetrón** está disponible fuera de Estados Unidos). Los primeros tres agentes (ondansetrón, granisetrón y dolasetrón, figura 62-5) tienen un promedio de vida en suero de 4-9 horas, y se pueden administrar una vez al día por vía oral o intravenosa. Los tres medicamentos tienen una eficacia y tolerancia similares cuando se administran a dosis equipotentes. Palonosetrón es un agente intravenoso más reciente que tiene una mayor afinidad por el receptor 5-HT_3 y un largo promedio de vida en suero que alcanza las 40 horas. Los cuatro medicamentos experimentan metabolismo hepático extenso y se eliminan por excreción renal y hepática. Sin embargo, no se requiere reducción de la dosis en pacientes geriátricos o en aquellos con insuficiencia renal. Para los sujetos con insuficiencia hepática se puede requerir una reducción de la dosis con ondansetrón.

Los antagonistas del receptor 5-HT_3 no inhiben la dopamina o los receptores muscarínicos. Tampoco tienen efectos sobre la motilidad esofágica o gástrica, pero pueden ralentizar el tránsito colónico.

Usos clínicos

1. *Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia:* Los antagonistas de los receptores 5-HT_3 son los agentes principales para la prevención de la náusea y la emesis inducidas por la quimioterapia aguda. Cuando se usan solos, estos medicamentos tienen poca o ninguna eficacia para la prevención de náuseas y vómitos retardados (es decir, que ocurren >24 horas después de la quimioterapia). Los fármacos son más efectivos cuando se administran en una sola dosis mediante inyección intravenosa 30 minutos antes de la administración de la quimioterapia en las siguientes dosis: ondansetrón, 8 mg; granisetrón, 1 mg; dolasetrón, 100 mg; o palonosetrón, 0.25 mg. Una sola dosis oral administrada 1 hora antes de la quimioterapia puede ser igualmente efectiva en los siguientes regímenes: ondansetrón 8 mg dos veces al día o 24 mg una vez; granisetrón, 2 mg; dolasetrón, 100 mg. Aunque los antagonistas de los receptores 5-HT_3 son eficaces como agentes únicos para la prevención de náuseas y vómi-

tos inducidos por la quimioterapia, su eficacia se ve reforzada por la terapia de combinación con un corticosteroide (dexametasona), un antagonista del receptor NK_1, y un antagonista de la dopamina D_2 (antipsicóticos; véase a continuación).

2. *Náuseas y vómitos posoperatorios o tras la radiación:* Los antagonistas de los receptores de 5-HT_3 se usan para prevenir o tratar las náuseas y los vómitos posoperatorios. Debido a los efectos adversos y al aumento de las restricciones sobre el uso de otros agentes antieméticos, los antagonistas del receptor 5-HT_3 se usan cada vez más para esta indicación. También son efectivos en la prevención y en el tratamiento de las náuseas y los vómitos en pacientes sometidos a radioterapia en todo el cuerpo o el abdomen.

Efectos adversos

Los antagonistas del receptor 5-HT_3 son agentes bien tolerados con excelentes perfiles de seguridad. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia son dolor de cabeza, mareos y estreñimiento. Los cuatro agentes causan una prolongación pequeña, pero estadísticamente significativa, del intervalo QT, pero esto es más pronunciado con dolasetrón. Aunque las arritmias cardiacas no se han relacionado con dolasetrón, no se debe administrar a pacientes con QT prolongado, o junto a otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (véase capítulo 14). Se ha informado síndrome serotoninérgico en pacientes que toman antagonistas del receptor 5-HT_3 en combinación con otros fármacos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRIs] e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina [SNRIs], véase capítulo 30).

Interacciones con otros medicamentos

No se han informado interacciones medicamentosas significativas con antagonistas del receptor 5-HT_3. Los cuatro agentes experimentan algo de metabolismo por el sistema del citocromo P450 hepático, pero no parecen afectar el metabolismo de otros medicamentos. Sin embargo, otros fármacos pueden reducir la depuración hepática de los antagonistas del receptor 5-HT_3, alterando su promedio de vida.

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona) tienen propiedades antieméticas, pero la base de estos efectos es desconocida. La farmacología de esta clase de medicamentos se analiza en el capítulo 39. Estos agentes parecen mejorar la eficacia de los antagonistas del receptor 5-HT_3 para la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados en pacientes que reciben regímenes de quimioterapia entre moderados y altamente emetógenos. Aunque se han utilizado varios corticosteroides, comúnmente se administran 8-20 mg de dexametasona por vía intravenosa antes de la quimioterapia, seguidos de 8 mg/día por vía oral durante 2-4 días.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA

Los antagonistas del receptor de neuroquinina 1 (NK_1, *neurokinin 1*) tienen propiedades antieméticas que están mediadas a través del bloqueo central en el área postrema. El **aprepitant**, el **netupitant** y el **rolapitant** (todas formulaciones orales) son antagonistas del receptor NK_1 altamente selectivos que cruzan la barrera hematoencefálica y ocupan los receptores NK_1 del cerebro. No tienen afinidad por los receptores de serotonina, dopamina o corticosteroides. Netupitant (300 mg) está disponible sólo como un producto de combinación con palonosetrón (0.5 mg). **Fosaprepitant** es una formulación intravenosa que al cabo de los 30 minutos posteriores a la infusión se convierte en aprepitant.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral de aprepitant es de 65% y el promedio de vida media en suero es de 12 horas. Netupitant y rolapitant tienen promedios más largos de vida (90 y 180 horas, respectivamente), lo que permite una administración de dosis única. Los tres agentes son metabolizados por el hígado, principalmente por la vía CYP3A4.

Usos clínicos

Los antagonistas del receptor NK_1 se usan en combinación con antagonistas del receptor 5-HT_3 y con corticosteroides para la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados a partir de regímenes quimioterapéuticos altamente emetógenos. La terapia combinada con un antagonista del receptor NK_1, un antagonista del receptor 5-HT_3 y dexametasona previene la emesis aguda en 80-90% de los pacientes, en comparación con menos de 70% de los tratados sin un antagonista NK_1. La prevención de la emesis retrasada ocurre en más de 70% de los pacientes que reciben terapia combinada frente a 30-50% de los tratados sin un antagonista de NK_1. Los antagonistas orales del receptor NK_1 se pueden administrar de la siguiente manera: 125 mg de aprepitant administrados 1 hora antes de la quimioterapia, seguidos de 80 mg/día de aprepitant oral durante 2 días después de la quimioterapia; 180 mg de rolapitant; o 300 mg de netupitant/0.5 mg de palonosetrón administrados como dosis única 1-2 horas antes de la quimioterapia. Para los individuos que no pueden tolerar la terapia oral, se pueden administrar 115 mg de fosaprepitant por vía intravenosa como una sola dosis intravenosa 1 hora antes de la quimioterapia. La adición de 10 mg del agente antipsicótico olanzapina en los días 1-4 reduce aún más la incidencia de náuseas y vómitos agudos y retardados con regímenes quimioterapéuticos altamente emetógenos en un 15-30%.

Efectos adversos e interacciones con otros fármacos

Los antagonistas del receptor NK_1 son bien tolerados, con una baja incidencia de fatiga y mareos. Los fármacos son metabolizados por CYP3A4 y pueden inhibir el metabolismo de otros fármacos metabolizados por la vía CYP3A4. Varios agentes quimioterapéuticos son metabolizados por CYP3A4, incluyendo docetaxel, paclitaxel, etopósido, irinotecán, imatinib, vinblastina y vincristina. Los fármacos que inhiben el metabolismo de CYP3A4 pueden elevar significativamente los niveles plasmáticos de aprepitant (p. ej., ketoconazol, ciprofloxacina, claritromicina, nefazodona, ritonavir, nelfinavir, verapamilo y quinidina). Aprepitant disminuye la proporción internacional normalizada (INR) en pacientes que toman warfarina.

AGENTES ANTIPSICÓTICOS (FENOTIAZINAS, BUTIROFENONAS, Y TIENOBENZODIAZEPINAS)

Se pueden usar varias clases de agentes antipsicóticos por sus propiedades antieméticas y sedantes (véase capítulo 29). Las propieda-

des antieméticas de las fenotiazinas están mediadas por la inhibición de dopamina y los receptores muscarínicos. Las propiedades sedantes se deben a su actividad antihistamínica. Los agentes más comúnmente usados como antieméticos son **proclorperazina**, **prometazina** y **tietilperazina**. Las propiedades antieméticas de **olanzapina** (una tienobenzodiazepina) pueden ser atribuibles a la inhibición de la dopamina D_2, de la serotonina 5-HT_{1c} y de los receptores de 5-HT_3.

Las butirofenonas antipsicóticas también poseen propiedades antieméticas debido a su bloqueo dopaminérgico central (véase capítulo 29). El principal agente utilizado es **droperidol**, que puede administrarse por inyección intramuscular o intravenosa. En dosis antieméticas, droperidol es extremadamente sedante. Anteriormente fue ampliamente utilizado para náuseas y vómitos posoperatorios; junto con opiáceos y benzodiazepinas para la sedación en procedimientos quirúrgicos y endoscópicos, para neuroleptoanalgesia y para la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Pueden ocurrir efectos extrapiramidales e hipotensión. Droperidol puede prolongar el intervalo QT, rara vez resulta en episodios fatales de taquicardia ventricular incluyendo *torsades de pointes*. Por lo tanto, droperidol no debe usarse en pacientes con prolongación de QT y debe usarse sólo en individuos que no han respondido adecuadamente a agentes alternativos.

BENZAMIDAS SUSTITUIDAS

Las benzamidas sustituidas incluyen **metoclopramida** (analizada previamente) y **trimetobenzamida**. Se cree que su mecanismo primario de acción antiemética es el bloqueo de los receptores de dopamina. La trimetobenzamida también tiene una débil actividad antihistamínica. Para la prevención y el tratamiento de náusea y vómito, metoclopramida puede administrarse en una dosis relativamente alta de 10-20 mg por vía oral o intravenosa cada 6 horas. La dosis habitual de trimetobenzamida es de 300 mg por vía oral o 200 mg por inyección intramuscular. Los principales efectos adversos de estos antagonistas dopaminérgicos centrales son extrapiramidales: inquietud, distonías y síntomas parkinsonianos.

ANTIHISTAMÍNICOS H_1 Y FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

La farmacología de los agentes anticolinérgicos se analiza en el capítulo 8, y la de los antihistamínicos H_1 en el capítulo 16. Como agentes únicos, estos fármacos tienen una débil actividad antiemética, aunque son particularmente útiles para la prevención o el tratamiento de las náuseas por movimiento. Su uso puede estar limitado por mareos, sedación, confusión, sequedad de boca, cicloplejía y retención urinaria. **Difenhidramina,** y una de sus sales, **dimenhidrinato**, son antagonistas de la histamina H_1 de primera generación que también tienen importantes propiedades anticolinérgicas. Debido a sus propiedades sedantes, difenhidramina se usa comúnmente junto con otros antieméticos para el tratamiento de la emesis debida a quimioterapia. **Meclizina** es un agente antihistamínico H_1 con propiedades anticolinérgicas mínimas que también causa menos sedación. Se utiliza para la prevención de las náuseas por movimiento y en el tratamiento del vértigo debido a disfunción del laberinto.

La **hioscina** (escopolamina), un antagonista prototípico del receptor muscarínico, es uno de los mejores agentes para la prevención de las náuseas por movimiento. Sin embargo, tiene una incidencia muy alta de efectos anticolinérgicos cuando se administra por vía oral o parenteral. Hioscina es mejor tolerada en parche transdérmico. Su superioridad con respecto a dimenhidrinato no ha sido probada.

BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas, como lorazepam o diazepam, se usan antes del inicio de la quimioterapia para reducir las náuseas o los vómitos anticipatorios causados por la ansiedad. La farmacología de estos agentes se expone en el capítulo 22.

CANNABINOIDES

El **dronabinol** es Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC, *tetrahydrocannabinol*), el principal químico psicoactivo de la marihuana (véase capítulo 32). Después de su ingestión oral, el fármaco se absorbe casi por completo, pero se metaboliza significativamente en el primer paso hepático. Sus metabolitos se excretan lentamente durante días o semanas en las heces y en la orina. Al igual que la marihuana cruda, el dronabinol es un agente psicoactivo que se usa en medicina como estimulante del apetito y como antiemético, pero los mecanismos para estos efectos no se comprenden. Debido a la disponibilidad de agentes más efectivos, dronabinol se usa actualmente de manera poco común para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. La terapia de combinación con fenotiazinas proporciona una acción sinérgica antiemética y parece atenuar los efectos adversos de ambos agentes. Dronabinol generalmente se administra en una dosis de 5 mg/m^2 justo antes de la quimioterapia y cada 2-4 horas, según sea necesario. Los efectos adversos incluyen euforia, disforia, sedación, alucinaciones, sequedad de boca y aumento del apetito. Tiene algunos efectos autonómicos que pueden provocar taquicardia, inyección conjuntiva e hipotensión ortostática. Dronabinol no tiene interacciones medicamentosas significativas, pero puede potenciar los efectos clínicos de otros agentes psicoactivos.

Nabilona es un análogo de THC estrechamente relacionado, que ha estado disponible en otros países y que actualmente está aprobado para su uso en Estados Unidos.

FÁRMACOS USADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA (IBD)

La IBD comprende dos trastornos distintos: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La etiología y la patogénesis de estos trastornos siguen siendo desconocidas. Por esta razón, el tratamiento farmacológico de los trastornos inflamatorios del intestino a menudo implica medicamentos que pertenecen a diferentes clases terapéuticas y tienen mecanismos distintos, pero no específicos, de acción antiinflamatoria. Los fármacos utilizados en la IBD se eligen en función de la gravedad de la enfermedad, la capacidad de respuesta y la toxicidad del fármaco (figura 62-7).

AMINOSALICILATOS

Química y formulaciones

Los medicamentos que contienen **ácido 5-aminosalicílico** (5-ASA, *5-aminosalicylic acid*) se han utilizado con éxito durante décadas en el tratamiento de las IBDS (figura 62-8). El 5-ASA difiere del ácido

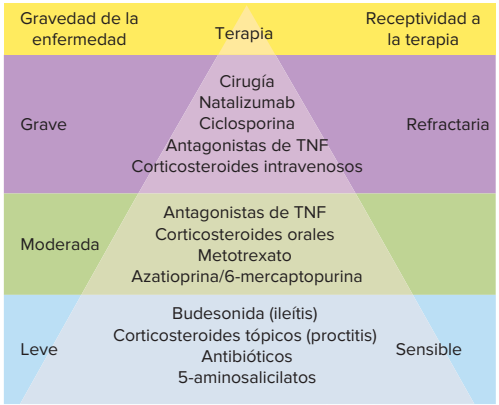


FIGURA 62-7 Acercamiento piramidal terapéutico a las enfermedades inflamatorias del intestino. La elección del tratamiento se basa tanto en la gravedad de la enfermedad como en la capacidad de respuesta a la terapia. Los agentes en la parte inferior de la pirámide son menos eficaces, pero conllevan un menor riesgo de efectos adversos graves. Los medicamentos se pueden usar solos o en varias combinaciones. Los pacientes con enfermedad leve pueden tratarse con 5-aminosalicilatos (con colitis ulcerosa o colitis de Crohn), corticosteroides tópicos (colitis ulcerosa), antibióticos (colitis de Crohn o enfermedad perianal de Crohn) o budesonida (ileítis de Crohn). Los pacientes con enfermedad moderada o aquellos que fracasan con el tratamiento inicial para la enfermedad leve pueden tratarse con corticosteroides orales para promover la remisión de la enfermedad; inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) para promover o mantener la remisión de la enfermedad; o anticuerpos anti-TNF. Los individuos con enfermedad moderada que fracasan con otras terapias, o con enfermedad grave, pueden requerir corticosteroides intravenosos, anticuerpos anti-TNF o cirugía. Natalizumab está reservado para sujetos con enfermedad de Crohn grave que tienen inmunomoduladores fallidos y antagonistas de TNF. Ciclosporina se usa principalmente en pacientes con colitis ulcerosa grave que han suspendido un ciclo de corticosteroides intravenosos. TNF, factor de necrosis tumoral.

salicílico sólo por la adición de un grupo amino en la posición 5 (meta). Se cree que los aminosalicilatos funcionan tópicamente (no sistémicamente) en áreas de la mucosa gastrointestinal enferma. Hasta 80% del 5-ASA acuoso no formulado se absorbe del intestino delgado, y no alcanza el intestino delgado distal o el colon en cantidades apreciables. Para superar la rápida absorción del 5-ASA desde el intestino delgado proximal, se han diseñado varias formulaciones para administrar este compuesto a varios segmentos distales del intestino delgado o del colon. Estos incluyen **sulfasalazina**, **olsalazina**, **balsalazida** y varias formas de **mesalamina**.

1. *Compuestos azo:* Sulfasalazina, balsalazida y olsalazina contienen 5-ASA unido por un enlace azo (N=N) a un compuesto inerte o a otra molécula de 5-ASA (figura 62-8). En la sulfasalazina, el 5-ASA está unido a sulfapiridina; en la balsalazida, el 5-ASA está unido a 4-aminobenzoil-β-alanina; y en la olsalazina se unen dos moléculas de 5-ASA. La estructura azo reduce marcadamente la absorción del fármaco original del intestino delgado. En el íleon terminal y el colon, las bacterias residentes rompen el enlace azo mediante una enzima azoreductasa, liberando el 5-ASA activo. En consecuencia, altas concentraciones del fármaco se vuelven disponibles en el íleon terminal o en el colon.

2. *Compuestos de mesalamina:* Se han diseñado otras formulaciones patentadas que empaquetan el 5-ASA en varias formas para administrarlo en diferentes segmentos del intestino delgado o grueso. Estas formulaciones de 5-ASA se conocen genéricamente como **mesalamina**. **Pentasa** es una formulación de mesalamina que contiene microgránulos de liberación controlada que liberan 5-ASA en todo el intestino delgado (figura 62-9). **Asacol** y **Apriso** contienen 5-ASA recubierto por una resina sensible al pH que se disuelve cuando este alcanza un valor entre 6-7 (el pH del íleon distal y el colon proximal). **Lialda** también usa una resina dependiente del pH que encierra un núcleo multimatriz. Al disolverse la resina sensible al pH en el colon, el agua penetra lentamente en su núcleo hidrófilo y lipófilo, lo que conduce a una liberación lenta de mesalamina en todo el colon. El 5-ASA también puede administrarse en altas concentraciones al recto y al colon sigmoide por medio de formulaciones de enema (**Rowasa**) o supositorios (**Canasa**).

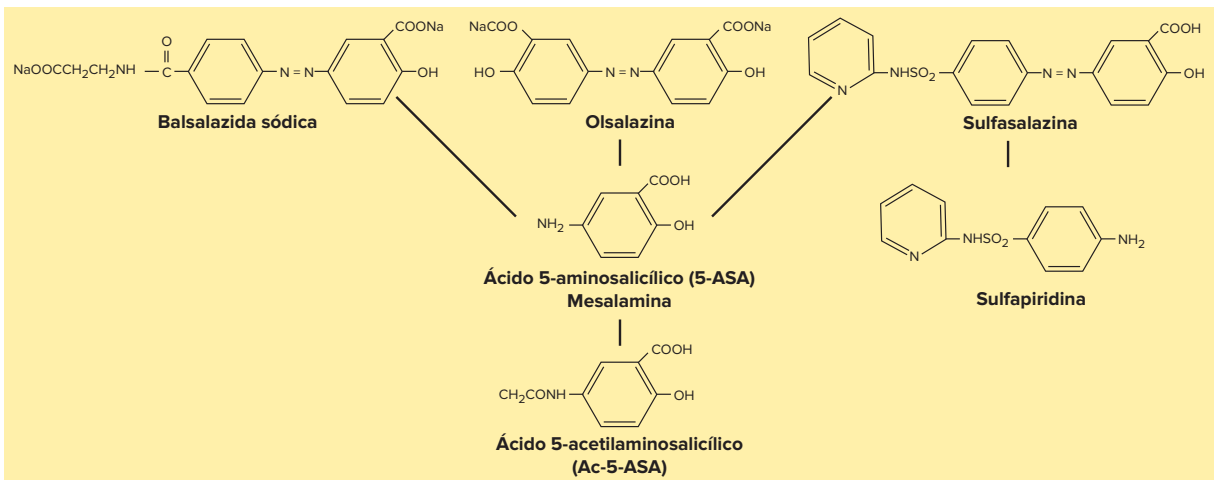


FIGURA 62-8 Estructuras químicas y metabolismo de los aminosalicilatos. Los compuestos azo (balsalazida, olsalazina, sulfasalazina) se convierten por azoreductasa bacteriana en ácido 5-aminosalicílico (mesalamina), que es la parte activa desde el punto de vista terapéutico.

FIGURA 62-9 Sitios de liberación de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) de diferentes formulaciones en los intestinos delgado y grueso.

Farmacocinética y farmacodinámica

Aunque el 5-ASA no formulado se absorbe fácilmente en el intestino delgado, la absorción de 5-ASA desde el colon es extremadamente baja. Por el contrario, aproximadamente 20-30% del 5-ASA de las formulaciones actuales de mesalamina oral se absorbe sistémicamente en el intestino delgado. El 5-ASA absorbido se somete a una *N*-acetilación en el epitelio intestinal y en el hígado a un metabolito que no posee actividad antiinflamatoria significativa. El metabolito acetilado es excretado por los riñones.

De los compuestos azo, 10% de sulfasalazina y menos de 1% de balsalazida se absorben como compuestos nativos. Después de la degradación de azoreductasa de sulfasalazina, más de 85% de la molécula portadora sulfapiridina se absorbe del colon. La sulfapiridina sufre metabolismo hepático (incluida la acetilación) seguido de excreción renal. Por el contrario, después de la degradación de azoreductasa de balsalazida, más de 70% del péptido transportador se recupera intacto en las heces y sólo se produce una pequeña cantidad de absorción sistémica.

No hay certeza sobre el mecanismo de acción de 5-ASA. La acción principal del salicilato y otros NSAID se debe al bloqueo de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Sin embargo, los aminosalicilatos tienen efectos variables sobre la producción de prostaglandinas. Se cree que el 5-ASA modula los mediadores inflamatorios derivados tanto de la ciclooxigenasa como de las vías de la lipooxigenasa. Otros posibles mecanismos de acción de los fármacos 5-ASA se relacionan con su capacidad para interferir con la producción de citoquinas inflamatorias. El 5-ASA inhibe la actividad del factor nuclear-κB (NF-κB, *nuclear factor-κB*), un factor de transcripción importante para las citoquinas proinflamatorias. El 5-ASA también puede inhibir las funciones de las células asesinas naturales, los linfocitos de la mucosa y los macrófagos, y puede eliminar los metabolitos reactivos del oxígeno.

Usos clínicos

Los fármacos 5-ASA inducen y mantienen la remisión en la colitis ulcerosa y se consideran los agentes de primera línea para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de leve a moderada. No se ha demostrado su eficacia en la enfermedad de Crohn, aunque muchos médicos usan agentes 5-ASA como terapia de primera línea para la enfermedad leve a moderada que afecta el colon o el íleon distal.

La efectividad de la terapia con 5-ASA depende, en parte, de alcanzar una alta concentración de fármaco en el sitio de la enfermedad activa. Por lo tanto, los supositorios o enemas de 5-ASA son útiles en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn confinada al recto (proctitis) o al colon distal (proctosigmoiditis). En pacientes con colitis ulcerosa o colitis de Crohn que se extiende hasta el colon proximal, son útiles tanto los compuestos azo como las formulaciones de mesalamina. Para el tratamiento de la enfermedad de Crohn que afecta al intestino delgado, los compuestos de mesalamina que liberan 5-ASA en el intestino delgado tienen una ventaja teórica sobre los compuestos azo.

Efectos adversos

La sulfasalazina tiene una alta incidencia de efectos adversos, la mayoría de los cuales son atribuibles a los efectos sistémicos de la molécula de sulfapiridina. Los acetiladores lentos de sulfapiridina tienen efectos adversos más frecuentes y más graves que los acetiladores rápidos. Hasta 40% de los pacientes no pueden tolerar dosis terapéuticas de sulfasalazina. Los problemas más comunes están relacionados con la dosis e incluyen náuseas, malestar gastrointestinal, dolores de cabeza, artralgias, mialgias, supresión de la médula ósea y malestar general. La hipersensibilidad a la sulfapiridina (o, raramente, al 5-ASA) puede provocar fiebre, dermatitis exfoliativa, pancreatitis, neumonitis, anemia hemolítica, pericarditis o hepatitis. La sulfasalazina también se ha asociado con oligospermia, que se revierte al suspender el medicamento. Sulfasalazina dificulta la absorción y el procesamiento del folato; por lo tanto, se recomienda la administración de suplementos dietéticos con 1 mg/d de ácido fólico.

En contraste con sulfasalazina, otras formulaciones de aminosalicilato son bien toleradas. En la mayoría de los ensayos clínicos, la frecuencia de los efectos adversos del medicamento es similar a la de los pacientes tratados con placebo. Por razones poco claras, en 10% de los pacientes olsalazina puede estimular una diarrea secretora, que no debe confundirse con la IBD activa. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad raras con todos los aminosalicilatos, pero son mucho menos comunes que con sulfasalazina. Estudios cuidadosos han documentado cambios sutiles indicativos de daño tubular renal en pacientes que reciben altas dosis de aminosalicilatos. Se informa de casos raros de nefritis intersticial, particularmente en asociación con altas dosis de formulaciones de mesalamina; esto puede atribuirse a los niveles séricos de 5-ASA más altos alcanzados con estos fármacos. Sulfasalazina y otros aminosalicila-

tos rara vez provocan un empeoramiento de la colitis, que puede malinterpretarse como colitis refractaria.

GLUCOCORTICOIDES

Farmacocinética y farmacodinámica

En la práctica gastrointestinal, la **prednisona** y la **prednisolona** son los glucocorticoides orales más comúnmente usados. Estos medicamentos tienen una duración intermedia de actividad biológica, lo que permite administrarlos una vez al día.

Los enemas, la espuma o los supositorios de hidrocortisona se utilizan para maximizar los efectos sobre el tejido colónico y minimizar la absorción sistémica a través del tratamiento tópico de la IBD activa en el recto y en el colon sigmoide. La absorción de hidrocortisona se reduce con la administración rectal, aunque aún así se absorbe 15-30% de la dosis administrada.

Budesonida es un potente análogo sintético de la prednisolona que tiene una alta afinidad por el receptor de glucocorticoides, pero está sujeta a un metabolismo hepático de primer paso rápido (en parte por CYP3A4), lo que resulta en una baja biodisponibilidad oral. Están disponibles dos formulaciones orales de budesonida de liberación retardada controladas por pH, que liberan el fármaco en el íleon distal y en el colon (pH >5.5, Entocort), o en el colon (pH >7, uceris), donde es absorbido. La biodisponibilidad de las cápsulas de budesonida de liberación controlada es aproximadamente de 10%.

Al igual que en otros tejidos, los glucocorticoides inhiben la producción de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*]-α, interleuquina [IL, *interleukin*]-1) y quimioquinas (IL-8); reducen la expresión de moléculas de adhesión a celulas inflamatorias; e inhiben la transcripción génica de óxido nítrico sintasa, fosfolipasa A_2, ciclooxigenasa-2, y NF-κB.

Usos clínicos

Los glucocorticoides se usan comúnmente en el tratamiento de pacientes con IBD activa de moderada a grave. La enfermedad activa se trata comúnmente con una dosis oral inicial de 40-60 mg/d de prednisona o prednisolona. No se ha demostrado que las dosis más altas sean más eficaces, pero sí tienen efectos adversos significativamente mayores. Una vez que el paciente responde a la terapia inicial (por lo general al cabo de 1 a 2 semanas), la dosis se reduce para minimizar el desarrollo de efectos adversos. En pacientes gravemente enfermos, los medicamentos se administran generalmente por vía intravenosa.

Para el tratamiento de la IBD que involucra el recto o el colon sigmoide, se prefieren los glucocorticoides administrados por vía rectal debido a su menor absorción sistémica.

Las formulaciones de budesonida oral de liberación controlada (9 mg/d), descritas anteriormente, se usan en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, de leve a moderada, que involucra el íleon y el colon proximal (Entocort) y la colitis ulcerosa (uceris). Estos son ligeramente menos eficaces que la prednisolona en el logro de la remisión clínica, pero tienen efectos sistémicos significativamente menos adversos.

Los corticosteroides no son útiles para mantener la remisión de la enfermedad. Para este fin se deben usar otros medicamentos, como aminosalicilatos o inmunosupresores.

Efectos adversos

Las formulaciones de budesonida oral de liberación controlada son metabolizadas extensamente en el hígado por CYP3A4. Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar varias veces los niveles plasmáticos de budesonida, lo que aumenta la probabilidad de efectos adversos. Los efectos adversos generales de los glucocorticoides se analizan en el capítulo 39.

ANÁLOGOS DE LA PURINA: AZATIOPRINA Y 6-MERCAPTOPURINA

Farmacocinética y farmacodinámica

La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) son antimetabolitos de la purina que tienen propiedades inmunosupresoras (véanse los capítulos 54 y 55).

La biodisponibilidad de azatioprina (80%) es superior a la de 6-MP (50%). Después de la absorción, la azatioprina se convierte rápidamente mediante un proceso no enzimático en 6-MP. La 6-mercaptopurina posteriormente se somete a una biotransformación compleja a través de enzimas catabólicas competidoras (xantina oxidasa y tiopurina metiltransferasa) que producen metabolitos inactivos y vías anabólicas que generan nucleótidos de tioguanina activos. Azatioprina y 6-MP tienen un promedio de vida en suero de menos de 2 horas; sin embargo, los nucleótidos de 6-tioguanina activos se concentran en las células dando como resultado un promedio de vida de días. La cinética prolongada de los nucleótidos de 6-tioguanina produce una demora promedio de 17 semanas antes del inicio de los beneficios terapéuticos de azatioprina oral o 6-MP, en pacientes con IBD.

Usos clínicos

Azatioprina y 6-MP son agentes importantes en la inducción y en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Aunque la dosis óptima es incierta, la mayoría de los pacientes con actividad normal de tiopurina-S-metiltransferasa (TPMT, *thiopurine-S-methyltransferase*) (véase a continuación) se tratan con 1-1.5 mg/kg/d de 6-MP, o con 2-2.5 mg/kg/d de azatioprina. Después de 3-6 meses de tratamiento, 50-60% de los pacientes con enfermedad activa logran la remisión. Estos agentes ayudan a mantener la remisión en hasta 80% de los pacientes. Entre aquellos que dependen del tratamiento con glucocorticoides a largo plazo para controlar la enfermedad activa, los análogos de la purina permiten la reducción de la dosis o la eliminación de esteroides en la mayoría.

Efectos adversos

Las toxicidades relacionadas con la dosis de azatioprina o de 6-MP incluyen náusea, vómito, depresión de la médula ósea (que conduce a leucopenia, macrocitosis, anemia o trombocitopenia) y toxicidad hepática. Se requiere un control rutinario de laboratorio, con hemograma completo y pruebas de función hepática en todos los pacientes. La leucopenia o las elevaciones en la química hepática generalmente responden a la reducción de la dosis del medicamento. La leucopenia grave puede predisponer a infecciones oportunistas; la leucopenia puede responder a la terapia con factor estimulante de granulocitos. El catabolismo de 6-MP por TPMT es bajo, 11%, y está ausente en 0.3% de la población, lo que conduce a una mayor producción de metabolitos activos de 6-tioguanina y a un mayor riesgo de depresión de la médula ósea. Los niveles de TPMT se pueden medir antes de iniciar la terapia. Estos medicamentos no deben administrarse a pacientes sin actividad TPMT, y deben iniciarse en dosis más bajas en pacientes con actividad intermedia. Las reacciones de hipersensibilidad a la azatioprina o a la

6-MP ocurren en 5% de los pacientes. Éstas incluyen fiebre, erupción cutánea, pancreatitis, diarrea y hepatitis.

Al igual que con los receptores de trasplantes que reciben terapia con 6-MP o azatioprina a largo plazo, parece haber un mayor riesgo de linfoma entre los pacientes con IBD, algunos de los cuales pueden estar relacionados con la infección por el virus de Epstein-Barr. Ambos medicamentos también están asociados con un mayor riesgo de cánceres de piel no melanoma. Estos fármacos cruzan la placenta; sin embargo, hay muchos informes de prevenciones exitosas en mujeres que toman estos agentes, y el riesgo de teratogenicidad parece ser pequeño.

Interacciones con otros medicamentos

Alopurinol reduce notablemente el catabolismo del óxido de xantina de los análogos de la purina, lo que aumenta potencialmente los nucleótidos de 6-tioguanina activos que pueden conducir a una leucopenia grave. Alopurinol no debe administrarse a pacientes que toman 6-MP o azatioprina, excepto en situaciones controladas cuidadosamente.

METOTREXATO

Farmacocinética y farmacodinámica

Metotrexato es otro antimetabolito que tiene efectos beneficiosos para varias enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide (véase capítulo 36) y el cáncer (véase capítulo 54). El metotrexato puede administrarse por vía oral, subcutánea o intramuscular. Su biodisponibilidad oral informada es de 50-90% en las dosis utilizadas para las enfermedades inflamatorias crónicas. El metotrexato intramuscular y el subcutáneo muestran una biodisponibilidad casi completa.

Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la dihidrofolato reductasa, una enzima importante en la producción de timidina y purinas. En las altas dosis utilizadas para la quimioterapia, metotrexato inhibe la proliferación celular. Sin embargo, en dosis bajas utilizadas para el tratamiento de la IBD (12-25 mg/sem), los efectos antiproliferativos pueden no ser evidentes. El metotrexato puede interferir con las acciones inflamatorias de IL-1, también puede estimular una mayor liberación de adenosina, un autacoide antiinflamatorio endógeno. Asimismo, también puede estimular la apoptosis y la muerte de los linfocitos T activados.

Usos clínicos

Metotrexato se usa para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Su eficacia en la colitis ulcerosa es incierta. Para inducir la remisión, los pacientes se tratan con 15-25 mg de metotrexato una vez a la semana mediante inyección subcutánea. Si se alcanza una respuesta satisfactoria dentro de 8 a 12 semanas, la dosis se reduce a 15 mg/sem.

Efectos adversos

Con dosis más altas, metotrexato puede causar depresión de la médula ósea, anemia megaloblástica, alopecia y mucositis. Con las dosis utilizadas en el tratamiento de la IBD, estos eventos son poco comunes, pero si ocurren justifican la reducción de la dosis. La suplementación con folato reduce el riesgo de estos eventos sin afectar la acción antiinflamatoria.

En pacientes con psoriasis tratados con metotrexato es común el daño hepático; sin embargo, entre los pacientes con IBD y artritis reumatoide, el riesgo es significativamente menor. La insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de acumulación hepática y toxicidad.

TERAPIA ANTITUMORAL DEL FACTOR DE NECROSIS

Farmacocinética y farmacodinámica

En la IBD, especialmente en la enfermedad de Crohn, existe una desregulación de la respuesta de las células T auxiliares tipo 1 (TH1, *helper T cell type 1*) y de las células T reguladoras (Tregs, *regulatory T cells*). Una de las principales citoquinas proinflamatorias en la IBD es el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*). El TNF es producido por el sistema inmune innato (p. ej., células dendríticas, macrófagos), el sistema inmune adaptativo (especialmente las células TH1) y las células no inmunes (fibroblastos, células del músculo liso). El TNF existe en dos formas biológicamente activas: el TNF soluble y el TNF unido a la membrana. La actividad biológica del TNF soluble y unido a la membrana está mediada por la unión a receptores de TNF (TNFR, *TNF receptors*) que están presentes en algunas células (especialmente células TH1, células inmunes innatas y fibroblastos). La unión de TNF a TNFR inicialmente activa componentes que incluyen NF-κB, que estimulan la transcripción, el crecimiento y la expansión. Las acciones biológicas atribuidas a la activación de TNFR incluyen liberación de citoquinas proinflamatorias de macrófagos, activación y proliferación de células T, producción de colágeno de fibroblastos, regulación positiva de moléculas de adhesión endotelial responsables de la migración de leucocitos, y estimulación de reactivos de fase aguda hepática. La activación de TNFR puede conducir más tarde a apoptosis (muerte celular programada) de células activadas.

Cuatro anticuerpos monoclonales contra el TNF humano están aprobados para el tratamiento de la IBD: infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab (cuadro 62-3). Infliximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos de la subclase IgG_1. Certolizumab es un anticuerpo recombinante que contiene un fragmento Fab que es conjugado con polietilenglicol (PEG, *polyethylene glycol*), pero carece de una porción Fc. La porción Fab de infliximab es un anticuerpo quimérico de ratón-humano, pero adalimumab, certolizumab y golimumab son completamente humanos. Infliximab se administra como una infusión intravenosa. A dosis terapéuticas de 5-10 mg/kg, el promedio de vida de infliximab es de aproximadamente 8-10 días, lo que resulta en la desaparición de anticuerpos en plasma durante 8-12 semanas. Adalimumab, golimumab y certolizumab se administran por inyección subcutánea; sus promedios de vida alcanzan las 2 semanas aproximadamente.

Los cuatro agentes se unen al TNF soluble y unido a membrana con alta afinidad, evitando que la citoquina se una a sus receptores. La unión de los tres anticuerpos al TNF unido a la membrana también causa la señalización inversa que suprime la liberación de citoquinas. Cuando infliximab, adalimumab o golimumab se unen al TNF unido a la membrana, la porción Fc de la región IgG_1 humana promueve la apoptosis mediada por anticuerpos, la activación del complemento, y la citotoxicidad celular de linfocitos T y macrófagos activados. Certolizumab, sin una porción Fc, carece de estas propiedades.

Usos clínicos

Infliximab, adalimumab y certolizumab están aprobados para el tratamiento agudo y crónico de pacientes con enfermedad de Cro-

CUADRO 62-3 Anticuerpos anti-TNF utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal

	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab
Clase	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo monoclonal
% humano	75%	100%	95%	100%
Estructura	IgG_1	IgG_1	Fragmento de Fab unido a PEG (carece de la porción Fc)	IgG_1
Vía de administración	Intravenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Promedio de vida	8-10 días	10-20 días	14 días	14 días
Neutraliza al TNF soluble	Sí	Sí	Sí	Sí
Neutraliza el TNF unido a la membrana	Sí	Sí	Sí	Sí
Induce la apoptosis de las células que expresan el TNF unido a la membrana	Sí	Sí	No	Sí
Citotoxicidad mediada por el complemento de células que expresan TNF unido a membrana	Sí	Sí	No	Sí
Dosis de inducción	5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6	160 mg, 80 mg y 40 mg en las semanas 0, 2 y 4	400 mg en las semanas 0, 2 y 4	200 mg, 100 mg en las semanas 0, 2
Dosis de mantenimiento	5 mg/kg cada 8 semanas	40 mg cada 2 semanas	400 mg cada 4 semanas	100 mg cada 4 semanas

TNF, Factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*).

hn, de moderada a grave, que han tenido una respuesta inadecuada a las terapias convencionales. Infliximab, adalimumab y golimumab están aprobados para el tratamiento agudo y crónico de la colitis ulcerosa de moderada a grave. Con la terapia de inducción, estos agentes aprobados conducen a una mejoría sintomática en 60%, y a remisión de la enfermedad en 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave, incluidos aquellos que han dependido de glucocorticoides o que no han respondido a 6-MP o metotrexato. El tiempo promedio que transcurre hasta la respuesta clínica es de 2 semanas. La terapia de inducción generalmente se administra de la siguiente manera: 5 mg/kg de infliximab por infusión intravenosa a las 0, 2 y 6 semanas; 160 mg de adalimumab (en dosis divididas) inicialmente, y 80 mg de inyección subcutánea a las 2 semanas; y 400 mg de certolizumab en inyección subcutánea a las 0, 2 y 4 semanas. Los pacientes que responden pueden recibir tratamiento de mantenimiento crónico de la siguiente manera: 5 mg/kg de infliximab por infusión intravenosa cada 8 semanas; 40 mg de adalimumab por inyección subcutánea cada 2 semanas; 400 mg de certolizumab por inyección subcutánea cada 4 semanas. Con la terapia crónica programada regularmente, la respuesta clínica se mantiene en más de 60% de los pacientes, y la remisión de la enfermedad en 40%. Sin embargo, un tercio de los pacientes finalmente pierde la respuesta a pesar de dosis más altas o inyecciones más frecuentes. La pérdida de respuesta en muchos pacientes puede deberse al desarrollo de anticuerpos contra el anticuerpo TNF o por otros mecanismos.

Infliximab está aprobado para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave, que han tenido una respuesta inadecuada a mesalamina o a corticosteroides. Después de la terapia de inducción de 5-10 mg/semana a las 0, 2 y 6 semanas, 70% de los sujetos tienen una respuesta clínica y un tercio alcanza la remisión. Con infusiones de mantenimiento continuo cada 8 semanas, aproximadamente 50% de los pacientes tienen una respuesta clínica continuada. Adalimumab y golimumab también están aprobados para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave, pero parecen ser menos efectivos que infliximab por vía intravenosa. Después del tratamiento de inducción, menos de 55% de los pacientes tienen una respuesta clínica, y menos de 20% logran la remisión. La razón por la cual las formulaciones subcutáneas anti-TNF son menos efectivas que infliximab intravenoso es incierta.

Efectos adversos

Los eventos adversos graves ocurren en hasta 6% de los pacientes con terapia antiTNF. El efecto adverso más importante de estos medicamentos es la infección debida a la supresión de la respuesta inflamatoria TH1. Esto puede conducir a infecciones graves, como sepsis bacteriana, tuberculosis, organismos fúngicos invasivos, reactivación de hepatitis B, listeriosis y otras infecciones oportunistas. Ha ocurrido también reactivación de tuberculosis latente, con diseminación. Antes de administrar la terapia antiTNF, todos los pacientes deben someterse a exámenes cutáneos de tuberculina o a ensayos de liberación de interferón gamma. La terapia profiláctica para la tuberculosis está garantizada para los pacientes con resultados positivos antes de comenzar la terapia antiTNF. Las infecciones más comunes, pero generalmente menos graves, incluyen infecciones de las vías respiratorias superiores (sinusitis, bronquitis y neumonía) y celulitis. El riesgo de infecciones graves aumenta notablemente en pacientes que toman corticosteroides concomitantes.

Los anticuerpos contra el anticuerpo (ATA, *antibodies to the antibody*) pueden desarrollarse con los cuatro agentes. Estos anticuerpos pueden atenuar o eliminar la respuesta clínica y aumentar la probabilidad de desarrollar reacciones agudas o retardadas contra la infusión o inyección. La formación de anticuerpos es mucho más probable en pacientes que reciben terapia episódica antiTNF que en quienes reciben inyecciones regulares programadas. En individuos con tratamiento crónico de mantenimiento, la prevalencia de ATA con infliximab es de 10%, con certolizumab de 8%, y de 3% con adalimumab o golimumab. El desarrollo de anticuerpos también es menos probable en sujetos que reciben terapia concomitante con inmunomoduladores (es decir, 6-MP o metotrexato). El tratamiento concomitante con agentes antiTNF e inmunomoduladores puede aumentar el riesgo de linfoma.

Las infusiones intravenosas de infliximab producen reacciones agudas adversas contra la infusión en hasta 10% de los pacientes, pero sólo se requiere la interrupción de la infusión por reacciones graves en menos de 2%. Las reacciones contra la infusión son más frecuentes con la segunda infusión, o con las posteriores, que con la primera. Las primeras reacciones leves incluyen fiebre, dolor de cabeza, mareos, urticaria o síntomas cardiopulmonares leves que abarcan dolor en el pecho, disnea o inestabilidad hemodinámica. Las reacciones a infusiones posteriores pueden reducirse con la administración profiláctica de paracetamol, difenhidramina o corticosteroides. Las reacciones agudas severas incluyen hipotensión significativa, dificultad para respirar, espasmos musculares y molestias en el pecho; tales reacciones pueden requerir tratamiento con oxígeno, epinefrina y corticosteroides.

Una reacción retrasada tipo enfermedad del suero puede ocurrir 1-2 semanas después de la terapia antiTNF en 1% de los pacientes. Estas reacciones consisten en mialgia, artralgia, opresión en la mandíbula, fiebre, erupción cutánea, urticaria y edema, y generalmente requieren la interrupción del agente. Los anticuerpos antinucleares positivos y el DNA antidoble cadena se desarrollan en un pequeño número de pacientes. El desarrollo de un síndrome similar al lupus es raro, y se resuelve después de la interrupción del medicamento.

Los efectos adversos raros, pero graves, de todos los agentes antiTNF también incluyen reacciones hepáticas severas que conducen a insuficiencia hepática aguda, trastornos desmielinizantes, reacciones hematológicas y fallo cardiaco congestivo nuevo, o empeorado en pacientes con enfermedad cardiaca subyacente. Los agentes antiTNF pueden causar una variedad de erupciones cutáneas psoriáticas, que generalmente se resuelven después de la interrupción del tratamiento.

El linfoma parece aumentar en pacientes con IBD no tratada. Los agentes antiTNF pueden aumentar aún más el riesgo de linfoma en esta población, aunque el riesgo relativo es incierto. Se ha observado un aumento en el número de casos de linfoma de células T hepatoesplénico, una enfermedad rara pero generalmente mortal, en niños y adultos jóvenes, los cuales han recibido virtualmente terapia combinada con inmunomoduladores, agentes antiTNF o corticosteroides. Los agentes antiTNF también pueden estar asociados con un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma.

TERAPIA ANTIINTEGRINA

Las integrinas son una familia de moléculas de adhesión sobre la superficie de los leucocitos que pueden interactuar con otra clase de moléculas de adhesión en la superficie del endotelio vascular conocidas como selectinas, lo que permite que los leucocitos circulantes se adhieran al endotelio vascular y posteriormente se muevan a través de la pared del vaso hacia el tejido. Las integrinas consisten en heterodímeros que contienen dos subunidades, alfa y beta. Dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra las integrinas están disponibles para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: **natalizumab** y **vedolizumab**. Ambos se administran por vía intravenosa. Natalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_4 humanizado, dirigido sólo contra la subunidad α4; por lo tanto, bloquea varias integrinas en las células inflamatorias circulantes y evita la unión a las moléculas de adhesión vascular y la posterior migración a los tejidos circundantes, incluidos el intestino y el sistema nervioso central. Desafortunadamente, los pacientes tratados con natalizumab pueden desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), debido a la reactivación por el sistema nervioso central de un poliomavirus humano (virus JC), que está presente de forma latente en más de 80% de los adultos. Los pacientes que son positivos para anticuerpos contra el virus JC tienen un riesgo promedio de padecer PML de 3.9 por cada 1 000 pacientes; sin embargo, el riesgo aumenta marcadamente en los tratados durante más de 24 meses o que reciben otros inmunosupresores.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal con actividad dirigida específicamente contra la integrina α4/β7, que bloquea así la interacción de los leucocitos con las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares intestinales. Debido a que el tráfico de linfocitos al cerebro no está afectado, se cree que el riesgo de reactivación del virus JC y la PML es extremadamente bajo. Con el advenimiento de vedolizumab, natalizumab casi nunca se usa para el tratamiento de la IBD. Vedolizumab se utiliza cada vez más como tratamiento de segunda línea para pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave, o con enfermedad de Crohn, que no pueden tomar agentes antiTNF debido a efectos secundarios, falta de eficacia o pérdida de la respuesta. Después de la terapia de inducción intravenosa de 300 mg a las 0, 2 y 6 semanas, los pacientes con respuesta clínica reciben tratamiento de mantenimiento intravenoso cada 8 semanas. Vedolizumab parece tener una incidencia muy baja de efectos secundarios graves; se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes en 2-10% de los pacientes.

SUPLEMENTOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

La insuficiencia pancreática exocrina es causada con mayor frecuencia por fibrosis quística, pancreatitis crónica o resección pancreática. Cuando la secreción de las enzimas pancreáticas cae por debajo de 10% de lo normal, la digestión de las grasas y las proteínas se deteriora y puede provocar esteatorrea, azorrea, malabsorción de vitaminas y pérdida de peso. Los suplementos de enzimas pancreáticas que contienen una mezcla de amilasa, lipasa y proteasas, son la base del tratamiento para la insuficiencia de la enzima pancreática. Los dos tipos principales de preparaciones en uso son **pancreatina** y **pancrelipasa**. La pancreatina es un alcohol derivado de extracto de páncreas de cerdo con concentraciones relativamente bajas de lipasa y enzimas proteolíticas, mientras que la pancrelipasa es una preparación enriquecida. Con base en el peso, pancrelipasa tiene aproximadamente 12 veces la actividad lipolítica y más de 4 veces la actividad proteolítica de pancreatina. En consecuencia, la pancreatina ya no se encuentra en uso clínico común. Aquí sólo analizaremos la pancrelipasa.

La pancrelipasa está disponible en todo el mundo, tanto en preparaciones con recubrimiento entérico como sin recubrimiento entérico. Las formulaciones están disponibles en tamaños que contienen cantidades variables de lipasa, amilasa y proteasa. Sin embargo, las listas de contenido de enzimas hechas por los fabricantes no siempre reflejan la verdadera actividad enzimática. Las enzimas de la pancrelipasa son inactivadas rápida y permanentemente por los ácidos gástricos. El Viokace es una tableta sin cubierta entérica que se debe administrar de forma concomitante con la terapia de supresión de ácido (PPI o antagonista H_2) para reducir la destrucción mediada por ácido dentro del estómago. Las formulaciones con recubrimiento entérico se usan con más frecuencia porque no requieren terapia de supresión de ácido concomitante. En la actualidad, están aprobadas cinco formulaciones de liberación retardada con recubrimiento entérico (creon, pancreaze, zenpep, ultresa y pertyze).

Las preparaciones de pancrelipasa se administran con cada comida y merienda. La actividad de la enzima se puede enumerar en unidades internacionales (IU, *international units*) o unidades USP. Una IU equivale a 2-3 unidades USP. La dosificación debe individualizarse según la edad y el peso del paciente, el grado de insuficiencia pancreática y la cantidad de ingesta de grasa en la dieta. La terapia se inicia a una dosis que proporciona 60 000-90 000 unidades de USP (20 000-30 000 IU) de actividad de lipasa en el periodo prandial y posprandial, un nivel que es suficiente para reducir la esteatorrea a un nivel clínicamente insignificante en la mayoría de los casos. La respuesta subóptima a las formulaciones con recubrimiento entérico puede deberse a la mala mezcla de los gránulos con los alimentos, o a la lenta disolución y liberación de las enzimas. El aumento gradual de la dosis, el cambio a una formulación diferente, o la adición de terapia de supresión ácida, pueden mejorar la respuesta. Para pacientes con tubos de alimentación, las microesferas se pueden mezclar con alimentación enteral antes de la administración.

Los suplementos de enzimas pancreáticas son bien tolerados. Las cápsulas se deben tragar, no masticar, porque las enzimas pancreáticas pueden causar mucositis orofaríngea; las dosis excesivas pueden causar diarrea y dolor abdominal. El alto contenido de purina de los extractos pancreáticos puede conducir a hiperuricosuria y cálculos renales. Se informó de varios casos de estenosis de colon en pacientes con fibrosis quística que recibieron altas dosis de pancrelipasa con alta actividad de lipasa. Desde entonces, estas formulaciones de dosis altas han salido del mercado.

ANÁLOGO DEL PÉPTIDO 2 SIMILAR AL GLUCAGÓN PARA EL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

La resección quirúrgica extensa, o la enfermedad del intestino delgado, pueden provocar síndrome del intestino corto con malabsorción de nutrientes y líquidos. Los pacientes con menos de 200 cm de intestino delgado (con o sin resección de colon) generalmente dependen del soporte nutricional parenteral parcial o completo para mantener la hidratación y la nutrición. La **teduglutida** es un análogo del péptido 2 similar al glucagón que se une a las neuronas entéricas y a las células endocrinas, estimulando la liberación de varias hormonas tróficas (incluyendo al factor de crecimiento similar a la insulina) que estimulan el crecimiento epitelial de la mucosa y mejoran la absorción de líquidos. En ensayos clínicos, 54% de los pacientes tratados con teduglutida (0.05 mg/kg una vez al día mediante inyección subcutánea) redujeron su necesidad de soporte parenteral al menos 1 día/semana, en comparación con 23% tratados con placebo. Teduglutida puede asociarse con un mayor riesgo de neoplasia, incluidos los pólipos colorrectales.

AGENTES ÁCIDOS BILIARES

Ursodiol (ácido ursodesoxicólico [*ursodeoxycholic acid*]) es un ácido biliar natural que representa menos de 5% de la reserva de sal biliar circulante en los humanos, y un porcentaje mucho más alto en los osos. Después de la administración oral, se absorbe, se conjuga en el hígado con glicina o taurina, y se excreta en la bilis. El ursodiol conjugado experimenta una recirculación enterohepática extensa. El promedio de vida en suero es de aproximadamente 100 horas. Con una administración diaria a largo plazo, ursodiol constituye 30-50% del conjunto de ácidos biliares circulantes. Una pequeña cantidad de ursodiol no conjugado, no absorbido, o no conjugado, pasa al colon, donde lo mismo se excreta que se deshidroxila por acción de las bacterias del colon a ácido litocólico, una sustancia con potencial toxicidad hepática.

Farmacodinámica

La solubilidad del colesterol en la bilis está determinada por las proporciones relativas de ácidos biliares, lecitina y colesterol. Aunque la terapia con ursodiol amplificado expande el conjunto de ácidos biliares, este no parece ser el principal mecanismo de acción para la disolución de cálculos biliares. Ursodiol disminuye el contenido de colesterol de la bilis al reducir la secreción de colesterol hepático. El ursodiol también parece estabilizar las membranas canaliculares de los hepatocitos, posiblemente a través de una reducción en la concentración de otros ácidos biliares endógenos, o mediante la inhibición de la destrucción de los hepatocitos mediada por el sistema inmune.

Uso clínico

El ursodiol se usa para la disolución de pequeños cálculos biliares de colesterol en pacientes con enfermedad sintomática de la vesícula biliar que rechazan la colecistectomía, o que son candidatos quirúrgicos pobres. En una dosis de 10 mg/kg/d por vía oral durante 12-24 meses, la disolución ocurre en hasta 50% de los pacientes con cálculos biliares pequeños no calcificados (<5-10 mm). También es eficaz para la prevención de cálculos biliares en pacientes obesos sometidos a una terapia de pérdida de peso rápida.

Ursodiol es también el agente de primera línea utilizado para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria temprana (PBC, *primary biliary cirrhosis*). Como ácido biliar no tóxico, se cree que ursodiol reduce la lesión hepática mediante el reemplazo de ácidos biliares endógenos más tóxicos y mediante efectos antiinflamatorios. A una dosis de 13-15 mg/kg/d, ursodiol mejora las anomalías bioquímicas hepáticas, ralentiza la tasa de progresión clínica e histológica, reduce la necesidad de trasplante de hígado y mejora la supervivencia a largo plazo. Aproximadamente 35% de los pacientes con PBC no responden al ursodiol.

Efectos adversos

El ursodiol está prácticamente libre de efectos adversos graves. La diarrea inducida por sales biliares es poco común. A diferencia de su predecesor, quenodesoxicolato, ursodiol no se ha asociado con hepatotoxicidad.

El **ácido obeticólico** es un derivado sintético del quenodesoxicolato, ácido biliar de origen natural. Al igual que ursodiol, es un ácido biliar no tóxico y se cree que reduce la lesión hepática al disminuir las concentraciones hepáticas de ácidos biliares endógenos más tóxicos. También es un ligando para el receptor nuclear farnesoide X, que modula la inflamación hepática, la fibrosis, la gluconeogénesis, la síntesis de lípidos y la sensibilidad a la insulina. El ácido obeticólico se aprobó recientemente para el tratamiento de PBC en una dosis de 5-10 mg/d por vía oral, en combinación con el ursodiol, para pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la monoterapia con ursodiol. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 meses, casi 50% de los pacientes tratados con terapia combinada tuvo una respuesta clínica en comparación con 10% tratado sólo con ursodiol. El ácido obeticólico causa prurito severo en hasta 25% de pacientes (especialmente en la dosis de 10 mg), provocando la descontinuación en hasta 10% de los pacientes.

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA HEMORRAGIA VARICOSA

La hipertensión portal ocurre más comúnmente como consecuencia de una enfermedad hepática crónica. La hipertensión portal es causada por un aumento del flujo sanguíneo dentro del sistema venoso portal y por una mayor resistencia al flujo portal dentro del hígado. El flujo sanguíneo esplácnico aumenta en pacientes con cirrosis debido a la baja resistencia arterial que es mediada por un aumento de los vasodilatadores circulantes y por una disminución de la sensibilidad vascular a los vasoconstrictores. La resistencia vascular intrahepática aumenta en la cirrosis debido a la fibrosis fijada dentro de los espacios de Disse y las venas hepáticas, así como a la vasoconstricción reversible de las vénulas y de los senos paranasales. Entre las consecuencias de la hipertensión portal se encuentran ascitis, encefalopatía hepática y desarrollo de colaterales portosistémicas, especialmente várices gástricas o esofágicas. Las várices pueden romperse, lo que conduce a una hemorragia gastrointestinal superior masiva.

Hay varios medicamentos disponibles que reducen las presiones portales; los cuales pueden usarse a corto plazo para el tratamiento de la hemorragia varicosa activa o a largo plazo para reducir el riesgo de hemorragia.

SOMATOSTATINA Y OCTREÓTIDO

La farmacología de la octreótida se discutió anteriormente en "Agentes antidiarreicos". En pacientes con cirrosis e hipertensión portal, la somatostatina intravenosa (250 mcg/h) o el octreótido (50 mcg/h) reducen el flujo sanguíneo portal y las presiones varicosas; por otra parte, su mecanismo de acción es poco conocido. No parecen inducir la contracción directa del músculo liso vascular. Su actividad puede estar mediada por la inhibición de la liberación de glucagón y otros péptidos intestinales que alteran el flujo sanguíneo mesentérico. Aunque los datos de los ensayos clínicos son contradictorios, estos agentes probablemente sean efectivos para promover la hemostasia inicial a partir de várices esofágicas sangrantes. Por lo general, se administran durante 3-5 días.

VASOPRESINA Y TERLIPRESINA

Vasopresina (hormona antidiurética) es una hormona polipeptídica secretada por el hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. Su farmacología se discute en los capítulos 17 y 37. Aunque su función fisiológica primaria es mantener la osmolalidad sérica, también es un potente vasoconstrictor arterial. Cuando se administra por vía intravenosa mediante infusión continua, vasopresina causa vasoconstricción arterial esplácnica que conduce a una perfusión esplácnica reducida y a presiones venosas portal reducidas. Antes del advenimiento del octreótido, vasopresina se usaba comúnmente para tratar la hemorragia aguda por várices. Sin embargo, debido a su alto perfil de efectos adversos, ya no se usa para este propósito. Por el contrario, para pacientes con hemorragia digestiva aguda por ectasias vasculares del intestino delgado o del intestino grueso, o por diverticulosis, la vasopresina puede infundirse —para promover vasoespasmo— en una de las ramas de la arteria mesentérica superior o inferior a través de un catéter colocado angiográficamente. Cuando se emplea vasopresina sistémica los efectos adversos son comunes. La vasoconstricción sistémica y periférica puede provocar hipertensión, isquemia, infarto del miocardio o infarto mesentérico. Estos efectos pueden reducirse mediante la administración concomitante de nitroglicerina, que puede disminuir aún más la presión venosa portal (reduciendo la resistencia vascular portohepática) y también el vasoespasmo vascular coronario y periférico causado por la vasopresina. Otros efectos adversos comunes son náuseas, calambres abdominales y diarrea (debido a la hiperactividad intestinal). Además, los efectos antidiuréticos de la vasopresina promueven la retención de agua libre, lo que puede provocar hiponatremia, retención de líquidos y edema pulmonar.

Terlipresina es un análogo de la vasopresina que parece tener una eficacia similar a ésta, pero con menos efectos adversos. Aunque terlipresina está disponible en otros países, su uso nunca ha sido aprobado en Estados Unidos.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES BETA

La farmacología de los agentes bloqueadores de los receptores β se discute en el capítulo 10. Los antagonistas de los receptores beta reducen la presión venosa portal al disminuir el flujo venoso portal. Esto se debe a una disminución del gasto cardiaco (bloqueo β_1) y a la vasoconstricción esplácnica (bloqueo β_2) causada por el efecto sin oposición de las catecolaminas sistémicas en los receptores α. Por lo tanto, los β-bloqueadores no selectivos, como propranolol y nadolol, son más efectivos que los bloqueadores β_1 selectivos en la reducción de la presión portal. Entre los pacientes con cirrosis y várices esofágicas que no han tenido previamente un episodio de hemorragia varicosa, la incidencia de hemorragia entre los tratados con betabloqueadores no selectivos es de 15%, en comparación con 25% en los grupos de control. Entre los pacientes con antecedentes de hemorragia varicosa, la probabilidad de hemorragia recurrente es de 80% en 2 años. Los β-bloqueadores no selectivos reducen significativamente la tasa de hemorragia recurrente, aunque no se ha demostrado una reducción de la mortalidad.

RESUMEN Fármacos utilizados principalmente para afecciones gastrointestinales

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
FÁRMACOS UTILIZADOS EN ENFERMEDADES ÁCIDO-PÉPTICAS				
• Inhibidores de la bomba de protones (IBP), p. ej., omeprazol, lansoprazol	Bloqueo irreversible de la bomba H^+/K^+-ATPasa en células parietales activas del estómago	Reducción de larga duración de la secreción ácida estimulada y de la secreción ácida nocturna	Úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis erosiva	Promedio de vida mucho más corto que la duración de la acción • baja toxicidad • la reducción del ácido del estómago puede reducir la absorción de algunos fármacos y aumentar la de otros
• *Bloqueadores del receptor H_2, p. ej., cimetidina: reducción efectiva del ácido nocturno, pero menos efectiva contra la secreción estimulada; muy seguro, disponible sin receta (OTC, over the counter). Cimetidina, pero no otros bloqueadores H_2, es un agente antiandrogénico débil y un potente inhibidor de la enzima CYP.*				
• *Sucralfato: se polimeriza en el sitio del daño tisular (base de la úlcera) y protege contra daños mayores, muy insoluble sin efectos sistémicos, debe administrarse cuatro veces al día.*				
• *Antiácidos: medicamentos OTC populares para el alivio sintomático de la acidez estomacal; no tan útiles como los PPI y los bloqueadores H_2 en enfermedades pépticas.*				
FÁRMACOS QUE ESTIMULAN LA MOTILIDAD				
• Metoclopramida	Bloqueador del receptor D_2 • elimina la inhibición de las neuronas de acetilcolina en el sistema nervioso entérico	Aumenta el vaciado gástrico y la motilidad intestinal	Paresia gástrica (por ejemplo, en la diabetes) • antiemético (véase más abajo)	Síntomas parkinsonianos debido al bloqueo de los receptores D_2 del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*)
• *Domperidona: similar a metoclopramida, pero menor efecto sobre el CNS; no disponible en Estados Unidos.*				
• *Colinomiméticos: la neostigmina a menudo se utiliza para la pseudoobstrucción del colon en pacientes hospitalizados.*				
• *Macrólidos: eritromicina es útil en la gastroparesia diabética, pero se desarrolla tolerancia.*				
LAXANTES				
• Hidróxido de magnesio, otras sales no absorbibles y azúcares	Los agentes osmóticos aumentan el contenido de agua en las heces	Usualmente causa la evacuación dentro de las 4-6 h, esto puede ocurrir antes si se emplean grandes dosis	Estreñimiento simple; preparación intestinal para endoscopia (especialmente soluciones de polietilenglicol [PEG, polyethylene glycol])	El magnesio puede ser absorbido y causar toxicidad ante insuficiencia renal
• *Laxantes formadores de masa: metilcelulosa, psyllium, etcétera: aumentan el volumen del contenido del colon, estimulan la evacuación.*				
• *Estimulantes: senna, cáscara; estimulan la actividad; pueden causar calambres.*				
• *Lubricantes de heces: Docusato, aceite mineral; lubricar las heces, facilitar el paso.*				
• *Activadores del canal de cloruro: lubiprostona, derivado del ácido prostanoico, estimula la secreción de cloruro en el intestino, aumentando el contenido de líquido; linaclotida, agonista de la guanilil ciclasa-C, estimula la secreción de cloruro por CFTR.*				
• *Antagonistas del receptor opioide: Alvimopan, metilnaltrexona; bloquea los receptores μ-opioides intestinales, pero no ingresa al CNS, por tanto mantiene la analgesia.*				
FÁRMACOS ANTIDIARREICOS				
• Loperamida	Activa receptores μ-opioides en el sistema nervioso entérico	Ralentiza la motilidad en el intestino con efectos insignificantes en el CNS	Diarrea inespecífica no infecciosa	Calambres leves, pero poca o nula toxicidad para el CNS
• *Difenoxilato: similar a loperamida, pero dosis altas pueden causar efectos opioides en el CNS y toxicidad.*				
• *Compuestos coloidales de bismuto: subsalicilato y sales de citrato disponibles. Las preparaciones OTC son populares y tienen algún valor contra la diarrea del viajero debido a la absorción de toxinas.*				
• *Caolín + pectina: compuestos adsorbentes disponibles sin receta médica en algunos países.*				
FÁRMACOS PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE				
• Alosetrón	Antagonista 5-HT_3 de alta potencia y duración de la unión	Reduce la actividad de la musculatura lisa en el intestino	Aprobado para el IBS grave con diarrea predominante en mujeres	Estreñimiento poco común, pero grave • colitis isquémica • infarto
• *Anticolinérgicos: acción no selectiva sobre la actividad intestinal, generalmente asociada con toxicidad antimuscarínica típica.*				
• *Activador del canal de cloruro: lubiprostona (véase arriba); útil en el IBS con estreñimiento predominante en mujeres; linaclotida (véase arriba): útil en adultos con IBS con estreñimiento predominante.*				

(*continúa*)

RESUMEN Fármacos utilizados principalmente para afecciones gastrointestinales (*continuación*)

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS				
• Ondansetrón, otros antagonistas 5-HT_3	Bloqueo de 5-HT_3 en el intestino y el CNS con una duración de unión más corta que alosetrón	Extremadamente eficaz en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y posoperatorios	Agentes de primera línea en la quimioterapia contra el cáncer; también es útil para la emesis posoperatoria	Usualmente se administra por vía intravenosa, pero oralmente activo en la profilaxis • 4-9 horas de duración de la acción • muy baja toxicidad, pero puede ralentizar el tránsito colónico
• Aprepitant	• Bloqueador del receptor NK_1 en el CNS	Interfiere con el reflejo del vómito • no tiene efecto sobre 5-HT, sobre la dopamina o sobre los receptores de esteroides	Eficaz para reducir la emesis, tanto temprana como retardada, en la quimioterapia contra el cáncer	Suministrado por vía oral • fosaprepitant IV disponible • fatiga, mareo, diarrea • interacciones CYP
• *Corticosteroides: mecanismo desconocido, pero útiles en cócteles antieméticos IV.*				
• *Antimuscarínicos (escopolamina): efectivos en la emesis debida al mareo por movimiento; no en otros tipos.*				
• *Antihistamínicos: eficacia moderada en el mareo por movimiento y la emesis inducida por la quimioterapia.*				
• *Fenotiazinas: actúan principalmente a través del bloqueo de D_2 y receptores muscarínicos.*				
• *Cannabinoides: dronabinol está disponible para usarse en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, pero se asocia con los efectos de la marihuana en el CNS.*				
FÁRMACOS USADOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (IBD, *INFLAMMATORY BOWEL DISEASE*)				
• 5-aminosalicilatos, por ejemplo, mesalamina en muchas formulaciones • Sulfasalazina	• Mecanismo incierto • puede ser inhibición de mediadores inflamatorios eicosanoides	Acción terapéutica tópica • la absorción sistémica puede causar toxicidad	Enfermedad de Crohn leve a moderadamente grave, y colitis ulcerosa	Sulfasalazina causa toxicidad por sulfonamida y puede causar malestar gastrointestinal, mialgias, artralgias, mielosupresión • otros aminosalicilatos mucho menos tóxicos
• Análogos de purina y antimetabolitos, por ejemplo, 6-mercaptopurina, metotrexato	Mecanismo incierto • puede promover la apoptosis de células inmunes • meto-trexato bloquea la dihidro-folato reductasa	Supresión generalizada de procesos inmunes	Enfermedad de Crohn moderadamente grave a grave, y colitis ulcerosa	Malestar gastrointestinal, mucositis • mielosupresión • los análogos de purina pueden causar hepatotoxicidad, pero es raro con metotrexato en las bajas dosis utilizadas
• Anticuerpos anti-TNF, p. ej., infliximab, otros	Se unen al factor de necrosis tumoral y evitan que se fije a sus receptores	Supresión de varios aspectos de la función inmunitaria, especialmente linfocitos TH1	Infliximab: enfermedad de Crohn moderadamente grave a grave y colitis ulcerosa • otros aprobados para la enfermedad de Crohn	Reacciones a la infusión • reactivación de la tuberculosis latente • mayor riesgo de infecciones fúngicas y bacterianas sistémicas peligrosas
• *Corticosteroides: efecto antiinflamatorio generalizado; véase capítulo 39.*				
SUPLEMENTOS PANCREÁTICOS				
• Pancrelipasa	Reemplazo de enzimas de extractos pancreáticos animales	Mejora la digestión de grasas, proteínas y carbohidratos en la dieta	Insuficiencia pancreática debida a fibrosis quística, pancreatitis, pancreatectomía	Ingeridos con cada comida • puede aumentar la incidencia de gota
• *Pancreatina: extractos pancreáticos similares, pero con potencia mucho menor; raramente usado.*				
TERAPIA DE ÁCIDO BILIAR PARA CÁLCULOS BILIARES Y CIRROSIS BILIAR PRIMARIA				
• Ursodiol	Reduce la secreción de colesterol en la bilis y la concentración de sales biliares de hepatocitos endógenos	Disuelve cálculos biliares • reduce la inflamación hepática y la fibrosis	Cálculos biliares en pacientes que rechazan o no son elegibles para cirugía • cirrosis biliar primaria temprana	Puede causar diarrea
• Ácido obeticólico	Se une al receptor farnesoide X nuclear de los hepatocitos	Reduce la inflamación hepática y la fibrosis	Tratamiento de la cirrosis biliar primaria en pacientes con respuesta inadecuada a ursodiol	Prurito grave

Subclase, fármaco	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interacciones
FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA HEMORRAGIA VARICOSA				
• Octreótido	Análogo de la somatostatina • mecanismo incierto	Puede alterar el flujo sanguíneo portal y las presiones varicosas	Pacientes con várices hemorrágicas o en alto riesgo de repetir sangramiento	Reducción de la actividad pancreática endocrina y exocrina • otras anomalías endocrinas • malestar gastrointestinal
• *Betabloqueadores: reducen el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo esplácnico; véase el capítulo 10.*				

PREPARACIONES DISPONIBLES

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
ANTIÁCIDOS	
Gel de hidróxido de aluminio*	Genérico, AlternaGEL, otros
Carbonato de calcio*	Genérico, Tums, otros
Combinación de hidróxido de aluminio y preparaciones de hidróxido de magnesio*	Genérico, Maalox, Mylanta, Gaviscon, Gelusil, otros
BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE HISTAMINA H_2	
Cimetidina	Genérico, Tagamet, Tagamet HB*
Famotidina	Genérico, Pepcid, Pepcid AC,* Pepcid Complete*
Nizatidina	Genérico, Axid, Axid AR*
Ranitidina	Genérico, Zantac, Zantac 75*
FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS SELECCIONADOS	
Atropina	Genérico
Tintura de alcaloides de belladona	Genérico
Diciclomina	Genérico, Bentyl, otros
Glicopirrolato	Genérico, Robinul
Hiosciamina	Anaspaz, Levsin, otros
Escopolamina	Genérico, Transderm Scop
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	
Esomeprazol magnesio	Nexium*
Esomeprazol estroncio	
Omeprazol	Genérico, Prilosec, Prilosec OTC*
Omeprazol-bicarbonato de sodio	Zegerid
Lansoprazol	Genérico, Prevacid*
Dexlansoprazol	Dexilant
Pantoprazol	Genérico, Protonix
Rabeprazol	Genérico, Aciphex
AGENTES PROTECTORES DE LA MUCOSA	
Sucralfato	Genérico, Carafate
ENZIMAS DIGESTIVAS	
Pancrelipasa	Creon, Pancrease, Zenpep, Pertyze, Ultresa
FÁRMACOS PARA TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD Y ANTIEMÉTICOS SELECCIONADOS	
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT_3	
Alosetrón	Lotronex
Dolasetrón	Anzemet
Granisetrón	Genérico, Kytril
Ondansetrón	Genérico, Zofran
Palonosetrón	Aloxi

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
OTROS AGENTES PARA LA MOTILIDAD Y AGENTES ANTIEMÉTICOS	
Aprepitant	Emend
Dronabinol	Generic, Marinol
Fosaprepitant	Emend, Emend IV
Metoclopramida	Genérico, Reglan, otros
Nabilona	Cesamet
Netupitant/Palonosetrón	Akynzeo
Proclorperazina	Genérico, Compazine
Prometazina	Genérico, Phenergan, otros
Rolapitant	Varubi
Escopolamina	Transderm Scop
Trimetobenzamida	Genérico, Tigan, otros
FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS SELECCIONADOS QUE SE UTILIZAN EN LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL (VEA TAMBIÉN EL CAPÍTULO 55)	
Adalimumab	Humira
Balsalazida	Colazal
Budesonida	Entocort, Uceris
Certolizumab	Cimzia
Golimumab	Symponi
Hidrocortisona	Cortenema, Cortifoam, Proctofoam–HC
Infliximab	Remicade
Mesalamina	5-ASA
Oral:	Asacol
Rectal:	Rowasa, Canasa
Metilprednisolona	Medrol Enpack
Olsalazina	Dipentum
Sulfasalazina	Genérico, Azulfidine
Vedolizumab	Entyvio
FÁRMACOS ANTIDIARREICOS SELECCIONADOS	
Subsalicilato de bismuto*	Pepto-Bismol, otros
Difenoxina	Motofen
Difenoxilato	Genérico, Lomotil, otros
Eluxadolina	Viberzi
Loperamida*	Genérico, Imodium
LAXANTES FORMADORES DE MASA*	
Metilcelulosa	Genérico, Citrucel
Psyllium	Genérico, Serutan, Metamucil, otros

* Formulaciones que no requieren receta (*over-the-counter formulations*).

(*continúa*)

NOMBRE GENÉRICO	DISPONIBLE COMO
OTROS FÁRMACOS LAXANTES SELECCIONADOS	
Alvimopan	Entereg
Bisacodilo*	Genérico, Dulcolax, otros
Cáscara sagrada*	Genérico
Docusato*	Genérico, Colace, otros
Lactulosa	Genérico, Chronulac, Cephulac, otros
Linaclotida	Linzess
Lubiprostona	Amitiza
Hidróxido de magnesio (leche de magnesia, sal de Epsom)*	Genérico
Bromuro de metilnaltrexona	Relistor
Policarbofilo*	Equalactin, Mitrolan, FiberCon, Fiber-Lax
Solución electrolítica de polietilenglicol	Co-Lyte, GoLYTELY, HalfLytely, Moviprep, otros
*Senna**	Senokot, ExoLax, otros
Fosfatos de sodio	Fleets Phospho-soda, OsmoPrep, Visicol
FÁRMACOS QUE DISUELVEN LOS CÁLCULOS BILIARES	
Ácido obeticólico	Ocaliva
Ursodiol	Genérico, Actigall, URSO

* Formulaciones que no requieren receta (*over-the-counter formulations*).

REFERENCIAS

Enfermedades ácido-pépticas

Alshamsi F *et al*. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016;20:120.

Barletta JF *et al*. Stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med* 2016;44:1395.

Bredenoord AJ *et al*. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2013;381 (9881):1933.

Fallone CA *et al*. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51.

Ford AC *et al*. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD003840.

Gerson L: Proton pump inhibitors and potential interactions with clopidogrel: An update. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:329.

Gomm W *et al*. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. *JAMA Neurol* 2016;73:410.

Katz PO *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308.

Lazarus B *et al*. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238.

Malfertheiner P *et al*. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut* 2012;61:646.

Medlock S *et al*. Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1259.

Scheiman JM: The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013;15(Suppl 3):S5.

Schubert ML: Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:578.

Sigterman KE *et al*. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD002095.

Trastornos de la motilidad

Camilleri M *et al*. Clinical guideline: Management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18.

Enweluzo C *et al*. Gastroparesis: A review of current and emerging treatment options. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:161.

Farmer AD: Diabetic gastroparesis: Pathophysiology, evaluation and management. *Br J Hosp Med* 2012;73:451.

Laxantes

Bharucha AE *et al*. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:211.

Brenner DM *et al*. Chronic constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45: 205.

Brock C *et al*. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and management. *Drugs* 2012;72:1847.

Ford AC *et al*. Laxatives for chronic constipation in adults. *BMJ* 2012;345:e6168.

Johnson DA *et al*. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: Recommendations from the US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2014;147:903.

Kilgore TW *et al*. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1240.

Linaclotide (Linzess) for constipation. *Med Lett Drugs Ther* 2012;54:91.

Schey R *et al*. Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:1619.

Wald A: Constipation: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2016; 315:185.

Agentes antidiarreicos

Camilleri M: Bile acid diarrhea: Prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver* 2015;9:332.

Kent AJ: Pharmacologic management of diarrhea. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39:496.

Li Z *et al*. Treatment of chronic diarrhea. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2012;26:677.

Fármacos utilizados en el tratamiento del síndrome intestinal irritable

Chang L *et al*. 2015 James W. Freston Topic Conference: A renaissance in the understanding and management of irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:e77.

Chey WD *et al*. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702.

Ford AC *et al*. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109(Suppl 1):S2.

Lembo AJ *et al*. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374(3):242.

Vazquez RM *et al*. Linaclotide, a synthetic guanylate cyclase C agonist, for the treatment of functional gastrointestinal disorders associated with constipation. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:301.

Agentes antieméticos

Basch E *et al*. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29:4189.

Ettinger DS *et al*. Antiemesis. *J Natl Canc Comp Netw* 2012;10:456.

Jordan K *et al*. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A comprehensive review. *Ann Oncol* 2015;26:1081.

Navarri R *et al*. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356.

Navarri R *et al*. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375:134.

Fármacos usados para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria

Bloomgren G *et al*. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:20.

Bressler B *et al*. Clinical guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148:1035.

Casteelle N *et al*. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320.

Cheifetz AS *et al*. Management of active Crohn disease. *JAMA* 2013;309:2150.

Ford AC *et al*. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644.

Ford A *et al*. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:167.

Ford A *et al*. Ulcerative colitis. *BMJ* 2013;346:f432.

Kotlyar DS *et al*. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847.

Mosli MH *et al*. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1151.

Ordas I: Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606.

Pola S *et al*. Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1315.

Sandborn WJ *et al*. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257.

Sandborn WJ *et al*. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85.

Sandborn WJ *et al*. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96.

Sandborn WJ *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711.

Terdiman JP *et al*. American Gastroenterological Association Institute guide on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1459.

Suplementos de enzimas pancreáticas

Forsmark C: Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1282.

Whitcomb DC *et al*. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2276.

Wier HA *et al*. Pancreatic enzyme supplementation. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:541.

Ácidos biliares

Hempfling W, Dilger K, Beuers U: Systematic review: Ursodeoxycholic acid-Adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:963.

Hirschfield GM *et al*. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015;148:751.

Fármacos para la hipertensión portal

Ahmed ME: Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012;18:1166.

Garcia-Tsao G *et al*. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823.

Fármacos para el síndrome de intestino corto

Buchman AL: Teduglutide and short bowel syndrome: Every night without parenteral fluids is a good night. *Gastroenterology* 2012;143:1416.

Jeppesen PB *et al*. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012;143:1473.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

Los objetivos inmediatos de la terapia son mejorar los síntomas de dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y fatiga en esta joven mujer. Objetivos igualmente importantes son reducir la inflamación intestinal con la esperanza de prevenir la progresión a estenosis intestinal, fistulización, y la necesidad de intervenir quirúrgicamente. Una opción actual es intensificar la terapia suministrándole un curso lento y gradual de corticosteroides sistémicos (p. ej., prednisona) durante 8-12 semanas para controlar rápidamente los síntomas y la inflamación, mientras se inicia al mismo tiempo la terapia con un inmunomodulador (p. ej., azatioprina o mercaptopurina) con la esperanza de lograr la remisión de la enfermedad a largo plazo. Si no se logra un control satisfactorio de la enfermedad al cabo de 3-6 meses, entonces se recomendaría la terapia con un agente antiTNF. Alternativamente, los pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave que han suspendido mesalamina se pueden tratar por adelantado con un agente antiTNF e inmunomoduladores, lo que logra tasas de remisión más elevadas que cualquier agente solo, y puede mejorar los resultados a largo plazo.

CAPÍTULO

63 Potencial terapéutico y tóxico de los agentes de venta sin receta

Valerie B. Clinard, PharmD
y Robin L. Corelli, PharmD

CASO DE ESTUDIO

KH, una mujer de 55 años de edad, se presenta en el servicio de urgencias con náuseas, vómitos y refiere nuevos síntomas de la gripe desde hace varios días. Su historial médico es significativo para la rinitis alérgica y dolor lumbar crónico secundario a una caída relacionada con el trabajo de hace 2 años. Sus medicamentos actuales incluyen Norco 5/325 (5 mg de hidrocodona/325 mg de acetaminofén por tableta, dos tabletas cuatro veces al día para el dolor) y loratadina (10 mg al día). La paciente también informó el uso reciente de varios medicamentos de venta sin receta (OTC, *over the counter*) en los últimos tres días para tratar los síntomas de la nueva gripe, incluyendo Alka-Seltzer Plus Severe Cold + Flu (2 tabletas cada 4 horas durante el día) y Tylenol PM (2 tabletas a la hora de acostarse). Su historial social es significativo para el consumo de alcohol (de tres a cuatro vasos de vino/noche). Sus signos vitales incluyen los siguientes: temperatura 99.8°F, presión arterial 132/64 mm Hg, pulso 78 bpm, y frecuencia respiratoria 15/min. En el examen físico tenía sensible la parte superior izquierda del abdomen con evidencia de hepatomegalia e ictericia escleral leve. Los datos de laboratorio revelaron lo siguiente: alanina aminotransferasa, 527 IU/L (10-35 IU/L normal); aspartato aminotransferasa, 425 IU/L (normal <35 IU/L); y bilirrubina, 2.9 mg/dL (normal 0.1-0.3 mg/dL). ¿Qué medicamentos normalmente contienen los preparados OTC contra el resfriado y la gripe? ¿Cuál de los medicamentos OTC podría haber contribuido a los síntomas actuales de la paciente?

En Estados Unidos, la ley divide los medicamentos en dos clases: los que están restringidos a la venta con receta médica y aquellos para los cuales el público puede usar las instrucciones para su uso seguro. Dentro de la última categoría se encuentran los medicamentos sin receta, o de venta sin receta (OTC). Esta categoría no incluye suplementos (vitaminas, minerales, hierbas y productos botánicos), que están sujetos a diferentes requisitos reglamentarios (consúltese capítulo 64, "Suplementos dietéticos y medicamentos a base de hierbas"). En 2016, el público estadounidense gastó aproximadamente 34 mil millones de dólares en productos OTC para autogestionar una amplia variedad de afecciones médicas agudas y crónicas.

Es evidente que muchos medicamentos OTC son productos comparables anunciados a los consumidores de maneras que sugieren diferencias significativas entre ellos. Por ejemplo, hay más de 100 productos analgésicos sistémicos diferentes, casi todos los cuales contienen aspirina, acetaminofén, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) como ibuprofeno, o una combinación de estos agentes como ingredientes principales. Se diferencian unos de otros por la adición de ingredientes cuestionables como la cafeína o los antihistamínicos; por nombres de marca elegidos para sugerir un uso específico o fuerza (p. ej., "mujeres", "migraña", "artritis", "máximo"); o mediante formulaciones de dosificación especiales (p. ej., tabletas con recubrimiento entérico, tabletas de gel, líquidos, tiras y tabletas que se desintegran por vía oral, productos de liberación sostenida, polvos, seltzers). Por lo general, se asigna un precio a todas estas características y, en la mayoría de los casos, un producto genérico menos costoso puede ser igualmente efectivo. Probablemente sea seguro suponer que el público en general está abrumado y confundido por la amplia gama de productos presentados y es probable que utilice los más publicitados.

Desde 1972, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) ha realizado una revisión metódica de los ingredientes OTC en cuanto a seguridad y eficacia. Hubo dos resultados principales de esta revisión: 1) Los ingredientes designados como ineficaces o inseguros para su uso terapéutico declarado están siendo eliminados de las formulaciones de productos OTC (p. ej., los agentes antimuscarínicos han sido eliminados de los medicamentos OTC para dormir, la atapulgita y el policarbofilo ya no pueden ser comercializados co-

mo productos antidiarreicos OTC); y 2) los agentes disponibles anteriormente con receta sólo se han puesto a disposición para el uso OTC porque el panel de revisión consideró que generalmente son seguros y efectivos para el uso del consumidor sin supervisión médica (cuadro 63-1). El proceso de cambio de prescripción a OTC ha mejorado significativamente y ampliado las opciones de cuidado personal para los consumidores estadounidenses. Actualmente existen en el mercado más de 100 ingredientes o dosificaciones OTC, que anteriormente sólo estaban disponibles con receta médica. Ahora, otros ingredientes OTC en dosis bajas sólo están disponibles en formulaciones de concentración de la prescripción originales (p. ej., ranitidina 150 mg, famotidina 20 mg). Los ejemplos de otros medicamentos recetados con potencial para la reclasificación OTC incluyen anticonceptivos orales, terapia de reemplazo de nicotina para dejar de fumar (inhalador oral, aerosol nasal), inhibidores de la bomba de protones para la acidez estomacal (pantoprazol) y los antihistamínicos no sedantes de segunda generación para el alivio de la alergia y de los síntomas del resfriado (desloratadina). El proceso de reclasificación de prescripción a OTC es costoso y riguroso, y sólo los medicamentos seleccionados con receta son candidatos apropiados para un cambio (p. ej., un consumidor puede autodiagnosticarse y tratar la condición de manera segura). Así, a los agentes reductores del colesterol lovastatina y pravastatina se les negó el estado OTC sobre la base de que no se podían usar de manera segura y efectiva en un entorno OTC. El comité asesor de medicamentos sin receta creía que el diagnóstico y el tratamiento continuo por parte de un profesional de la salud eran necesarios para el tratamiento de la hiperlipidemia, una condición crónica y asintomática con consecuencias potencialmente mortales. En una recomendación similar, aciclovir oral para uso OTC en el tratamiento del herpes genital recurrente no se aprobó debido a la preocupación de un diagnóstico erróneo y a un uso inadecuado pues conducen a una mayor resistencia viral.

Existen tres razones por las que es esencial que los médicos estén familiarizados con la clase de productos OTC. Primero, muchos medicamentos OTC son efectivos para el tratamiento de dolencias comunes, y es importante poder ayudar al paciente a seleccionar un producto seguro y efectivo. Porque las prácticas de seguro de salud alientan a los médicos para reducir costos, muchos proveedores recomendarán tratamientos OTC efectivos, ya que estos medicamentos rara vez son pagados por los planes de salud. En segundo lugar, muchos de los ingredientes activos contenidos en los medicamentos OTC pueden empeorar las afecciones médicas existentes o interactuar con los medicamentos recetados (consúltese capítulo 66, "Interacciones farmacológicas importantes y sus mecanismos"). Finalmente, el mal uso o abuso de productos OTC en realidad puede producir complicaciones médicas significativas. La fenilpropanolamina, por ejemplo, un simpaticomimético encontrado anteriormente en muchos productos para el control del resfriado, el peso y las alergias, fue retirada del mercado estadounidense por la FDA, según informes de que el fármaco aumentaba el riesgo de enfermedad cerebrovascular hemorrágica. El dextrometorfano, un antitusivo que se encuentra en muchos preparados para la tos y el resfriado, se ha usado cada vez más en altas dosis (p. ej., >5-10 veces la dosis antitusiva recomendada) por los adolescentes como alucinógeno. Aunque las complicaciones graves asociadas con dextrometorfano como agente único en una sobredosis son poco comunes, muchos productos que contienen dextrometorfano están formulados con otros ingredientes (acetaminofén, antihistamínicos y simpaticomiméticos) que pueden ser fatales en ca-

CUADRO 63-1 Los agentes seleccionados pasaron del estado de prescripción al de venta sin receta por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (2006-2017)

Ingrediente	Indicación (categoría farmacológica)	Año del ingrediente cambiado por primera vez	Ejemplos de productos de un solo ingrediente
Adapaleno	Acné (retinoide tópico)	2016	Gel Differin
Budesonida	Rinitis alérgica (glucocorticoide tópico)	2015	Aerosol para alergias Rhinocort
Cetirizina	Fiebre del heno/alergias de las vías respiratorias superiores (antihistamínico)	2007	Zyrtec
Esomeprazol	Reductor de ácido (inhibidor de la bomba de protones)	2014	Nexium 24 horas
Fexofenadina	Fiebre del heno/alergias de las vías respiratorias superiores (antihistamínico)	2011	Allegra 12 horas, Allegra 24 horas
Fluticasona	Rinitis alérgica (glucocorticoide tópico)	2014	Flonase Allergy Relief, Flonase Sensimist Allergy-Relief
Ketotifeno	Prurito en los ojos (antihistamínico oftálmico)	2006	Alaway, Zaditor
Lansoprazol	Reductor de ácido (inhibidor de la bomba de protones)	2009	Prevacid 24 horas
Levocetirizina	Fiebre del heno/alergias de las vías respiratorias superiores (antihistamínico)	2017	Xyzal
Levonorgestrel	Anticonceptivo de emergencia (progestina)	2006	Plan B One-Step
Orlistat	Ayuda para perder peso (inhibidor de lipasa)	2007	Alli
Oxibutinina	Vejiga hiperactiva (anticolinérgico transdérmico)	2013	Oxytrol para mujeres
Polietilenglicol	Constipación (laxante osmótico)	2006	MiraLAX
Triamcinolona	Rinitis alérgica (glucocorticoide tópico)	2013	Nasacort Allergia 24 horas

sos de sobredosis. A veces la loperamida se utiliza en dosis altas con el fin de crear un efecto opioide elevado o como medicamento para curar los síntomas de abstinencia a los opioides. En grandes dosis, loperamida puede cruzar la barrera hematoencefálica y causar un estado mental alterado y depresión respiratoria; además, puede inducir arritmias ventriculares en dosis supraterapéuticas. La pseudoefedrina, un descongestionante contenido en numerosos preparados OTC, se ha utilizado en la fabricación ilícita de la metanfetamina. Un conocimiento general de estos productos y sus formulaciones permitirá a los médicos apreciar más plenamente la posibilidad de problemas relacionados con la medicación OTC en sus pacientes.

En el cuadro 63-2 se enumeran ejemplos de productos OTC que se pueden usar de manera efectiva para tratar problemas médicos comunes. La selección de un ingrediente sobre otro puede ser importante en pacientes con ciertas condiciones médicas, o en aquellos que toman otros medicamentos. Éstos se discuten con detalle en otros capítulos.

CUADRO 63-2 Ingredientes de eficacia conocida para agentes de venta sin receta (OTC) seleccionados

Categoría OTC	Nombre genérico (ejemplo de marca)	Uso etiquetado	Advertencias	Consideraciones
Reductores de ácido (antagonistas H_2)	Cimetidina (Tagamet HB) Famotidina (Pepcid AC) Ranitidina (Zantac 75, Zantac 150)	Alivio y prevención de la acidez asociada con la indigestión ácida.	Evitar el uso: en niños <12 años de edad; si el paciente tiene problemas o dolor para tragar alimentos, vómitos con sangre o heces con sangre o negras; con otros reductores de ácido; si los síntomas incluyen acidez estomacal con aturdimiento, sudoración, mareos o dolor en el pecho; para duraciones de tratamiento >14 días. Los efectos adversos incluyen: náuseas, agitación, cefalea, mareos, agitación y ginecomastia (cimetidina, rara).	• Para prevenir los síntomas, tómese 30-60 minutos antes de consumir alimentos o bebidas que causan acidez estomacal. • La cimetidina puede aumentar las concentraciones séricas de la teofilina, la warfarina y la fenitoína.
Reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones [PPI, *proton-pump inhibitors*])	Esomeprazol (Nexium 24 horas) Lansoprazol (Prevacid 24 horas) Omeprazol (Prilosec OTC)	El tratamiento de la acidez estomacal frecuente (ocurre 2 o más días a la semana)	Evitar el uso: en niños <18 años de edad; si el paciente tiene problemas o dolor para tragar alimentos, vómitos con sangre o heces con sangre o negras; si los síntomas incluyen acidez estomacal con aturdimiento, sudoración, mareos o dolor en el pecho; para duraciones de tratamiento >14 días. Los efectos adversos incluyen: cefalea, dolor abdominal, náuseas, diarrea y flatulencia.	• No está destinado a un alivio inmediato (los productos tardan de 1 a 4 días para obtener un efecto completo). • Tómelo con agua antes de comer por la mañana. • Los pacientes pueden repetir un ciclo de terapia de 2 semanas cada 4 meses. • La terapia con PPI puede aumentar el riesgo de diarrea asociada al *Clostridium difficile* y al riesgo de fractura. • Esomeprazol, lansoprazol y omeprazol pueden interactuar con warfarina, clopidogrel, cilostazol, medicamentos antimicóticos, diazepam, digoxina, tacrolimus y antirretrovirales contra el VIH.
Preparaciones para la alergia	Clorfeniramina (Chlor-Trimeton) Clemastina (Alergia Tavist) Cetirizina (Zyrtec) Difenhidramina (Benadryl Allergy) Fexofenadina (Allegra 12 horas, Allegra 24 horas) Levocetirizina (Xyzal) Loratadina (Alavert, Claritin)	Alivio temporal de los siguientes síntomas debido a la fiebre del heno o a las alergias de las vías respiratorias superiores: estornudos, secreción nasal, prurito, ojos llorosos, prurito en la nariz o en la garganta.	Evitar su uso: en niños <2 años de edad; en combinación con otros sedantes y alcohol debido a que los efectos sedantes pueden potenciarse. Tenga cuidado al conducir o manejar maquinaria. Los efectos adversos incluyen: somnolencia, mareos, fatiga, náuseas y retención urinaria. Los antihistamínicos están contenidos en muchas preparaciones OTC, en combinación con analgésicos, descongestionantes y expectorantes. Véase la sección de advertencias para cada formulación.	• La difenhidramina es el antihistamínico más sedante. • Consúltese el etiquetado del producto antes de usarlo en niños de 2 a 11 años. • Los antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, clemastina, difenhidramina) pueden causar excitabilidad en los niños. • Los antihistamínicos de segunda generación (cetirizina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina) tienen efectos anticolinérgicos mínimos y se asocian con menores posibilidades de sedación.

Categoría OTC	Nombre genérico (ejemplo de marca)	Uso etiquetado	Advertencias	Consideraciones
Analgésicos y antipiréticos	Acetaminofén (Tylenol) *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos* (*NSAID*) Aspirina (Ecotrin) Ibuprofeno (Advil, Motrin IB) Naproxeno (Aleve)	Reducción temporal de la fiebre y alivio temporal de molestias, dolores y cefaleas menores.	*Acetaminofén* Evitar el uso: en combinación con otros medicamentos que contienen acetaminofén; en pacientes que consumen 3 o más bebidas alcohólicas a diario debido a un mayor riesgo de daño hepático severo. Los efectos adversos incluyen: somnolencia, hepatotoxicidad (relacionada con la dosis), nefrotoxicidad (con sobredosis crónica) y reacciones de hipersensibilidad (poco frecuentes). *Aspirina y otros NSAID.* Evitar su uso en pacientes con: trastornos hemorrágicos gastrointestinales subyacentes; insuficiencia cardiaca; insuficiencia renal; insuficiencia hepática; en niños o adolescentes con varicela o síntomas parecidos a la gripe debido a un mayor riesgo de síndrome de Reye (sólo la aspirina). Los efectos adversos incluyen: dispepsia, náuseas, ulceración gástrica, ulceración duodenal, insuficiencia renal, reacciones de hipersensibilidad (poco frecuentes) y *tinnitus* (relacionado con la dosis con aspirina).	*Acetaminofén* • La dosis máxima recomendada para adultos para el uso de OTC es de 3 000 mg/24 h (4 000 mg/24 h bajo supervisión médica). • Muchos productos pueden incluir acetaminofén, que puede conducir a una sobredosis no intencional. *Aspirina y otros NSAID* • El uso puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal grave en personas: de 60 años o más; con enfermedad de úlcera péptica o anomalías de la coagulación; tomando anticoagulantes, corticosteroides u otros NSAID; quienes consumen ≥3 bebidas alcohólicas diariamente; que toman los productos por un tiempo más largo que el indicado. • La dosis diaria máxima recomendada en adultos para el uso OTC: aspirina (3 900 mg); ibuprofeno (1 200 mg); naproxeno (660 mg). • Puede reducir la efectividad de los medicamentos usados para tratar la presión arterial alta. • El uso prolongado a largo plazo del ibuprofeno puede aumentar el riesgo de infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular. • El uso frecuente o regular del ibuprofeno puede interferir con el efecto cardioprotector de la aspirina.
Antiácidos	Hidróxido de aluminio (sólo genérico) Carbonato de calcio (Tums) Hidróxido de magnesio (leche de magnesia) Bicarbonato de sodio/ácido cítrico (Alka-Seltzer Heartburn) Hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona (Maalox, Mylanta)	Alivio temporal del malestar estomacal con ardor, indigestión ácida y acidez en el estómago. Los productos que contienen simeticona se usan para aliviar los síntomas de distensión, presión o gases.	Evitar su uso en pacientes con: insuficiencia renal grave (productos que contienen aluminio y sodio); insuficiencia cardiaca o presión arterial alta (productos que contienen sodio). Los efectos adversos incluyen: diarrea (preparaciones de magnesio) y estreñimiento (preparaciones de aluminio).	• Las combinaciones de hidróxido de magnesio y aluminio tienen menos probabilidades de causar estreñimiento o diarrea y ofrecen una alta capacidad de neutralización. • Con el uso prolongado, los antiácidos pueden causar un “rebote ácido” (un estado hipersecretor ácido paradójico asociado con el aumento de los niveles de gastrina). • Los antiácidos pueden reducir significativamente la absorción de muchos medicamentos recetados.

(*continúa*)

CUADRO 63-2 **Ingredientes de eficacia conocida para agentes de venta sin receta (OTC) seleccionados (*continuación*)**

Categoría OTC	Nombre genérico (ejemplo de marca)	Uso etiquetado	Advertencias	Consideraciones
Agentes antidiarreicos	Subsalicilato de bismuto (Kaopectate, Pepto-Bismol) Loperamida (Imodium A-D)	Para controlar los síntomas de la diarrea (incluidos la diarrea del viajero). Los productos que contienen bismuto también se usan para aliviar los síntomas del malestar estomacal (indigestión, ardor de estómago, náuseas, gases, eructos).	*Productos que contienen bismuto.* Evitar el uso en pacientes: que toman productos con salicilato; con alergias a la aspirina; con trastornos hemorrágicos; con enfermedad de úlcera péptica; con heces con sangre o negras; en niños o adolescentes con varicela o síntomas parecidos a la gripe debido a un mayor riesgo de síndrome de Reye. Los efectos adversos incluyen: decoloración fecal (negra, alquitranada), decoloración de la lengua (oscurecimiento) y *tinnitus* (en relación con la dosis y más probablemente cuando se administra concomitantemente con aspirina). *Loperamida* Evitar el uso en: niños <12 años de edad; pacientes con heces con sangre o negras. Los efectos adversos incluyen: dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, somnolencia, mareos y sequedad de la boca.	• Los agentes antidiarreicos no deben usarse si la diarrea ocurre con fiebre >100°F o si hay sangre o moco presente en las heces. • Los productos que contienen bismuto se pueden usar como parte de la terapia de combinación para la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori*. • Loperamida, un opioide sintético, no se considera una sustancia controlada, pero a veces se consume en dosis altas por sus efectos eufóricos similares a los opioides.
Preparaciones antifúngicas (tópicas)	Butenafina (Lotrimin Ultra) Clotrimazol (Lotrimin antifúngico) Miconazol (Desenex, Lotrimin AF) Terbinafina (Lamisil AT) Tolnaftato (Tinactin)	Alivia el prurito, ardor, descamación, rozaduras y molestias asociadas con la tiña *pedis* (pie de atleta), tiña *cruris* (tiña inguinal) y tiña *corporis* (tiña).	Sólo para uso externo. Evite el contacto con los ojos, la nariz, la boca u otras membranas mucosas. Evitar el uso: en niños <2 años de edad (clotrimazol, miconazol, tolnaftato) o niños <12 años de edad (butenafina, terbinafina). Los efectos adversos incluyen: eritema, irritación, prurito y ardor.	• Para el tratamiento del pie de atleta, aplique el producto en espacios entre los dedos de los pies y cambie los zapatos y calcetines diariamente.
Preparaciones antifúngicas (vaginal)	Clotrimazol (Gyne-Lotrimin) Miconazol (Monistat-1, Monistat-3, Monistat-7, Vagistat-3) Tioconazol (Monistat-1 1 día, Vagistat-1)	Tratamiento de infecciones vaginales por levaduras (candidiasis) y para el alivio del prurito y la irritación vulvar externa asociadas con infecciones vaginales por hongos.	Sólo para uso vaginal. Evitar el uso: en niñas <12 años de edad; si la paciente tiene dolor en la parte inferior del abdomen, la espalda o el hombro, o fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos o flujo vaginal maloliente; en combinación con tampones, duchas vaginales, espermicidas u otros productos vaginales. Los efectos adversos incluyen: prurito vaginal, ardor, dolor vaginal e distensión.	• Los antifúngicos vaginales tópicos sólo deben usarse para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres sanas, no embarazadas, previamente diagnosticadas por un médico. • La terapia debe suspenderse si los síntomas no mejoran en 3 días, o si los síntomas persisten después de 7 días de tratamiento. • Los productos vaginales (se prefiere la terapia de 7 días) se pueden usar para el tratamiento en mujeres embarazadas. • Los productos con marcas similares pueden contener diferentes productos antifúngicos; lea las etiquetas e instrucciones de uso con cuidado. • Los condones y diafragmas pueden estar dañados por los productos y no previenen el embarazo o las enfermedades de transmisión sexual.

Categoría OTC	Nombre genérico (ejemplo de marca)	Uso etiquetado	Advertencias	Consideraciones
Antitusivos	Dextrometorfano (Delsym, Robitussin Cough, Vick 44)	Alivio temporal de la tos debido a la irritación leve bronquial y de la garganta por resfriado común o por irritantes inhalados.	Evitar el uso: en pacientes que toman un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAOI, *monoamine oxidase inhibitor*) o durante 2 semanas después de la interrupción de un MAOI. Usar con precaución en pacientes con tos crónica que aparece con el tabaquismo, el asma y el enfisema y en pacientes con tos con producción de moco. Los efectos adversos incluyen confusión, excitación, irritabilidad, nerviosismo y el síndrome serotoninérgico (poco común).	• Dextrometorfano es un congénere no opioide de levorfanol sin propiedades analgésicas o adictivas. Los proveedores de atención médica deben estar atentos a los problemas de abuso o mal uso. • A menudo se usa con los antihistamínicos, los descongestionantes y los expectorantes en productos combinados. • Notifique al proveedor si los síntomas no mejoran en 7 días o si van acompañados de fiebre, sarpullido o cefalea persistente.
Descongestionantes, tópico (intranasal)	Oximetazolina (Afrin, Mucinex Full Force, Vick Sinex) Fenilefrina (Neo-Sinefrina)	Alivio temporal de la congestión nasal debido al resfriado común, fiebre del heno, alergias de las vías respiratorias superiores, o congestión de los senos y la presión.	Evitar el uso por >3 días. Usar con precaución en pacientes con: enfermedad cardiaca; presión arterial alta; enfermedad tiroidea; diabetes; dificultad para orinar debido al agrandamiento de la próstata. Los efectos adversos incluyen: estornudos, ardor, escozor, sequedad y rinorrea.	• Por lo general, se prefieren los agentes de acción prolongada (productos que contienen oximetazolina). • Los descongestionantes tópicos no deben exceder los 3 días para prevenir la congestión nasal de rebote (p. ej., empeoramiento o recurrencia de los síntomas de congestión).
Descongestionantes, sistémicos	Fenilefrina (PE Sudafed) Pseudoefedrina (Sudafed)	Alivio temporal de la congestión de los senos, y la presión. Alivia temporalmente la congestión nasal debido al resfriado común, fiebre del heno u otras alergias de las vías respiratorias superiores.	Evitar su uso: en pacientes que toman un MAOI o durante 2 semanas después de dejar el MAOI. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca; presión arterial alta; diabetes; enfermedad tiroidea; dificultad para orinar debido a una glándula prostática agrandada. Los efectos adversos incluyen: arritmias, taquicardia, presión arterial alta, ansiedad, cefalea, mareos, temblor e insomnio.	• Se puede encontrar en combinación con los antihistamínicos, los antitusivos, los expectorantes y los productos analgésicos. • Los productos de pseudoefedrina de liberación prolongada no deben usarse en niños <12 años de edad. • Regulaciones federales establecidas para desalentar la fabricación ilícita de la metanfetamina especifican que todos los medicamentos que contienen pseudoefedrina deben almacenarse en gabinetes cerrados o detrás del mostrador de la farmacia, y sólo pueden venderse en cantidades limitadas a los consumidores, después de que proporcionen una identificación con foto y se inscriban en un registro.
Anticonceptivo de emergencia	Levonorgestrel (Plan B One-Step)	Para prevenir el embarazo después de relaciones sexuales sin protección o posible fracaso del anticonceptivo.	Evitar el uso en caso de embarazo conocido o sospechado. Los efectos adversos incluyen: sangrado menstrual más intenso, náuseas, dolor abdominal bajo, fatiga, cefalea, mareos y sensibilidad en los senos.	• Disponible sólo con receta médica para mujeres <17 años de edad. • Debe tomarse tan pronto como sea posible dentro de las 72 horas posteriores a la relación sexual sin protección. • Si el vómito ocurre dentro de las 2 horas posteriores a la ingesta de la tableta, es posible que sea necesario repetir la dosis.

(*continúa*)

CUADRO 63-2 **Ingredientes de eficacia conocida para agentes de venta sin receta (OTC) seleccionados (*continuación*)**

Categoría OTC	Nombre genérico (ejemplo de marca)	Uso etiquetado	Advertencias	Consideraciones
Anticonceptivo de emergencia *(continua)*				• Use un anticonceptivo de respaldo después de la administración. Las pacientes que toman anticonceptivos orales regularmente también deben usar anticoncepción de respaldo, como el condón, hasta que comience el siguiente ciclo del periodo.
Expectorantes	Guaifenesina (Mucinex)	Se usa para ayudar a aflojar la flema (mucosidad) y las secreciones bronquiales delgadas para hacer que la tos sea más productiva	Evite el uso en niños <2 años de edad. Los efectos adversos incluyen: náuseas, vómitos, dolor de estómago y mareos.	• El único expectorante OTC reconocido como seguro y eficaz por la FDA. • A menudo se usa con los antihistamínicos, los descongestionantes, y los antitusivos en productos combinados. • Administre con una gran cantidad de líquidos para obtener mejores resultados. • Cuando se usa para el autocuidado, no use tabletas de liberación prolongada en niños <12 años de edad.
Laxantes	*Formadores de volumen* Preparaciones de policarbofil, *psyllium* y metilcelulosa (Citrucel, Fibercon, Metamucil) *Hiperosmóticos* Glicerina (supositorios de Glicerina Fleet) Polietilenglicol 3350 (Miralax) *Suavizantes de heces* Docusato de sodio (Colace, Dulcolax) Docusato de calcio (Surfak) *Laxantes estimulantes* Bisacodilo (Dulcolax, Ex-Lax) Senna (Senokot) *Laxantes salinos* Fosfato de sodio (Enema Fleet)	Alivio temporal del estreñimiento ocasional e irregularidad.	*Formadores de volumen* Evitar el uso en pacientes con dificultad para tragar. *Polietilenglicol 3350* Evite el uso en pacientes con enfermedad renal. Los efectos adversos incluyen: náuseas, distensión abdominal, calambres y flatulencia. *Suavizantes de heces* Evitar su uso en pacientes que toman aceite mineral. *Estimulantes* Los efectos adversos incluyen: malestar estomacal, ardor rectal y cólicos leves. *Laxantes salinos* No use más de un enema en un periodo de 24 horas. Usar con precaución en pacientes con una dieta restringida en sodio; en pacientes con enfermedad renal. *Todos los laxantes.* Usar con precaución en pacientes con un cambio repentino en los hábitos intestinales, que persisten durante 2 semanas; en pacientes con dolor abdominal, náuseas o vómitos.	• Los laxantes más seguros para el uso crónico incluyen los formadores de volumen y los suavizantes de heces. • Los formadores de volumen en la formulación en polvo deben tomarse con el fluido adecuado para un efecto óptimo y para evitar la asfixia.

Categoría OTC	Nombre genérico (ejemplo de marca)	Uso etiquetado	Advertencias	Consideraciones
Tratamiento de la vejiga hiperactiva	Sistema transdérmico de oxibutinina (Oxitrol para mujeres)	El tratamiento de la vejiga hiperactiva para las mujeres con síntomas de incontinencia y urgencia y frecuencia urinaria durante al menos 3 meses.	Evitar el uso en: hombres; mujeres <18 años de edad; pacientes con síntomas de una infección del tracto urinario (dolor o ardor al orinar, sangre en la orina, sin explicación, dolor lumbar, orina turbia o con fetidez). Los efectos adversos incluyen: somnolencia, mareos, confusión, sequedad de la boca, estreñimiento y visión borrosa.	• Las mujeres deberían consultar con su médico sobre los síntomas antes de usar este producto. • Las mujeres que sólo experimentan la pérdida de la orina casual al toser, estornudar, o reír pueden tener incontinencia de estrés; este producto no es eficaz para esta condición. • La formulación del parche OTC contiene la misma dosificación que el producto recetado. • Se debe aplicar un parche en el abdomen, las caderas o las nalgas cada 4 días; sitios alternos.
Pediculicidas (tratamiento para piojos)	Permetrina (Nix) Piretrinas combinadas con el butóxido de piperonilo (RID)	Tratamiento para piojos en la cabeza (productos que contienen permetrina); y piojos púbicos y corporales (productos que contienen butóxido de piperonilo).	Sólo para uso externo. Evitar el uso: si es alérgico a la ambrosía; en niños <2 años de edad; cerca de los ojos; dentro de la nariz, boca o vagina; piojos en cejas o pestañas. Los efectos adversos incluyen: prurito y enrojecimiento en los sitios de aplicación.	• El uso adecuado requiere de una inspección cuidadosa y una aplicación completa de los productos (10 minutos) en las áreas afectadas. • Después de la aplicación, los piojos y las liendres (huevos) se deben quitar con un peine de dientes finos. • Mata a los piojos vivos (neurotóxicos), pero no es efectivo para los huevos (liendres). Por tanto, repita el proceso de 7-10 días para matar las liendres recién nacidas. • La ropa, la ropa de cama y otros artículos que la persona infestada usó o utilizó durante los 2 días previos al tratamiento, deben lavarse con el ciclo de agua caliente (130°F) y secarse utilizando el ciclo de alta temperatura.
Ayudas para dormir	Difenhidramina (Nytol, Sominex) Doxilamina (Unisom)	Reduce la dificultad para conciliar el sueño.	Evitar el uso en: niños <12 años de edad; combinación con el alcohol, otros antihistamínicos o sedantes; individuos con glaucoma de ángulo cerrado; hombres con problemas para orinar debido a una glándula prostática agrandada. Tenga cuidado al conducir o manejar maquinaria. Los efectos adversos incluyen: mareos, estreñimiento y sequedad de la boca.	• El insomnio que persiste durante >2 semanas puede ser un signo de una afección médica subyacente grave.
Ayuda para dejar de fumar	Chicle de nicotina polacrilex (Nicorette) Tabletas de nicotina polacrilex (Nicorette) Parche transdérmico de nicotina (Nicoderm CQ)	Reduce los síntomas de abstinencia (incluido el ansia por la nicotina) asociado con el dejar de fumar.	Evitar el uso en: niños <18 años de edad; mujeres que están embarazadas o lactando; individuos con enfermedad de la articulación temporomandibular (sólo el chicle); personas con alergias a la cinta adhesiva (parche solamente). Use el parche con precaución en pacientes con antecedentes de afecciones dermatológicas (eccema, psoriasis, dermatitis ectópica).	• Los productos de reemplazo de la nicotina además del soporte conductual duplican aproximadamente las tasas de abandono a largo plazo, en comparación con placebo. • Los productos de reemplazo de la nicotina se pueden usar en combinación, para mejorar las tasas de abstinencia a largo plazo.

(*continúa*)

CUADRO 63-2 Ingredientes de eficacia conocida para agentes de venta sin receta (OTC) seleccionados (*continuación*)

Categoría OTC	Nombre genérico (ejemplo de marca)	Uso etiquetado	Advertencias	Consideraciones
Ayuda para dejar de fumar *(continua)*			*Chicle* Los efectos adversos incluyen: dolor en la mandíbula, hipo, dispepsia, irritación en la garganta y la boca, náuseas, vómitos, aturdimiento. *Tableta* Los efectos adversos incluyen: irritación de la boca, náuseas, hipo, tos, acidez de estómago, cefalea, dolor de garganta, mareos. *Parche transdérmico* Los efectos adversos incluyen: reacciones cutáneas locales (eritema, prurito, ardor), cefalea y trastornos del sueño (insomnio, sueños anormales/ vívidos).	• El parche puede ayudar a mejorar la adherencia (dosificación una vez al día). • No use tabletas si es alérgico a la soya (frijoles de soya).

Las recomendaciones enumeradas en el cuadro 63-2 se basan en la eficacia de los ingredientes y de los principios establecidos en los siguientes párrafos.

1. Seleccione el producto que sea más simple en la formulación; en general, se prefieren los productos de un solo ingrediente. Los productos combinados pueden contener dosis efectivas de algunos ingredientes y dosis subterapéuticas de otros. Además pueden presentarse diferentes duraciones de acción y siempre existe la posibilidad de que el médico o el paciente desconozcan la presencia de ciertos ingredientes activos en el producto.
2. Seleccione un producto que contenga una dosis terapéuticamente efectiva.
3. Los consumidores y los proveedores deben leer detenidamente la etiqueta "Datos sobre el medicamento" (figura 63-1) para determinar qué ingredientes son apropiados, según los síntomas del paciente, las condiciones de salud subyacentes y todo lo que se sabe sobre los medicamentos que el paciente ya está tomando. Muchos productos con la misma marca contienen diferentes ingredientes que están etiquetados para distintos usos. Por ejemplo, múltiples productos (con diferentes ingredientes activos) llevan el nombre Allegra, que incluye Allegra Allergy (fexofenadina), Allegra-D (fexofenadina) y pseudoefedrina) y Allegra Anti-Itch Cream (alantoína y difenhidramina).
4. Recomiende un producto genérico, si hay uno disponible.
5. Tenga cuidado con los reclamos de superioridad específica sobre productos similares.
6. Para los niños, la dosis, la forma de dosificación y la palatabilidad del producto son las principales consideraciones.

Ciertos ingredientes de los productos OTC deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes seleccionados porque pueden exacerbar problemas médicos existentes o interactuar con otros medicamentos que el paciente está tomando. La presencia de muchos de los ingredientes OTC más potentes puede ocultarse inesperadamente en los productos (cuadro 63-3). Si bien los medicamentos OTC tienen requisitos estandarizados para el formato de las etiquetas y el contenido (figura 63-1), muchos consumidores no leen ni comprenden cuidadosamente esta información. La falta de conocimiento de los ingredientes en los productos OTC y la creencia de muchos pacientes y proveedores de que los productos OTC son ineficaces e inofensivos pueden causar confusión diagnóstica y comprometer el manejo terapéutico. Por ejemplo, innumerables productos OTC, que incluyen analgésicos, antihistamínicos y preparaciones para el resfriado y la tos contienen simpaticomiméticos. Estos agentes deben evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes con hipertensión, angina o hipertiroidismo. La aspirina no debe usarse en niños y adolescentes para infecciones virales (con o sin fiebre) debido a un mayor riesgo del síndrome de Reye. La aspirina y otros NSAID deben evitarse en personas con enfermedad de úlcera péptica activa, ciertos trastornos plaquetarios y pacientes que toman anticoagulantes orales. La cimetidina, un antagonista H_2, es un inhibidor bien conocido del metabolismo de los fármacos hepáticos y puede aumentar los niveles en sangre y la toxicidad de agentes como fenitoína, teofilina y warfarina.

El uso excesivo o incorrecto de productos OTC puede causar problemas médicos importantes. Un buen ejemplo es la rinitis medicamentosa o "rinitis de rebote", una afección que se manifiesta como congestión nasal sin rinorrea, asociada con el uso regular de aerosoles nasales descongestivos tópicos durante más de 3 días. El uso inadecuado y a largo plazo de algunos antiácidos (p. ej., hidróxido de aluminio) puede causar estreñimiento e incluso impactación en los ancianos, así como hipofosfatemia. El uso de laxantes a largo plazo puede provocar cólicos abdominales y alteraciones de líquidos y electrolitos. Una condición conocida como síndrome de abuso de laxantes se observa a menudo en mujeres con anorexia nerviosa. El insomnio, el nerviosismo y la inquietud pueden resultar del uso de simpaticomiméticos o cafeína, ingredientes que se encuentran en muchos productos OTC (cuadro 63-3). El uso a largo plazo de analgésicos que contienen cafeína puede provocar cefaleas de rebote después de suspenderlos. Los productos OTC que contienen aspirina, otros salicilatos, acetaminofén, ibuprofeno o naproxeno pueden incrementar el riesgo de hepatotoxicidad y hemorragia gastrointestinal en individuos que consumen tres o más bebidas alcohólicas al día, y el uso a largo plazo de estos productos se ha asociado con nefritis intersticial. La ingestión aguda de grandes cantidades de acetaminofén por parte de adultos o ni-

DATOS DEL FÁRMACO

Ingrediente activo (en cada tableta) ***Efecto***
Maleato de clorfeniramina 2 mg ..... Antihistamínico

El uso alivia temporalmente estos síntomas debidos a fiebre del heno u otras alergias de las vías respiratorias superiores:
■ Estornudo ■ Moco por la nariz ■ Ojos irritados y llorosos ■ Garganta irritada

Advertencia
Antes de usar pregunte a un médico
■ Glaucoma ■ Un problema respiratorio como enfisema o bronquitis crónica
■ Problema para orinar debido a una glándula prostática agrandada

Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de usar, si está tomando tranquilizantes o sedantes

Al utilizar este producto
■ Puede tener somnolencia ■ Evite bebidas alcohólicas
■ El alcohol, los sedantes y los tranquilizantes pueden aumentar la somnolencia
■ Tenga cuidado al conducir un vehículo de motor o al operar maquinaria
■ Es posible que se produzca excitación, especialmente en niños

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte a un profesional de la salud antes de su uso
Mantenga fuera del alcance de los niños. En caso de sobredosis, obtenga ayuda médica o comuníquese con un Centro de Control de Envenenamiento de inmediato

Direcciones

Adultos y niños de 12 años en adelante	Tómese 2 tabletas cada 4 a 6 horas; no más de 12 tabletas en 24 horas
Niños de 6 años a menores de 12 años	Tome 1 tableta cada 4 a 6 horas, no más de 6 tabletas en 24 horas
Niños menores de 6 años	Consulte con un médico

Otra información, almacene a 20-25°C (68-77°F) ■ Proteja contra la humedad excesiva

Ingredientes inactivos D&C amarillo no. 10, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado

FIGURA 63-1 Etiquetado típico requerido por la FDA para un antihistamínico de venta sin receta. La etiqueta debe contener, en el siguiente orden: ingrediente(s) activo(s), incluyendo cantidad en cada unidad de dosificación; propósito del producto (acción farmacológica); uso(s) para el producto (indicación); advertencias específicas, incluso cuando el producto no debe ser utilizado, e información sobre el embarazo; cuando el paciente debe buscar atención de un proveedor de atención médica; efectos secundarios y sustancias o actividades para evitar; instrucciones de dosificación (cuándo, cómo y con qué frecuencia tomar medicamentos); e ingredientes inactivos. Los requisitos adicionales incluyen, entre otros, los siguientes: el tamaño del tipo debe ser lo suficientemente grande como para poder leerse fácilmente, tipo de letra >6 puntos para obtener información en la sección de información sobre medicamentos; las viñetas deben ser de tipo cuadrado o circular de 5 puntos; e instrucciones en formato de tabla para las instrucciones de dosificación cuando se presentan para tres o más grupos de edad o poblaciones. Imagen de http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143551.htm

ños puede causar hepatotoxicidad grave y, con frecuencia, mortal (véase capítulo 4). Los antihistamínicos pueden causar sedación o somnolencia, especialmente cuando se toman junto con sedantes-hipnóticos, tranquilizantes, alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

Finalmente, el uso de preparaciones OTC para tos y resfriado para población pediátrica ha estado bajo el escrutinio de la FDA, debido a la falta de datos de eficacia en niños menores de 12 años y de informes de toxicidad grave en niños. Después de una revisión exhaustiva, la FDA recomienda que los agentes OTC para la tos y el resfriado (p. ej., los productos que contienen antitusivos, expectorantes, descongestionantes y antihistamínicos) no deben usarse en bebés y niños menores de 2 años de edad debido a eventos adversos graves y potencialmente mortales asociados con sobredosis accidental, incluyendo arritmias, alucinaciones y encefalopatía. Las fuentes de información sobre medicamentos para productos OTC incluyen el *Manual de medicamentos sin receta*, el recurso más completo para medicamentos OTC. Evalúa los ingredientes que figuran en las principales clases de medicamentos OTC y enumera los ingredientes incluidos en muchos productos OTC. *Facts and Comparisons eAnswers* es una referencia en línea que se actualiza mensualmente; proporciona información detallada del producto OTC y de asesoría para el paciente. Cualquier proveedor de atención médica que busque información más específica con respecto a los productos OTC puede encontrar útiles las referencias que se refieren a continuación.

CUADRO 63-3 Ingredientes ocultos en los productos de venta sin receta (OTC)

Fármacos ocultos o clase de fármacos	Clases de OTC que contienen fármacos	Ejemplos de productos seleccionados
Alcohol (porcentaje de etanol)	Jarabes para la tos, preparaciones para el resfriado	Theraflu Nighttime (10%); Vicks NyQuil Cold&Flu Liquid (10%); Vicks NyQuil Cough (10%)
	Enjuagues bucales	Listerine (27%); Cepacol (14%)
Antihistamínicos	Analgésicos	Advil PM; Excedrin PM; Goody's PM Pain Relief Powder; Tylenol PM
	Productos menstruales	Midol Complete; Pamprin
	Auxiliares para dormir	Nytol; Simply Sleep; Sominex; Unisom
Aspirina y otros salicilatos	Antiácidos	Alka-Seltzer Original; Alka-Seltzer Extra Fuerte
	Antidiarreicos	Pepto-Bismol (subsalicilato de bismuto); Kaopectate (subsalicilato de bismuto)
	Productos menstruales	Pamprin Max
	Preparaciones para el resfriado/alergia	Formulación Alka-Seltzer Plus: Cold; Cold and Cough; Night Cold

(*continúa*)

CUADRO 63-3 **Ingredientes ocultos en los productos de venta sin receta (OTC) (*continuación*)**

Fármacos ocultos o clase de fármacos	Clases de OTC que contienen fármacos	Ejemplos de productos seleccionados
Cafeína (mg/tabletas o como se indica)	Analgésicos	Anacin Advanced Headache (65); Excedrin Extra Fuerte (65); Excedrin migraña (65); Goody's PM Pain Relief Powder (65/60 mL)
	Productos menstruales	Midol Complete (60); Pamprin Max (65)
	Estimulantes	NoDoz Maximum Fuerte (200); Vivarin (200)
Anestésicos locales (generalmente la benzocaína)	Antitusivos/tabletas	Tabletas de Cepacol para el dolor de garganta; Chloraseptic Sore Throat
	Preparaciones dermatológicas	Bactina; Dermoplast; Solarcaine
	Productos hemorroidales	Americaine Ointment; Tronolane
	Dolor de muelas, herpes labial y productos para la dentición	Anbesol; Kank-A; Zilactin-B
Sodio (mg/tableta o como se indica)	Analgésicos/antiácidos	Tableta original efervescente Alka-Seltzer (567); Alka-Seltzer tableta efervescente Extra Fuerte (588); Alka-Seltzer Gold (309)
	Preparaciones para el resfriado/tos	Formulaciones Alka-Seltzer Plus: Day and Night Cold (416); Cold & Cough (415); Severe Cold & Flu (416); Night Cold (474); Cold Sparkling Original (476)
	Laxantes	Enema Fleet (4439 mg, del cual, 275-400 mg/enema es absorbido)
Simpaticomiméticos (efedrina, fenilefrina)	Analgésicos	Sine-Off; Tylenol Sinus
	Productos para el asma	Bronkaid; tabletas de Primatene
	Preparaciones para el resfriado/tos/alergia	Advil Cold & Sinus; Alka-Seltzer Plus (muchos); Dimetapp (muchos); PediaCare (muchos); Robitussin (muchos); Sudafed (muchos); Theraflu (muchos); Tylenol Cold (muchos); Tylenol Allergy (muchos)
	Productos hemorroidales	Preparación H (crema, pomada, supositorio)

REFERENCIAS

Consumer Healthcare Products Association website: http://www.chpa.org/.

Handbook of Nonprescription Drugs, 18th ed. American Pharmacists Association, 2015.

Facts and Comparisons eAnswers (online). Wolters Kluwer Health, 2017.

US Food and Drug Administration: Drug applications for over-the-counter drugs. http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143551.htm.

US National Library of Medicine: DailyMed. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

La combinación de medicamentos OTC "resfriado y gripe" típicamente contienen analgésicos (p. ej., acetaminofén, aspirina), antihistamínicos (p. ej., clorfeniramina, difenhidramina), antitusivos (p. ej., dextrometorfano), expectorantes (p. ej., guaifenesina) y descongestionantes nasales (p. ej., fenilefrina, pseudoefedrina). Los medicamentos de KH de prescripción crónica incluyen un producto analgésico narcótico que proporciona 2 600 mg de acetaminofén y 40 mg de hidrocodona. En los últimos días, KH ha agregado dos productos OTC diferentes que contienen acetaminofén, incluyendo el Alka-Seltzer Plus Severe Cold + Flu (650 mg de acetaminofén/2 tabletas) cada 4 horas y Tylenol PM (1 000 mg de acetaminofén/2 tabletas) antes de acostarse. El clínico debería obtener un historial detallado de la medicación para determinar la dosis total real de acetaminofén consumido, pero es probable que KH haya ingerido más de 6 g de acetaminofén diariamente en las últimas 72 horas. Esta dosificación acumulada, junto con el consumo crónico de etanol de KH (de tres a cuatro vasos de vino diarios), potencia significativamente el riesgo de hepatotoxicidad por acetaminofén. En Estados Unidos, una sobredosis no intencional por acetaminofén es la principal causa de la insuficiencia hepática aguda. La sección de advertencias sobre todos los productos OTC que contienen acetaminofén indica claramente que puede ocurrir daño hepático severo cuando los consumidores: 1) toman dosis >4 000 mg en 24 horas; 2) usan acetaminofén en combinación con otros medicamentos; o 3) toman acetaminofén y beben tres o más bebidas alcohólicas diariamente. Desafortunadamente, muchos consumidores no leen cuidadosamente las etiquetas de los medicamentos OTC, y muchos no aprecian la cantidad de acetaminofén "oculto" en los productos de venta con receta y OTC.

CAPÍTULO

64

Suplementos dietéticos y medicamentos herbales*

Cathi E. Dennehy, PharmD
y Candy Tsourounis, PharmD

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 53 años con antecedentes de osteoartritis de la rodilla, colesterol alto, diabetes tipo 2 e hipertensión, se presenta con una nueva aparición de fogajes y una duda sobre un suplemento dietético. Es obesa (índice de masa corporal [BMI, *body mass index*] 33), no hace ejercicio y pasa una buena parte de su día de trabajo sentada. Sigue una dieta baja en azúcar y por lo regular cena alimentos congelados empaquetados, porque no tiene tiempo para cocinar. Sus recientes valores de laboratorio incluyen un colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) que está por encima de la meta en 160 mg/dL (objetivo <100 mg/dL) y una hemoglobina A_{1c} que está bien controlada al 6%. Su presión arterial es alta, a 160/100 mm Hg. Sus medicamentos recetados incluyen simvastatina, metformina y benazepril. También toma ibuprofeno de venta libre para el dolor ocasional de rodilla y un suplemento multivitamínico una vez al día. Ha escuchado buenas cosas acerca de los productos naturales y pregunta si tomar un suplemento de ajo diariamente podría ayudar a controlar su presión arterial y colesterol. También está muy interesada en la hierba de San Juan después de que un amigo le dijera que ayudó a aliviar sus fogajes, y también podría ayudar a mejorar el estado de ánimo. ¿Cómo le aconsejarías? ¿Hay algún suplemento que pueda aumentar el riesgo de sangrado si se toma con ibuprofeno?

El uso médico de las plantas en su forma natural y sin procesar, sin duda, comenzó cuando los primeros animales inteligentes notaron que ciertas plantas alimentarias alteraban funciones corporales particulares. Si bien existe una gran cantidad de información histórica sobre el uso de suplementos basado en plantas, también hay mucha información poco confiable como resultado de formulaciones de productos naturales desconocidos o de baja calidad, estudios clínicos mal diseñados que no toman en cuenta los errores de aleatorios, factores de confusión y, lo más importante, un efecto placebo que puede contribuir con un 30-50% de la respuesta observada. Dado que la literatura sobre los suplementos dietéticos está evolucionando, se deben usar recursos acreditados basados en la evidencia para evaluar los reclamos y guiar las decisiones de tratamiento. Un compendio imparcial y regularmente actualizado de información básica y clínica sobre botánicos es *Medicines Naturales* por el Centro de Investigación Terapéutica (véase Referencias), que incluye revisión de contenido por un comité internacional, multidisciplinario y colaborativo de revisión de expertos. Las recomendaciones en esta base de datos están limitadas por la calidad de la investigación existente y la calidad del suplemento dietético utilizado en el momento del informe. Como resultado, todas las declaraciones con respecto a los beneficios positivos deben considerarse como preliminares, y las conclusiones con respecto a la seguridad deben considerarse tentativas en este momento.

Para fines legales, los "suplementos dietéticos" se distinguen de los "medicamentos recetados" derivados de plantas (morfina, digitalis, atropina, etc.) en virtud de estar disponibles sin receta y, a diferencia de los "medicamentos de venta libre", son legalmente considerados suplementos dietéticos en lugar de fármacos. Esta distinción elimina la necesidad de pruebas de eficacia y seguridad antes de la comercialización y también coloca la carga de la prueba en la FDA para probar que un suplemento es dañino antes de ser retirado del mercado o su uso puede ser restringido. Además, los suplementos dietéticos comercializados no se prueban en cuanto a relaciones de dosis-respuesta o toxicidad, y hay una falta de pruebas adecuadas para mutagenicidad, carcinogenicidad y teratogenicidad. Aunque los fabricantes tienen prohibido

* La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, *The US Food and Drug Administration*) reconoce "medicamentos herbales" y "medicamentos botánicos" como " suplementos dietéticos". Para los propósitos de este capítulo, son idénticos.

comercializar productos inseguros o ineficaces, la FDA ha enfrentado desafíos significativos de la industria de los suplementos debido al fuerte esfuerzo de presión de los fabricantes de suplementos y la variabilidad en la interpretación de la Ley de Educación y Salud Suplementaria Dietética (**DSHEA,** ***Dietary Supplement Health and Education Act***). La DSHEA define suplementos dietéticos como vitaminas, minerales, hierbas u otros productos botánicos o aminoácidos utilizados para complementar la dieta mediante el aumento de la ingesta dietética, o concentrados, metabolitos, constituyentes, extractos o cualquier combinación de estos ingredientes. Para los propósitos de este capítulo, las sustancias basadas en plantas y ciertos productos químicos sintéticos purificados se denominarán suplementos dietéticos. Entre los productos químicos purificados, la glucosamina, la coenzima Q10 y la melatonina tienen un interés farmacológico significativo. La efedrina, el principio activo en Ma-huang, se analiza en el capítulo 9.

Este capítulo proporciona una perspectiva histórica y describe la evidencia brindada por ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, metaanálisis y revisiones sistemáticas que involucran a varios de los agentes más comunes usados en esta clase. Los cuidadores de salud deben cumplir con los principios de "no hacer daño", pero también, debido a que los pacientes están fuertemente influenciados por la opinión popular y los informes de los medios, deben estar abiertos a terapias que respaldan la "salud integral" de manera segura y responsable. Las terapias no probadas que se comercializan como "alternativas" a la medicina convencional deben considerarse con precaución, pero las terapias respaldadas por medicamentos basados en evidencia y que han sido evaluadas en cuanto a beneficios y riesgos cuando se usan en combinación con medicina convencional pueden verse muy favorables, en especial si un paciente expresa un interés y un deseo de utilizar enfoques de doble tratamiento.

FACTORES HISTÓRICOS Y REGLAMENTARIOS

Según la DSHEA, los suplementos dietéticos no se consideran medicamentos de venta libre en Estados Unidos, sino más bien complementos alimenticios utilizados para el mantenimiento de la salud. Legalmente, los suplementos dietéticos están destinados a complementar la dieta, pero los consumidores pueden usarlos de la misma manera que los medicamentos e incluso usarlos en lugar de medicamentos o en combinación con medicamentos.

En 1994, el Congreso de Estados Unidos, influenciado por el creciente "consumismo", así como por los fuertes esfuerzos de los fabricantes que ejercen presión, aprobó la DSHEA. La DSHEA requirió el establecimiento de estándares de buenas prácticas de fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practice*) para la industria de los suplementos; sin embargo, no fue hasta 2007 que la FDA emitió una regla final sobre los estándares de GMP propuestos. Esta demora de 13 años permitió a los fabricantes de suplementos autorregular el proceso de fabricación, y resultó en muchos casos de adulteración, rotulación errónea y contaminación. Por ejemplo, un estudio que utiliza códigos de barras de DNA para confirmar el contenido botánico, evaluó 44 productos que contienen 30 especies de plantas y encontró sustituciones de productos en 32% de las muestras (véase la referencia de Newmaster). Por tanto, gran parte de las críticas con respecto a la industria de suplementos dietéticos implican problemas con la identificación errónea de botánicos, la falta de pureza del producto y variaciones en la potencia y la purificación, que continúan siendo problemáticas incluso con los estándares de GMP en su lugar. Cuando se cumplan los nuevos estándares GMP, los fabricantes de suplementos dietéticos deben cumplir con esta legislación. Sin embargo, la FDA tiene recursos limitados para investigar y supervisar el cumplimiento de las normas de fabricación, en especial dado que muchos proveedores de ingredientes tienen su sede en el extranjero. Además, la cadena de suministro de ingredientes del suplemento dietético es compleja y los reguladores federales no pueden inspeccionar todas las instalaciones de fabricación de manera oportuna y eficiente. Finalmente, el incentivo financiero para maximizar las ventas ($32 mil millones en ventas de suplementos en Estados Unidos en 2012) es muy grande, independientemente de la falta de evidencia de la seguridad o eficacia del producto.

Debido a los problemas derivados de la autorregulación, en 2006 se aprobó la Ley de Protección al Consumidor de Suplementos Dietéticos y sin prescripción. Esta ley exige que los fabricantes, empacadores o distribuidores de suplementos envíen informes de eventos adversos graves a la FDA. Los eventos adversos graves se definen como muerte, un evento potencialmente mortal, hospitalización, discapacidad o discapacidad persistente o significativa, anomalía congénita o defecto congénito, o un evento adverso que requiere intervención médica o quirúrgica para prevenir dichos resultados según un juicio médico razonable. Estos informes están destinados a identificar tendencias en los efectos adversos y ayudarían a alertar al público sobre cuestiones de seguridad.

ASPECTOS CLÍNICOS DEL USO DE BOTÁNICOS

Muchos consumidores estadounidenses han adoptado el uso de suplementos dietéticos como un enfoque "natural" para su atención médica. Desafortunadamente, los conceptos erróneos con respecto a la seguridad y eficacia de los agentes son comunes, y el hecho de que una sustancia pueda llamarse "natural" no garantiza, por supuesto, su seguridad. De hecho, los botánicos pueden ser intrínsecamente inertes o tóxicos. Si un fabricante no sigue las GMP, esto también puede resultar en la sustitución intencional o no intencional de especies de plantas (p. ej., identificación errónea), adulteración con productos farmacéuticos o contaminación.

Los efectos adversos se han documentado para una variedad de suplementos dietéticos, sin embargo, es probable que no se notifiquen debido a que los consumidores no los informan de manera rutinaria y no saben cómo hacerlo si sospechan que el evento fue causado por el consumo de un suplemento. Además, el análisis químico rara vez se realiza en los productos involucrados, incluidos los que en la literatura se describen como vinculados a un evento adverso. Esto lleva a la confusión sobre si el ingrediente principal o un adulterante fueron los que lo causaron. En algunos casos, los componentes químicos de la hierba pueden conducir claramente a toxicidad. Algunas de las hierbas que deben usarse con precaución o no se enumeran en el cuadro 64-1.

Un factor de riesgo importante en el uso de suplementos dietéticos es la falta de pruebas adecuadas para las interacciones medicamentosas. Dado que los productos botánicos pueden contener cientos de ingredientes activos e inactivos, es muy difícil y costoso estudiar las posibles interacciones entre medicamentos cuando se combinan con otros medicamentos. Esto puede presentar riesgos significativos para los pacientes.

CUADRO 64-1 Diversos suplementos y algunos riesgos asociados

Nombre comercial, nombre científico, partes de la planta	Uso previsto	Agentes tóxicos, efectos	Comentarios
Acónito Especie *Aconitum*	Analgésicos	Alcaloides, efectos cardiacos y del sistema nervioso central	Evitar
Ácido aristolóquico, Especies *Aristolochia*	Medicina tradicional china; varios usos	Carcinógeno, nefrotoxicidad	Evitar
Cohosh negro *Cimicifuga racemosa*	Síntomas de la menopausia	Hepatotoxicidad	Evitar[1]
Borage *Borago officinalis* Tallo, hojas	Antiinflamatorio; diurético	Alcaloides de pirrolizidina, hepatotoxicidad	Evitar
Chaparral *Larrea tridentata* Ramitas, hojas	Antiinfecciosas; antioxidante; anticancerígeno	Hepatotoxicidad	Evitar
Coltsfoot *Tussilago farfara* Hojas, flor	Infecciones del tracto respiratorio superior	Alcaloides de pirrolizidina, hepatotoxicidad	Evitar la ingestión de cualquier parte de la planta; las hojas pueden usarse tópicamente para efectos antiinflamatorios por hasta 4-6 semanas.
Consuelda Especies *Symphytum* Hojas y raíces	Ayuda digestiva interno; tópico para la cicatrización de heridas	Alcaloides de pirrolizidina, hepatotoxicidad	Evitar la ingestión; el uso tópico debe limitarse a 4-6 semanas.
Ephedra, Ma-huang Especies *Ephedra*	Ayuda dietética; estimulante; broncodilatador	Toxicidad del sistema nervioso central, toxicidad cardíaca	Evitar en pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia, hipertensión, convulsiones, trastorno de ansiedad general
Germander *Teucrium chamaedrys* Hojas, tallo	Ayuda dietética	Hepatotoxicidad	Evitar
Extractos derivados de glándula (timo, suprarrenal, tiroides)	Reemplazo de hormona	Riesgo de transmisión bacteriana, viral o priónica; contenido de hormonas variables	Evitar
Derivados de la placenta humana	Antirreumáticos; antiinflamatorio	Riesgo de transmisión bacteriana, viral o de priones	Evitar
Jin Bu Huan	Analgésico; sedante	Hepatotoxicidad	Evitar
Kava-kava	Ansiedad	Hepatotoxicidad	Evitar
Pennyroyal Extracto de *Mentha pulegium o Hedeoma pulegioides*	Ayuda digestiva; inducción del flujo menstrual; abortivo	Pulegona y metabolismo de pulegona, insuficiencia hepática, insuficiencia renal	Evitar
Raíz de Poke *Phytolacca americana*	Antirreumática	Gastritis hemorrágica	Evitar
Jalea real de *Apis mellifera* (miel de abeja)	Tónico	Broncoespasmo, anafilaxia	Evitar en pacientes con alergias crónicas o enfermedades respiratorias; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, atopia
Sassafras *Sassafras albidum*, raíz, corteza	Diluyente de sangre	Aceite de safrol, hepatocarcinógeno en animales	Evitar

[1] Se han producido casos de hepatotoxicidad; éstos son raros dado el uso generalizado del cohosh negro.

SUSTANCIAS BOTÁNICAS

ECHINACEA (*ECHINACEA PURPUREA*)

Química

Las tres especies más utilizadas de *Echinacea* son *Echinacea purpurea*, *E. pallida* y *E. angustifolia*. Los componentes químicos incluyen flavonoides, constituyentes lipófilos (p. ej. alcamidas, poliacetilenos), polisacáridos solubles en agua y conjugados de cafeoil solubles en agua (p. ej. echinacósido, ácido cichórico, ácido cafeico). Dentro de cualquier formulación de equinácea comercializada, las cantidades relativas de estos componentes dependen de la especie utilizada, el método de fabricación y las partes de la planta utilizadas. *E. purpurea*, el *purple-coneflower*, ha sido el más ampliamente estudiado en ensayos clínicos. Aunque los componentes activos de la echinácea no son completamente conocidos, el ácido cichórico de *E. purpurea* y echinacoside de *E. pallida* y *E. angustifolia*, así como las alcamidas y polisacáridos, se observan con mayor frecuencia como propiedades inmunomoduladoras. La mayoría de las formulaciones comerciales, sin embargo, no están estandarizadas para ningún constituyente en particular.

Efectos farmacológicos

1. *Modulación inmune:* El efecto de la echinácea en el sistema inmune es controvertido. Los estudios en humanos *in vivo* utilizando formulaciones comercializadas de *E. purpurea* han demostrado un aumento de la fagocitosis, monocitos circulantes totales, neutrófilos y células asesinas naturales, indicativos de modulación inmunológica general. *In vitro*, un extracto estandarizado de etanol de las partes aéreas (superficie) de *E. purpurea*, conocida como Echinaforce, inhibió el aumento de las citocinas proinflamatorias e interleucinas -6 y -8, y también la secreción de mucina causada por la exposición al rinovirus tipo 1A en un modelo de tejido tridimensional del epitelio de la vía aérea humana. Este tipo de modelo está destinado a imitar lo que se vería en vivo. El extracto no tuvo ningún efecto sobre las acciones de citocinas.

2. *Efectos antiinflamatorios:* Ciertos componentes de la equinácea han demostrado propiedades antiinflamatorias *in vitro*. La inhibición de la ciclooxigenasa, la 5-lipoxigenasa y la hialuronidasa pueden estar implicadas. En animales, la aplicación de *E. purpurea* antes de la aplicación de un irritante tópico redujo tanto el edema de la pata como el de la oreja. A pesar de estos hallazgos preclínicos, no se han realizado ensayos clínicos aleatorios y controlados con equinácea para la cicatrización de heridas en humanos.

3. *Efectos antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antioxidantes:* Los estudios *in vitro* han reportado actividad antibacteriana, antifúngica, antiviral y antioxidante con los componentes de la echinacea. Por ejemplo, Echinaforce demostró actividad virucidal (MIC_{100} <1 mcg/mL) contra los virus de la gripe y del herpes simple y actividad bactericida contra *Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila* en células bronquiales humanas. *In vitro*, Echinaforce inactivó tanto el virus de la influenza aviar (H5N1, H7N7) como el virus de la influenza de origen porcino (H1N1) a dosis consistentes con el consumo oral recomendado. El extracto bloqueó los pasos clave (es decir, la actividad de hemaglutinación viral y actividad de neuraminidasa *in vitro*) involucrada en la replicación temprana del virus y la entrada celular. Fue menos efectivo contra el virus intracelular. La investigación *in vitro* más reciente en fibroblastos de piel humana también sugiere actividad bactericida e inhibición de la secreción de citocinas inflamatorias producidas por *Propionibacterium acnes* con Echinaforce.

Ensayos clínicos

La echinacea se usa con mayor frecuencia para mejorar la función inmune en individuos que tienen resfriados y otras infecciones del tracto respiratorio. Dos revisiones han evaluado su eficacia para esta indicación primaria. Una revisión realizada por la Colaboración Cochrane implicó 24 ensayos aleatorios, doble ciego, con 33 comparaciones de monopreparaciones de echinacea —preparaciones de un solo ingrediente— y placebo. Los ensayos se incluyeron si incorporaban echinacea para el tratamiento o la prevención del resfriado, y en general, la revisión no encontró evidencia significativa de beneficio de la echinacea (entre todas las especies). Las preparaciones hechas a partir de las partes aéreas de las plantas de *E. purpurea* y preparados como extractos alcohólicos o jugos prensados se discutieron como posiblemente preferibles a otras formulaciones para el tratamiento de resfriados en adultos, pero todavía tienen un efecto de tratamiento general débil. En los ensayos de prevención, los resultados sugirieron una pequeña reducción del riesgo relativo del 10-20%, pero ningún beneficio estadísticamente significativo en los ensayos individuales.

En *The Lancet* se publicó un metaanálisis separado que incluía 14 ensayos aleatorios controlados con placebo de echinacea para el tratamiento o la prevención del resfrío. En esta revisión, la echinacea disminuyó el riesgo de desarrollar signos y síntomas claros de un resfriado en un 58% y también la duración de los síntomas en 1.25 días. Sin embargo, fue confundida por la inclusión de cuatro ensayos clínicos que incluían preparaciones de múltiples ingredientes, así como tres estudios que utilizaron la inoculación de rinovirus *versus* el desarrollo natural del resfriado.

La echinacea se ha utilizado en investigación para mejorar la recuperación hematológica después de la quimioterapia. También se ha utilizado como complemento en el tratamiento de infecciones vaginales con hongos y del tracto urinario. Se requiere más investigación antes de ser aceptadas en la práctica clínica. *E. purpurea* es ineficaz en el tratamiento del herpes genital recurrente.

Efectos adversos

Los efectos adversos con formulaciones comerciales orales son mínimos y muy a menudo incluyen un sabor desagradable, malestar gastrointestinal o reacciones alérgicas (p. ej. erupción cutánea). En un gran ensayo clínico, los pacientes pediátricos que usaron un producto de equinácea oral tuvieron significativamente más probabilidades de desarrollar una erupción que aquellos que tomaron placebo. En un pequeño estudio noruego de cohortes madre e hijo, 0.5% de las mujeres informaron haber tomado cualquier formulación de echinacea durante la etapa temprana (concepción hasta la semana 17 del embarazo) o la etapa a término y no tuvieron resultados adversos en el embarazo en comparación con las mujeres embarazadas que no usaron echinacea. Los suplementos a base de hierbas, y en especial aquellos hechos de extractos alcohólicos, sólo deben usarse en el embarazo y la lactancia después de consultar con el cuidador de atención médica primaria.

Interacciones con medicamentos y precauciones

Hasta que se defina mejor el papel de la echinacea en la modulación inmune, este agente debe evitarse en pacientes con trastornos de inmunodeficiencia (p. ej., sida, cáncer) o trastornos autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, etc.). Aunque no hay interacciones bien documentadas de hierbas y medicamentos para la echinacea, en teoría, también se debe evitar en personas que toman medicamentos inmunosupresores (p. ej., receptores de trasplantes de órganos). La coadministración de un producto de echinacea que contiene *E. purpurea* y raíz de *E. angustifolia* no tuvo ningún efecto sobre la farmacodinámica de la warfarina, la agregación plaquetaria o la coagulación inicial en sujetos sanos. Los estudios en humanos no han mostrado ningún efecto de diversas preparaciones de *E. purpurea* sobre la farmacocinética de lopinavir, ritonavir, etravirina y darunavir.

Dosis

Se recomienda seguir la dosis que figura en la etiqueta del paquete, ya que puede haber variaciones en función del procedimiento utilizado en la fabricación del producto. Las preparaciones estandarizadas hechas de las partes aéreas de *E. purpurea* (Echinaforce, Echinaguard) como extracto alcohólico o jugo fresco prensado, suelen preferirse en adultos para el tratamiento de resfriado común si se toman dentro de las primeras 24 horas de la aparición de los síntomas. No debe usarse de forma continua durante más de 10-14 días.

AJO (*ALLIUM SATIVUM*)

Química

La actividad farmacológica del ajo involucra una variedad de compuestos organoazufre. Las formulaciones secas y en polvo contienen muchos de los compuestos que se encuentran en el ajo crudo y por lo general se estandarizarán en contenido de alicina o aliina. La alicina es responsable del olor característico del ajo y la aliina es su precursor químico. Las formulaciones secas en polvo a menudo tienen recubrimiento entérico para proteger la enzima alinasa (la enzima que convierte la aliina en alicina) de la degradación del ácido estomacal. El extracto de ajo envejecido (AGE, *Aged garlic extract*) también se ha estudiado en ensayos clínicos, pero en menor grado que el ajo en polvo seco (GP, *powdered garlic*). El AGE no contiene aliina o alicina y no tiene olor. Sus constituyentes primarios son compuestos organoazufre solubles en agua, y los paquetes pueden llevar la estandarización al compuesto *S*-alilcisteína.

Efectos farmacológicos

1. *Efectos cardiovasculares:* *In vitro*, la alicina y los compuestos relacionados inhiben la HMG-CoA reductasa, que participa en la biosíntesis del colesterol (véase cap. 35) y exhibe propiedades antioxidantes. Varios ensayos clínicos han investigado el potencial de lipoproteína de baja densidad del ajo. El metaanálisis más reciente (Ried *et al*., 2013) estudió 39 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo con aproximadamente 2 300 pacientes. Los investigadores estudiaron el efecto de las monopreparaciones de ajo sobre los parámetros de los lípidos y encontraron una reducción moderada y significativa tanto en colesterol sérico total (–17 ± 6 mg/dL) como en LDL colesterol (–9 ± 6 mg/dL) cuando el ajo fue tomado por 2 o más meses por pacientes con colesterol elevado al inicio del estudio (>200 mg/dL). El análisis del subgrupo mostró un mayor efecto sobre la reducción del colesterol al usarse preparaciones de AGE que cuando se usaron preparaciones de GP. Si bien el beneficio del ajo para reducir el colesterol total y el colesterol LDL es clínicamente relevante, la terapia con medicamentos con receta óptima es mucho más eficaz (consulte el capítulo 35).

Los ensayos clínicos informan efectos antiplaquetarios (posiblemente a través de la inhibición de la síntesis de tromboxano o la estimulación de la síntesis de óxido nítrico) después del consumo de ajo. La mayoría de los estudios en humanos también sugieren una mejora de la actividad fibrinolítica. Estos efectos en combinación con efectos antioxidantes (p. ej., mayor resistencia a la oxidación de LDL) y reducciones en el colesterol total podrían ser beneficiosos en pacientes con aterosclerosis. Un ensayo aleatorio y controlado en personas con enfermedad arterial coronaria avanzada que consumió GP por 4 años, mostró reducciones significativas en marcadores secundarios (acumulación de placa en las arterias carótida y femoral) en comparación con pacientes con placebo, pero no fueron evaluados los puntos finales primarios (muerte, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio). Las preparaciones de AGE han mostrado de manera similar efectos favorables en tres ensayos pequeños (<100 pacientes) aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en la reducción de la progresión de la calcificación de la arteria coronaria (CAC, *coronary artery calcification*) durante 1 año. Todos los ensayos incluyeron pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD, *coronary artery disease*) conocida o que se consideraron de riesgo medio o alto para CAD al inicio del estudio.

Los componentes del ajo pueden afectar la elasticidad y la presión arterial de los vasos sanguíneos. Se han propuesto varios mecanismos. En un metaanálisis se incluyeron veinte estudios controlados con placebo que utilizaron preparaciones de un solo ingrediente de GP (13 estudios), AGE (5 estudios) u otras preparaciones (2 estudios). Se observaron reducciones significativas en la presión arterial sistólica (SBP, *systolic blood pressure*) y la presión arterial diastólica (DBP, *diastolic blood pressure*) cuando se consideraron todos los ensayos. Los beneficios fueron más pronunciados en sujetos con hipertensión al inicio del estudio (reducción media de la SBP de 8.6 ± 2.2 mm Hg y reducción de la DBP de 6.1 ± 1.3 mm Hg), y no se observó un efecto significativo en sujetos con presión arterial normal o prehipertensivo (<140/90 mm Hg) al inicio del estudio. Una revisión Cochrane sobre el efecto de la monoterapia con ajo para la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos también identificó una reducción significativa en la presión sistólica y diastólica en comparación con el placebo. Una revisión Cochrane por separado del efecto del ajo en la enfermedad oclusiva periférica encontró apoyo insuficiente para esta indicación.

2. *Efectos endocrinos:* El efecto del ajo en la homeostasis de la glucosa no parece ser significativo en personas con diabetes. Ciertos constituyentes organosulfurados en el ajo, sin embargo, han demostrado efectos hipoglucémicos en modelos de animales no diabéticos.

3. *Efectos antimicrobianos:* El efecto antimicrobiano del ajo no se ha estudiado exhaustivamente en ensayos clínicos. Se ha informado que la alicina tiene actividad *in vitro* contra algunas bacterias grampositivas y gramnegativas, así como contra hongos (*Candida albicans*), protozoos (*Entamoeba histolytica*) y ciertos virus. El mecanismo primario implica la inhibición de las enzi-

mas que contienen tiol necesario por estos microbios. Una revisión Cochrane que estudia el efecto del ajo en la prevención y el tratamiento del resfriado encontró una reducción significativa en el número total usando un suplemento de ajo (con 180 mg de contenido de alicina) una vez al día durante 12 semanas. Sin embargo, se pueden sacar conclusiones limitadas con respecto a los efectos observados, ya que sólo un ensayo cumplió con los criterios de inclusión. Dada la disponibilidad de antimicrobianos recetados seguros y efectivos, la utilidad del ajo en esta área parece limitada.

4. *Efectos antineoplásicos:* En los estudios con roedores, el ajo inhibe los procarcinógenos para el cáncer de colon, esófago, pulmón, mama y estómago, posiblemente mediante la desintoxicación de carcinógenos y la reducción de la activación del carcinógeno. Varios estudios epidemiológicos de casos y controles demuestran una incidencia reducida de cáncer de estómago, esófago y colorrectal en personas con un alto consumo de ajo en la dieta. Los estudios actuales contra el cáncer se centran en compuestos organosulfurados del ajo específicos en modelos animales *in vivo* de cáncer y efectos *in vitro* en líneas celulares de cáncer humano.

Efectos adversos

Después de la ingestión oral, los efectos adversos de los productos de ajo pueden incluir náuseas (6%), hipotensión (1.3%), alergia (1.1%) y hemorragia (poco frecuente). Se ha informado soplo y olor corporal con una incidencia del 20-40% a las dosis recomendadas utilizando formulaciones de ajo en polvo con recubrimiento entérico. La dermatitis de contacto puede ocurrir con el manejo del ajo crudo.

Interacciones con medicamentos y precauciones

Debido a los efectos antiplaquetarios informados, los pacientes que usan medicamentos anticoagulantes (p. ej., warfarina, aspirina, ibuprofeno) deben consumir ajo con precaución. Se requiere un control adicional de la presión arterial y los signos y síntomas de hemorragia. El ajo puede reducir la biodisponibilidad de saquinavir, un inhibidor de la proteasa antiviral, pero no parece afectar la biodisponibilidad de ritonavir.

Dosis

Los productos de ajo secos y en polvo deben estandarizarse para que contengan un 1.3% de aliina (el precursor de alicina) o tengan un potencial de generación de alicina del 0.6%. Se recomiendan formulaciones recubiertas entéricas para minimizar la degradación de las sustancias activas. Una dosis diaria de 600-900 mg de ajo en polvo es la más común. Esto equivale a un diente de ajo crudo (2-4 g) por día. Un bulbo de ajo puede contener hasta un 1.8% de aliina. Las dosis de AGE, con mayor frecuencia oscilan entre 600 y 1 800 mg/d, pero dosis de hasta 7 200 mg al día se han utilizado de forma segura en ensayos clínicos hasta durante seis meses.

GINKGO (*GINKGO BILOBA*)

Química

El extracto de *Ginkgo biloba* se prepara a partir de las hojas del árbol de ginkgo. La formulación más común se elabora concentrando 50 partes de la hoja cruda para preparar una parte del extracto.

Los componentes activos del ginkgo son los glucósidos y terpenoides de las flavonas, incluidos los ginkgólidos A, B, C y J y bilobalida.

Efectos farmacológicos

1. *Efectos cardiovasculares:* En modelos de animales y en algunos estudios en humanos, se ha demostrado que el ginkgo aumenta el flujo sanguíneo, reduce la viscosidad de la sangre y promueve la vasodilatación, mejorando así la perfusión tisular. La mejora de los efectos del óxido nítrico endogenoso (véase capítulo 19) y el antagonismo del factor activador de plaquetas se han observado en modelos animales.

El *Ginkgo biloba* se ha estudiado por sus efectos sobre la enfermedad arterial periférica oclusiva de leve a moderada. Entre 11 estudios aleatorios, controlados con placebo que incluyeron 477 participantes que usaron extracto de hoja de ginkgo estandarizado (EGb761) hasta durante 6 meses, se observó una tendencia no significativa hacia mejoras en la distancia de caminata sin dolor (aumento de 64.5 metros) ($P = .06$). Los autores concluyeron que el extracto estandarizado carecía de beneficio para esta indicación.

El estudio *Ginkgo Evaluation of Memory* (*GEM*) y el estudio *GuidAge*, recientemente publicado, evaluaron los resultados cardiovasculares, así como la incidencia y el tiempo medio de demencia de Alzheimer asociados con el uso a largo plazo de ginkgo durante 5-6 años en aproximadamente 3 000 ancianos (edad ≥70), adultos con cognición normal o deterioro cognitivo leve. El uso de 240 mg/d de EGb761 no afectó la incidencia de hipertensión ni redujo la presión arterial en personas con hipertensión o prehipertensión. No se observaron efectos significativos en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular o eventos isquémicos, o accidente cerebrovascular hemorrágico.

2. *Efectos metabólicos:* Se han observado propiedades antioxidantes y de eliminación de radicales para la fracción flavonoide del ginkgo, así como para algunos de los componentes del terpeno. *In vitro*, se ha informado que el ginkgo tiene actividad similar a la superóxido dismutasa y propiedades de eliminación de radicales superóxido aniónico e hidroxilo. También se observó que la fracción de flavonoides tiene propiedades antiapoptóticas. En algunos estudios, se vio un efecto protector en la limitación de la formación de radicales libres en modelos animales de lesión isquémica y en la reducción de marcadores de estrés oxidativo en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria.

3. *Efectos sobre el sistema nervioso central:* En modelos de animales envejecidos, la administración crónica de ginkgo durante 3-4 semanas produjo modificaciones en los receptores y neurotransmisores del sistema nervioso central. Las densidades de los receptores aumentaron para los receptores muscarínicos, α2 y 5-HT_{1a}, y disminuyeron para los β adrenoceptores. También se ha informado de un aumento en los niveles séricos de acetilcolina y norepinefrina, y de recaptación sinaptosomal aumentada de serotonina y dopamina. Los posibles efectos adicionales incluyen la inhibición de la formación de fibrillas de beta-amiloide y los efectos protectores de Egb761 en las neuronas del hipocampo contra la muerte celular inducida por beta-amiloide.

El ginkgo se ha usado para tratar la insuficiencia cerebral y la demencia del tipo Alzheimer. El término *insuficiencia cerebral*, sin embargo, incluye una variedad de manifestaciones que van desde

la concentración deficiente y la confusión a la ansiedad y la depresión, así como a las quejas físicas, como pérdida de audición y dolor de cabeza. Por esta razón, los estudios que evalúan la insuficiencia cerebral tienden a ser más inclusivos y difíciles de evaluar que los ensayos que evalúan la demencia. La Colaboración Cochrane realizó un metaanálisis de ginkgo para el deterioro cognitivo o la demencia. Revisaron 36 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo que variaron en longitud de 3 a 52 semanas. Se observaron mejoras significativas en la cognición y las actividades de la vida diaria a las 12 pero no a las 24 semanas. Sin embargo, se observaron mejoras significativas en la evaluación clínica global a las 24 pero no a las 12 semanas. Los autores concluyeron que los efectos del ginkgo en el tratamiento del deterioro cognitivo y la demencia son impredecibles y es poco probable que sean clínicamente relevantes. Sin embargo, recientes metaanálisis de ensayos controlados aleatorios, de 22-26 semanas de duración, utilizando EGb761 que limita los criterios de inclusión a pacientes con demencia tipo Alzheimer (en ocho estudios), tipo de demencia vascular o mixta (en seis estudios) o demencia con características neuropsiquiátricas (en cuatro estudios) mostraron resultados favorables. Se observaron mejoras significativas en la cognición y las actividades de la vida diaria para el ginkgo en comparación con el placebo. La evaluación clínica global de la mejoría también mejoró significativamente cuando se usaron dosis de 240 mg/d de EGb761, pero no dosis de 120 mg/d. Debido a los criterios de inclusión más estrictos, la calidad metodológica general de los estudios fue mayor que la de la revisión Cochrane, al determinar un beneficio en pacientes con demencia. Esto sugiere que las personas con un diagnóstico de demencia tienen más probabilidades de beneficiarse que los pacientes con un deterioro cognitivo leve. En los estudios GEM y GuidAge que incluyeron personas con deterioro cognitivo normal o leve, se evaluaron los efectos del ginkgo como agente profiláctico para prevenir la progresión a la demencia. No se observó ningún beneficio con 5-6 años de tratamiento con ginkgo.

4. *Efectos diversos:* El ginkgo se ha estudiado por sus efectos en la esquizofrenia, la discinesia tardía, la broncoconstricción alérgica y asmática, la memoria a corto plazo en adultos sanos y sin demencia, la disfunción eréctil, el tinnitus y la pérdida de la audición y la degeneración macular. Los datos preliminares de ocho ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo sugieren que EGb761 puede reducir de manera significativa los síntomas de la esquizofrenia crónica cuando se usa en combinación con el tratamiento estándar (p. ej. clozapina, haloperidol, olanzapina). Estos ensayos se realizaron en China, por lo que faltan conclusiones firmes sobre los beneficios en una población más amplia. No hay pruebas suficientes para garantizar el uso clínico para las otras afecciones enumeradas.

Efectos adversos

Se informaron los efectos adversos del ginkgo con una frecuencia comparable a la del placebo. Estos incluyen náuseas, dolor de cabeza, malestar estomacal, diarrea, alergia, ansiedad e insomnio. Algunos informes de casos notaron complicaciones hemorrágicas. En algunos de estos casos, los pacientes también estaban usando aspirina o warfarina.

Interacciones con medicamentos y precauciones

El ginkgo puede tener propiedades antiplaquetarias y no debe usarse en combinación con medicamentos anticoagulantes plaquetarios o anticoagulantes. Otros informes de casos únicos notaron falla virológica cuando el ginkgo se combinó con efavirenz, sedación cuando se combinó con trazodona, priapismo cuando se combinó con risperidona y convulsiones cuando se combinó con ácido valproico y fenitoína; todos plantean más estudios farmacocinéticos antes de poder sacar conclusiones firmes. Las convulsiones se han reportado como un efecto tóxico del ginkgo, probablemente muy relacionado con la contaminación de semillas en las formulaciones de las hojas. Las semillas de ginkgo sin cocer son epileptógenas debido a la presencia de ginkgotoxina. Las formulaciones de ginkgo deben evitarse en personas con trastornos convulsivos preexistentes.

Dosis

El extracto de hoja seca de *Ginkgo biloba* por lo general está estandarizado para contener un 24% de glucósidos de flavona y un 6% de lactonas de terpeno. La dosis diaria más comúnmente estudiada y asociada con un beneficio en los ensayos clínicos de demencia es 240 mg diarios del extracto seco en dos dosis divididas.

GINSENG

Química

El ginseng puede derivarse de cualquiera de muchas especies del género *Panax*. De éstos, los preparados crudos o extractos de *Panax ginseng*, la variedad china o coreana, y *P. quinquefolio*, la variedad americana, están disponibles con mayor frecuencia para los consumidores en Estados Unidos. Los principios activos parecen ser los glucósidos de saponina triterpenoides llamados ginsenósidos o panaxósidos, de los cuales hay aproximadamente 30 tipos diferentes. Se recomienda estandarizar las formulaciones comerciales de *P. ginseng* para que contengan 4-10% de ginsenósidos.

Otros materiales vegetales se venden comúnmente con el nombre de ginseng, pero no son de especies *Panax*. Estos incluyen el ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*) y el ginseng brasileño (*Pfaffia paniculata*). De estos, el ginseng siberiano puede estar más ampliamente disponible en Estados Unidos. El ginseng siberiano contiene eleuterósidos pero no ginsenósidos. En la actualidad, no existe una estandarización recomendada para el contenido de eleuterósidos en productos de ginseng siberiano.

Efectos farmacológicos

Existe una extensa literatura sobre los posibles efectos farmacológicos de los ginsenósidos. Desafortunadamente, los estudios difieren ampliamente en las especies de *Panax* utilizadas, los ginsenósidos estudiados, el grado de purificación aplicado a los extractos, las especies animales estudiadas, las dosis o concentraciones involucradas y las mediciones utilizadas para evaluar las respuestas. Los efectos farmacológicos beneficiosos reportados incluyen la modulación de la función inmune (expresión inducida de mRNA para interleucinas-2 y -1α, interferón-γ y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, células B y T activadas, células asesinas naturales y macrófagos). Los efectos del sistema nervioso central incluyeron una mayor capacidad de proliferación de los progenitores neuronales y un aumento de los niveles centrales de acetilcolina, serotonina, norepinefrina y dopamina en la corteza cerebral. Los efectos diversos incluyeron actividad antioxidante; efectos antiinflamatorios (factor α de necrosis tumoral inhibido, interleuquina-1β y moléculas de adhesión de células vasculares e intracelulares); actividad antiestrés (es decir, sistema pituitario-

adrenocortical estimulado, agonista en el receptor de glucocorticoides); analgesia (sustancia P inhibida); efectos vasoreguladores (aumento del óxido nítrico endotelial, producción inhibida de prostaciclina); actividad cardioprotectora (remodelación ventricular reducida e hipertrofia cardiaca en modelos de animales con isquemia miocárdica); actividad antiplaquetaria; homeostasis de glucosa mejorada (muerte celular reducida en células beta pancreáticas, aumento de la liberación de insulina, número de receptores de insulina y sensibilidad a la insulina); y propiedades anticancerígenas (reducción de la angiogénesis tumoral, aumento de la apoptosis de células tumorales). Afirmaciones tan extensas despiertan escepticismo y requieren una cuidadosa replicación.

Ensayos clínicos

Por lo general se dice que el ginseng ayuda a mejorar el rendimiento físico y mental o funciona como un "adaptógeno", un agente que ayuda al cuerpo a volver a la normalidad cuando se expone a estímulos estresantes o nocivos. Sin embargo, los ensayos clínicos que evaluaron el ginseng para estas indicaciones han mostrado pocos beneficios, si es que los hay. Algunos ensayos controlados aleatorios que evalúan la "calidad de vida" y la "cognición" han afirmado beneficios significativos en algunas medidas de comportamiento, función cognitiva o calidad de vida en una subescala, pero raramente en puntajes compuestos generales que usan *P. ginseng*. Se han observado mejores resultados con *P. quinquefolio* y *P. ginseng* en la reducción de los índices de glucosa posprandial en sujetos con y sin diabetes. Éste fue el tema de una revisión sistemática en la que se evaluaron 15 estudios (13 aleatorios y 2 no aleatorios). Nueve de los estudios informaron reducciones significativas en la glucosa en sangre. Algunos ensayos aleatorios, controlados con placebo informaron beneficios inmunomoduladores de *P. quinquefolio* y *P. ginseng* en la prevención de infecciones del tracto respiratorio superior. El uso de ginseng durante 2-4 meses en personas mayores sanas puede reducir el riesgo de contraer el resfriado común, así como la duración de los síntomas. Debido a la heterogeneidad en estos ensayos, sin embargo, los hallazgos son insuficientes para justificar una recomendación de ginseng para la prevención del resfriado. Para evaluar los efectos sobre la salud cardiovascular, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de 17 ensayos controlados aleatorios que incluyeron predominantemente *P. ginseng* (12 estudios) y *P. quinquefolio* (5 estudios) en personas con y sin hipertensión. Durante un periodo medio de tiempo de 9 semanas, no se observó un efecto significativo del ginseng sobre la SBP, la DBP y la presión arterial media en comparación con los controles. Finalmente, dos estudios de casos y controles y un estudio de cohorte sugieren un efecto preventivo del cáncer de órgano no específico con la administración a largo plazo de *P. ginseng*. Se han observado beneficios significativos en algunos síntomas de fatiga relacionados con el cáncer tanto en un estudio de búsqueda de dosis como en un ensayo aleatorio, doble ciego y en múltiples sitios que utilizó *P. quinquefolio*, 2 g diarios *versus* placebo durante un periodo de 2 meses. En resumen, el mayor apoyo para el uso de *P. ginseng* o *P. quinquefolio* en la actualidad se relaciona con sus efectos en la prevención del resfriado, la disminución de la glucosa posprandial, la prevención no específica del cáncer y el alivio de la fatiga relacionada con el cáncer.

Efectos adversos

El sangrado vaginal y la mastalgia se han descrito en los informes de casos, lo que sugiere posibles efectos estrogénicos. La estimulación del sistema nervioso central (p. ej., insomnio, nerviosismo) e hipertensión han sido reportados en pacientes que usan altas dosis (>3 g/d) de *P. ginseng*. Las metilxantinas que se encuentran en la planta de ginseng pueden contribuir a este efecto. Los efectos vasoregulatorios no han sido clínicamente significativos.

Interacciones con medicamentos y precauciones

Se ha informado irritabilidad, insomnio y comportamiento maníaco en pacientes psiquiátricos que usan ginseng en combinación con otros medicamentos (fenelzina, litio, neurolépticos). El ginseng se debe usar con precaución en pacientes que toman medicamentos psiquiátricos, estrogénicos o hipoglucemiantes. El ginseng tiene propiedades antiplaquetarias y no debe usarse en combinación con warfarina. La estimulación de citocinas se ha reivindicado tanto para el *P. ginseng* como para el *P. quinquefolio in vitro* y en modelos de animales. En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, el *P. ginseng* aumentó significativamente la actividad de las células asesinas naturales frente a placebo con 8 y 12 semanas de uso. Las personas inmunocomprometidas, los que toman inmunoestimulantes y aquellos con trastornos autoinmunes deben usar productos de ginseng con precaución.

Dosis

Una dosis de 1-2 g/d de la raíz de *P ginseng* crudo o su equivalente se considera una dosificación estándar. Doscientos miligramos de extracto de *P ginseng* estandarizado son equivalentes a 1 g de la raíz cruda. La preparación de marca registrada Ginsana se ha utilizado como extracto estandarizado en algunos ensayos clínicos y está disponible en Estados Unidos.

CARDO DE LECHE (*SILYBUM MARIANUM*)

Química

La fruta y las semillas de la planta del cardo de leche contienen una mezcla lipofílica de flavonolignanos conocida como silimarina. La silimarina comprende 2-3% de la hierba seca y está compuesta de tres isómeros primarios: silibina (también conocida como silibinina), silicristina (silicristina) y silidianina (silidianina). Silibin es el más frecuente y potente de los tres isómeros y representa 50-70% del complejo de silimarina. Los productos deben estandarizarse para que contengan 70-80% de silimarina.

Efectos farmacológicos

1. *Enfermedad hepática:* En modelos de animales, el cardo de leche supuestamente limita la lesión hepática asociada con una variedad de toxinas, incluidos hongos *Amanita*, galactosamina, tetracloruro de carbono, acetaminofén, radiación, isquemia de refriado y etanol. Los estudios *in vitro* y algunos estudios *in vivo* indican que la silimarina reduce la peroxidación de los lípidos, elimina los radicales libres y aumenta los niveles de glutatión y superóxido dismutasa. Esto puede contribuir a la estabilización de la membrana y reducir la entrada de toxinas.

El cardo de leche parece tener propiedades antiinflamatorias. *In vitro*, la silibina fuertemente y no de manera competitiva inhibe la actividad lipoxigenasa y reduce la formación de leucotrienos. La inhibición de la migración de leucocitos se ha observado *in vivo* y puede ser un factor cuando hay inflamación aguda presente. La silimarina inhibe el factor nuclear kappa B (NF-κB), un mediador de respuesta inflamatoria. Uno de los mecanismos más inusuales que

se reivindican para el cardo de leche implica un aumento en la actividad de la RNA polimerasa I en hepatocitos no malignos, pero no en hepatomas u otras líneas celulares malignas. Al aumentar la actividad de esta enzima, puede producirse una mayor síntesis de proteínas y la regeneración celular en células sanas pero no malignas. En un modelo animal de cirrosis, redujo la acumulación de colágeno, y en un modelo *in vitro* redujo la expresión de la citocina fibrogénica transformando el factor de crecimiento β. Si se confirma, el cardo de leche puede tener un papel en el tratamiento de la fibrosis hepática.

En modelos animales, la silimarina tiene un efecto estimulante dependiente de la dosis sobre el flujo biliar que podría ser beneficioso en casos de colestasis. Hasta la fecha, sin embargo, no hay pruebas suficientes para justificar el uso de cardo de leche para estas indicaciones.

2. *Efectos quimioterapéuticos:* Se han llevado a cabo estudios preliminares *in vitro* y en animales de los efectos de silimarina y silibinina con varias líneas celulares de cáncer. En los modelos murinos de cáncer de piel, se dice que silibinina y silimarina reducen la iniciación y promoción del tumor. La inducción de apoptosis también se ha informado utilizando silimarina en una variedad de líneas celulares humanas malignas (p. ej., melanoma, próstata, colon, células de leucemia, células de papiloma de células de transición de la vejiga, células cervicales y de hepatoma). La inhibición del crecimiento y la proliferación celular induciendo un arresto del ciclo celular G_1 también se ha reivindicado en líneas celulares cultivadas de cáncer de mama y de próstata humanas. El uso de cardo de leche en el tratamiento clínico del cáncer aún no se ha estudiado de forma adecuada, pero los ensayos preliminares en pacientes sometidos a quimioterapia muestran que puede mejorar la función hepática (es decir, concentraciones reducidas de transaminasas hepáticas en la sangre). No hay datos suficientes para apoyar el uso en pacientes con cáncer. El potencial antioxidante del cardo de leche debe tomarse en consideración antes de la administración con agentes quimioterapéuticos que puedan verse afectados por compuestos antioxidantes.

3. *Lactancia:* Históricamente, el cardo de leche ha sido utilizado por herbolarios y parteras para inducir la lactancia en mujeres embarazadas o en posparto. En las ratas hembras aumenta la producción de prolactina. Como tal, es posible que pueda tener un efecto en la producción de leche materna humana. Sin embargo, faltan datos de los ensayos clínicos para esta indicación, así como los de seguridad de madres lactantes e infantes. Hasta que haya más información disponible, no debe usarse para esta indicación.

Ensayos clínicos

El cardo de leche oral se ha usado para tratar la hepatitis viral aguda y crónica, la hepatopatía alcohólica y la lesión hepática inducida por toxinas en pacientes humanos. Una revisión sistemática de 13 ensayos aleatorios con 915 pacientes con hepatopatía alcohólica o hepatitis B o C no encontró reducciones significativas en la mortalidad por todas las causas, la histopatología hepática o las complicaciones de la enfermedad hepática con 6 meses de uso. Se reclamó una reducción significativa en la mortalidad relacionada con el hígado utilizando los datos de todos los ensayos investigados, pero no cuando los datos se limitaron a ensayos de mejor diseño y controles. Se concluyó que los efectos del cardo de leche en la mejora de la función hepática o la mortalidad por hepatopatía están actualmente poco fundamentados. Un reciente ensayo clínico multicentro, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hepatitis C refractaria al tratamiento con interferón no mostró un beneficio con 24 semanas de cardo de leche, 420 mg/día y 700 mg/día, sobre la reducción de los niveles séricos de alanina aminotransferasa. Tampoco tuvo ningún efecto sobre los niveles medios de RNA sérico del virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) a las 24 semanas. Por el contrario, el uso intravenoso de succinato de silibinina ha demostrado algún beneficio en la reducción de los niveles de RNA del HCV y los niveles de alanina aminotransferasa en pacientes con infección por hepatitis C resistente al tratamiento. Los estudios piloto prospectivos también han demostrado beneficios con silibinina intravenosa antes y después del tratamiento de trasplante hepático en pacientes con cirrosis por HCV. Se demostró una potente actividad antiviral con reducciones significativas en los niveles de RNA del HCV durante el tratamiento en comparación con placebo o controles no tratados cuando se administran al menos durante 14 días antes del trasplante y 7 días después del trasplante de hígado. Sin embargo, el RNA del HCV recayó después de la extracción de silibinina. Esto sugiere que la formulación y la escasa biodisponibilidad oral pueden influir en los resultados del tratamiento.

Aunque el cardo de leche no se ha confirmado como un antídoto después de la exposición aguda a toxinas hepáticas en humanos, la silibinina intravenosa se comercializa y se usa en Europa (Legalon SIL) como antídoto en el envenenamiento por hongos *Amanita phalloides*. Este uso se basa en resultados favorables informados en estudios de casos de control.

Efectos adversos

En raras ocasiones se ha informado que el cardo de leche causa efectos adversos cuando se usa en las dosis recomendadas. En ensayos clínicos, la incidencia de efectos adversos (p. ej., molestias gastrointestinales, dermatológicas, dolores de cabeza) fue comparable a la del placebo. En dosis altas (>1 500 mg), puede tener un efecto laxante causado por la estimulación del flujo biliar y la secreción.

Interacciones con otros medicamentos, precauciones y dosis

El cardo de leche no altera de manera significativa la farmacocinética de otros medicamentos transportados por el transportador de glucoproteína P o metabolizados por las enzimas del citocromo. En una revisión reciente, se mencionó el impacto de la hierba como "que no presenta riesgo de interacciones medicamentosas en humanos". La dosis oral recomendada es de 280-420 mg/d, calculada como silibina, en tres dosis divididas.

HIERBA DE SAN JUAN (*HYPERICUM PERFORATUM*)

Química

La hierba de San Juan, también conocida como *hypericum*, contiene una variedad de componentes que podrían contribuir a su actividad farmacológica en el tratamiento de la depresión. Se pensó que la hipericina, un marcador de estandarización para los productos comercializados en la actualidad, era el constituyente antidepresivo primario. La atención reciente se ha centrado en la hiperforina, pero probablemente se trate de una combinación de varios

compuestos. Las formulaciones comerciales por lo general se preparan empapando las flores secas picadas en metanol para crear un extracto hidroalcohólico que luego se seca.

Efectos farmacológicos

1. *Acción antidepresiva:* Inicialmente se informó que la fracción de hipericina tenía propiedades de inhibidor MAO-A y -B. Estudios posteriores encontraron que la concentración requerida para esta inhibición era más alta que la lograda con las dosis recomendadas. Los estudios *in vitro* que utilizan el extracto hidroalcohólico comercialmente formulado han demostrado la inhibición de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina por los nervios terminales. Si bien el componente de hipericina no mostró inhibición de la recaptación de ninguno de estos sistemas, sí lo hizo el constituyente de hiperforina. También se ha informado que la administración crónica del extracto comercial regula negativamente de forma significativa la expresión de los receptores adrenérgicos corticales β y regula por incremento la expresión de receptores de serotonina ($5\text{-}HT_2$) en un modelo de roedor.

Otros efectos observados *in vitro* incluyen la unión del receptor sigma usando la fracción de hipericina y la unión del receptor GABA usando el extracto comercial. La producción de interleucina-6 también se reduce en presencia del extracto.

a. Ensayos clínicos para la depresión: La revisión sistemática y el metaanálisis más recientes incluyeron 29 ensayos aleatorios, doble ciego y controlados (18 compararon la hierba de San Juan con placebo, 5 con antidepresivos tricíclicos y 12 con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [[SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*]). Sólo se incluyeron los estudios que cumplen con los criterios de clasificación definidos para la depresión mayor. Se informó que la hierba de San Juan era más eficaz que el placebo y el equivalente a los tratamientos de referencia de prescripción, incluidos los SSRI para el trastorno depresivo mayor de leve a moderado, pero con menos efectos secundarios. La mayoría de los ensayos utilizaron 900 mg/d de hierba de San Juan durante 4-12 semanas. La gravedad de la depresión fue de leve a moderada en 19 ensayos, de moderada a grave en 9 ensayos, y no se indicó en 1 ensayo. En un ensayo más largo pero no controlado, se informó que el uso de la hierba hasta durante 52 semanas reduce la depresión mayor leve a moderada. Estos datos y los del mecanismo de acción informados anteriormente sugieren un papel potencial para la hierba de San Juan. Debido a la corta duración del estudio de estos ensayos clínicos, la eficacia más allá de las 12 semanas aún requiere más investigación.

b. Otras condiciones relacionadas con el estado de ánimo: La hierba de San Juan se ha estudiado para otras indicaciones relacionadas con el estado de ánimo, incluido el trastorno disfórico premenstrual, las afecciones del climaterio, los trastornos somatoformes y la ansiedad. Para la mayoría de estas indicaciones, los estudios son muy pocos para establecer conclusiones firmes con respecto a la eficacia. La evidencia de quejas en el climaterio fue el tema de un metaanálisis reciente. Se incluyeron seis ensayos donde dos utilizaron monopreparaciones de hierba de San Juan y cuatro combinaciones usadas de hierba de San Juan y cohosh negro, *Cimicifuga racemose* (observe la advertencia de cohosh negro en el cuadro 64-1). La hierba de San Juan redujo de manera significativa los fogajes (gravedad, duración y frecuencia) en comparación con el placebo cuando se usó hasta por 16 semanas. La heterogeneidad en estos ensayos limita la obtención de conclusiones firmes sobre la eficacia de esta indicación.

2. *Efectos antivirales y anticancerígenos:* El componente de hipericina de la hierba de San Juan es fotolábil y se puede activar mediante la exposición a ciertas longitudes de onda de luz visible o ultravioleta A.

Las formulaciones parenterales de hipericina (fotoactivadas justo antes de la administración) se han usado en investigación para tratar la infección por HIV (administrada por vía intravenosa) y el carcinoma de células escamosas y basal (administrado por inyección intralesional). *In vitro*, la hipericina fotoactivada inhibe una variedad de virus con envoltura y sin envoltura, así como el crecimiento de algunas células neoplásicas. La inhibición de la proteína quinasa C y la inhibición de la generación de radicales de oxígeno singlete se han propuesto como posibles mecanismos. Esto último podría inhibir el crecimiento celular o causar apoptosis celular. Estos estudios se llevaron a cabo utilizando el componente de hipericina aislado de la hierba de San Juan; el extracto hidroalcohólico habitual de la hierba de San Juan no se ha estudiado para estas indicaciones y no se recomienda para pacientes con enfermedades virales o cáncer.

Efectos adversos

La fotosensibilización está relacionada con los componentes de hipericina y pseudohipericina en la hierba de San Juan. Se debe indicar a los consumidores que usen protector solar y protección para los ojos mientras usan este producto cuando se expone al sol. En raras ocasiones, se han observado síntomas gastrointestinales leves, fatiga, sedación, inquietud, mareos, dolor de cabeza y boca seca. La hipomanía, la manía y la excitación autónoma también se han notificado en pacientes que usan la hierba de San Juan. Cuando se compara con los SSRI, la hierba de San Juan parece ser mejor tolerada cuando se usa para apoyar el tratamiento médico de la depresión mayor.

Interacciones con medicamentos y precauciones

Se ha resaltado la inhibición de la recaptación de varios transmisores de aminas como un posible mecanismo de acción para la hierba de San Juan. Los medicamentos con mecanismos similares (es decir, antidepresivos, estimulantes) deben usarse con precaución o evitarse en pacientes que usan la hierba de San Juan debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (véanse los capítulos 16 y 30). Se demostró que el componente de hiperforina de la hierba de San Juan activa el receptor pregnano X (PXR, *pregnane X receptor*), lo que finalmente conduce a muchas interacciones farmacológicas induciendo enzimas CYP hepáticas (3A4, 2C9, 1A2) y el transportador de fármacos P-glucoproteína. Otro componente, la hipericina, que puede no estar presente en todas las formulaciones comerciales, no tiene ningún efecto sobre PXR, CYP o P-glucoproteína. Los informes de casos que implican el uso de la hierba de San Juan han sugerido que la hierba dio como resultado niveles subterapéuticos de numerosos fármacos, incluidos digoxina, fármacos anticonceptivos (y embarazos posteriores), ciclosporina, proteasa del HIV e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, warfarina, irinotecán, teofilina, y anticonvulsivos. Sin saber qué componente está presente en la formulación de hierba de San Juan, se

debe evitar el uso combinado indiscriminado con otros medicamentos.

Dosis

La formulación comercial más común de la hierba de San Juan es el extracto hidroalcohólico seco. Los productos deben ser estandarizados a 2-5% de hiperforina, aunque la mayoría aún llevan el marcador estandarizado más antiguo de 0.3% de hipericina. La dosis recomendada para la depresión leve a moderada es de 900 mg del extracto seco por día en tres dosis divididas. El inicio del efecto puede tomar de 2 a 4 semanas. Los beneficios a largo plazo más allá de las 12 semanas no han sido estudiados.

SAW PALMETTO (*SERENOA REPENS* O *SABAL SERRULATA*)

Química

Los componentes activos en las bayas de saw palmetto no están bien definidos. Los fitoesteroles (p. ej., β-sitosterol), los alcoholes alifáticos, los compuestos polinérgicos y los flavonoides están presentes. Las preparaciones comercializadas son extractos lipófilos secos que por lo general están estandarizados para contener 85-95% de ácidos grasos y esteroles.

Efectos farmacológicos

El saw palmetto se promueve con mayor frecuencia para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hyperplasia*). La conversión enzimática de testosterona a dihidrotestosterona (DHT, *dihydrotestosterone*) por 5α-reductasa es inhibida por el saw palmetto *in vitro*. Específicamente, saw palmetto muestra una inhibición no competitiva de las isoformas I y II de esta enzima, lo que reduce la producción de DHT. *In vitro*, el saw palmetto también inhibe la unión de la DHT a los receptores de andrógenos. Los efectos adicionales observados *in vitro* incluyen la inhibición de los factores de crecimiento prostático, el bloqueo de los adrenoceptores α1 y la inhibición de los mediadores inflamatorios producidos por la vía 5-lipoxigenasa.

La farmacología clínica del saw palmetto en humanos no está bien definida. Una semana de tratamiento en voluntarios sanos no pudo influir en la actividad de la 5α-reductasa, la concentración de DHT o la concentración de testosterona. Seis meses de tratamiento en pacientes con BPH tampoco afectaron los niveles de antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*), un marcador que normalmente se reduce mediante la inhibición enzimática de 5α-reductasa. Sin embargo, otros investigadores han informado una reducción en el factor de crecimiento epidérmico, los niveles de DHT y la actividad antagonista en el receptor nuclear de estrógeno en la próstata después de 3 meses de tratamiento con el saw palmetto en pacientes con BPH. Informes recientes sugieren que el saw palmetto diario, en comparación con la tamsulosina diaria (véase capítulo 10), tiene una mayor actividad antiinflamatoria sobre las células prostáticas infiltrantes en hombres con síntomas del tracto urinario inferior relacionados con BPH a los 3 meses. Los efectos antiinflamatorios en las células prostáticas infiltrantes pueden servir como un vínculo entre los cambios hormonales y el proceso de remodelación promovido por los factores de crecimiento. Los efectos antiinflamatorios del saw palmetto también plantean dudas sobre el valor del inicio temprano de la terapia de BPH, así como el valor de la terapia de combinación temprana con inhibidores de la 5α-reductasa (véase capítulo 40).

Ensayos clínicos

La revisión más reciente incluyó 32 ensayos controlados aleatorios en 5 666 hombres con síntomas compatibles con BPH. Diecisiete ensayos compararon la monoterapia con saw palmetto con placebo y no encontraron una mejoría significativa en la mayoría de los síntomas urológicos (p. ej., puntajes de síntomas de próstata internacionales, flujo máximo, tamaño de la próstata).

Efectos adversos

Los efectos adversos se informan con una incidencia del 1-3%. Los más comunes incluyen dolor abdominal, náuseas, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, disminución de la libido y rinitis. El saw palmetto ha sido asociado con unos pocos informes de casos raros de pancreatitis, daño hepático y aumento del riesgo de sangrado, pero debido a factores de confusión, la causalidad sigue siendo incierta. En comparación con la tamsulosina y la finasterida, se afirma que el saw palmetto tiene menos probabilidades de afectar la función sexual (p. ej., la eyaculación).

Interacciones con otros medicamentos, precauciones y dosis

No se han informado interacciones entre medicamentos para el saw palmetto. Debido a que el saw palmetto no tiene ningún efecto en el marcador de PSA, no interferirá con el diagnóstico del cáncer de próstata con esta prueba. La dosis recomendada de un extracto seco estandarizado (que contiene 85-95% de ácidos grasos y esteroles) es de 160 mg por vía oral dos veces al día. La falta de resultados positivos, como se observó en la revisión de los estudios controlados aleatorios citados anteriormente, indica que no se puede recomendar el uso del saw palmetto en la enfermedad de próstata.

SUPLEMENTOS NUTRICIONALES PURIFICADOS

COENZIMA Q10

La coenzima Q10, también conocida como CoQ, CoQ10 y ubiquinona, se encuentra en la mitocondria de muchos órganos, incluidos el corazón, los riñones, el hígado y el músculo esquelético. Después de la ingestión, la forma reducida de la coenzima Q10, ubiquinol, predomina en la circulación sistémica. La coenzima Q10 es un potente antioxidante y ha sido muy promocionado por esta razón. Puede tener un papel en el mantenimiento de la función saludable del músculo, aunque se desconoce la importancia clínica de este efecto. Se han informado niveles séricos reducidos en la enfermedad de Parkinson.

Usos clínicos

1. *Hipertensión:* En ensayos clínicos, se informaron reducciones pequeñas pero significativas en la presión arterial sistólica y diastólica después de 8-10 semanas de la administración de la coenzima Q10. El mecanismo exacto es desconocido, pero podría estar relacionado con las propiedades antioxidantes y vasodilatadoras de la coenzima Q10. En tres ensayos aleatorios, controlados con placebo, se informó que la coenzima Q10 disminuyó de manera significativa la presión arterial sistólica y diastólica en 11 y 7 mm Hg, respectivamente, en comparación con ningún cambio en los grupos placebo. Sin embargo, pudo ocurrir un

efecto de tratamiento exagerado ya que se ha cuestionado la aleatorización, el cegamiento y la ocultación de la asignación adecuados para estos estudios. Aún no está claro si la coenzima Q10 puede usarse para disminuir la presión arterial.

2. *Insuficiencia cardiaca:* Los niveles bajos de coenzima Q10 endógena se han asociado con peores resultados de insuficiencia cardiaca, pero esta asociación es probable porque los niveles bajos son un marcador de insuficiencia cardiaca más avanzada, en lugar de un factor predictivo de la enfermedad. A pesar de estos hallazgos, a menudo se recomienda la coenzima Q10 para mejorar la función del músculo cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca. De acuerdo con el metaanálisis más reciente, la coenzima Q10 demostró mejorar la fracción de eyección en un 3.7% cuando se usa a corto plazo (2-28 semanas). No está claro si las mejoras en la fracción de eyección son aplicables a todos los pacientes con insuficiencia cardiaca, incluidos los que reciben el estándar de atención actual para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Se necesita más investigación para evaluar el papel de la coenzima Q10 en la insuficiencia cardiaca y su impacto en la gravedad de la enfermedad, en particular con los medicamentos recetados concomitantes.

3. *Cardiopatía isquémica:* Los efectos de la coenzima Q10 en la enfermedad arterial coronaria y la angina estable crónica son modestos, pero parecen prometedores. Una base teórica para tal beneficio podría ser la protección metabólica del miocardio isquémico al reducir los marcadores proinflamatorios (incluyendo la interleucina-6 y la proteína C-reactiva) que contribuyen al estrés oxidativo. Los ensayos doble ciego controlados por placebo han sugerido que la suplementación con coenzima Q10 mejoró una serie de medidas clínicas en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio (AMI, *acute myocardial infarction*). Se han observado mejoras en la lipoproteína (a), colesterol de lipoproteínas de alta densidad, tolerancia al ejercicio y tiempo hasta el desarrollo de cambios isquémicos en el electrocardiograma durante las pruebas de estrés. Además, se informaron reducciones muy pequeñas en las muertes cardiacas y la tasa de reinfarto en pacientes con AMI previo (reducción del riesgo absoluto del 1.5%).

4. *Prevención de la miopatía inducida por estatinas:* Las estatinas reducen el colesterol al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa (véase capítulo 35). Esta enzima también es necesaria para la síntesis de la coenzima Q10. Se ha demostrado que la iniciación de la terapia con estatinas reduce los niveles de la coenzima Q10 endógena, lo que puede bloquear los pasos en la generación de energía de las células musculares, lo que posiblemente conduzca a la miopatía relacionada con estatinas. Se desconoce si una reducción en los niveles de la coenzima Q10 intramuscular conduce a la miopatía con estatinas o si la miopatía causa daño celular que reduce los niveles de la coenzima Q10 intramuscular. Un metaanálisis que evaluó el efecto de la coenzima Q10 sobre la miopatía inducida por estatinas medida por el dolor muscular y la actividad de la creatina quinasa plasmática encontró que la complementación con coenzima Q10 (30 días a 3 meses) no demostró ningún beneficio en la reducción de la miopatía. Se necesita más información para determinar qué pacientes, si es que tienen alguno, con miopatía relacionada con estatinas podrían beneficiarse de la administración de la coenzima Q10, especialmente en lo que se refiere a la estatina específica, la dosis y la duración de la terapia.

Efectos adversos

La coenzima Q10 es bien tolerada y rara vez causa efectos adversos a dosis tan altas como 3 000 mg/d. En ensayos clínicos, se ha informado malestar gastrointestinal, que incluye diarrea, náuseas, acidez estomacal y anorexia, con una incidencia de menos de 1%. Los casos de erupción maculopapular y trombocitopenia se han observado en muy raras ocasiones. Otros efectos adversos raros incluyen irritabilidad, mareos y dolor de cabeza.

Interacciones farmacológicas

La coenzima Q10 comparte una similitud estructural con la vitamina K, y se ha observado una interacción entre la coenzima Q10 y la warfarina. Los suplementos de coenzima Q10 pueden disminuir los efectos de la terapia con warfarina. Esta combinación debe ser evitada o controlada con mucho cuidado.

Dosis

Como un suplemento dietético, 30 mg/d de la coenzima Q10 es adecuada para reemplazar los bajos niveles endógenos. Para los efectos cardiacos, las dosis típicas son 100-600 mg/d administradas en dos o tres dosis divididas. Estas dosis aumentan los niveles endógenos a 2-3 mcg/mL (normal para adultos sanos, 0.7-1 mcg/mL).

GLUCOSAMINA

La glucosamina se encuentra en el tejido humano, es un sustrato para la producción de cartílago articular y sirve como un nutriente del cartílago. La glucosamina se obtiene comercialmente de cangrejos y otros crustáceos. Como un suplemento dietético, la glucosamina se usa principalmente para el dolor asociado con la osteoartritis de rodilla. Existen formas de sulfato e hidrocloruro, pero investigaciones recientes han demostrado que la forma del hidrocloruro es ineficaz.

Efectos farmacológicos y usos clínicos

La glucosamina endógena se utiliza para la producción de glucosaminoglicanos y otros proteoglicanos en el cartílago articular. En la osteoartritis, la tasa de producción de nuevo cartílago se excede por la tasa de degradación del cartílago existente. Se cree que la suplementación con glucosamina aumenta el suministro de los bloques de construcción de glucosaminoglicanos necesarios, lo que lleva a un mejor mantenimiento y fortalecimiento del cartílago existente.

Se han realizado muchos ensayos clínicos sobre los efectos de la administración tanto oral como intraarticular de glucosamina. Los primeros estudios informaron mejoras significativas en la movilidad general, el rango de movimiento y la fuerza en pacientes con osteoartritis. Estudios más recientes han informado resultados mixtos, con resultados tanto positivos como negativos. Uno de los ensayos clínicos más grandes y mejor diseñados, que comparó glucosamina, sulfato de condroitina, la combinación, celecoxib y placebo, no encontró beneficios para el tratamiento con glucosamina en la enfermedad leve a moderada. Desafortunadamente, los investigadores estudiaron la formulación de hidrocloruro de glucosamina, que se ha demostrado que es inferior a la formulación de sulfato. La formulación de glucosamina parece jugar un papel crítico con respecto a la eficacia, y éste puede ser un factor que contribuye a la variabilidad observada en los estudios publicados. La investigación sugiere que el uso de una formulación cristalina de sulfato de glucosamina conduce a un dolor menor, mejoras funcionales en

la osteoartritis de rodilla y una mejora en el estrechamiento del espacio articular a los 3 años. En la actualidad, las sociedades ortopédicas y reumáticas nacionales no recomiendan la glucosamina para la osteoartritis de rodilla principalmente debido a la variabilidad de la formulación y la heterogeneidad del estudio. Se necesita más investigación para definir mejor la formulación de glucosamina ideal y las poblaciones de pacientes que pueden beneficiarse del sulfato de glucosamina.

Efectos adversos

El sulfato de glucosamina oral es muy bien tolerado. En ensayos clínicos, ocasionalmente se informó diarrea leve, calambres abdominales y náuseas. La alergenicidad cruzada en personas con alergias a los mariscos es una preocupación potencial; sin embargo, esto es improbable si la formulación se ha fabricado y purificado adecuadamente.

Interacciones con medicamentos y precauciones

El sulfato de glucosamina puede aumentar el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) en pacientes que toman warfarina, lo que aumenta el riesgo de hematomas y hemorragia. El mecanismo no se conoce bien y puede estar relacionado con la dosis, ya que se han producido incrementos en el INR cuando se aumentó la dosis de glucosamina. Hasta que se sepa más, la combinación debe evitarse o controlarse con mucho cuidado.

Dosis

La dosis oral utilizada con más frecuencia en los ensayos clínicos es 500 mg tres veces al día o 1 500 mg una vez al día. La glucosamina no tiene efectos analgésicos directos, y las mejoras en la función, en su caso, pueden no observarse durante 1-2 meses.

MELATONINA

Se cree que la melatonina, un derivado de la serotonina producido por la glándula pineal y algunos otros tejidos (véase también el capítulo 16), es responsable de regular los ciclos de sueño y vigilia. Su liberación coincide con la oscuridad; por lo general, comienza alrededor de las 9 p.m. y dura hasta las 4 a.m. y se suprime a la luz del día. La melatonina también se ha estudiado para una serie de otras funciones, que incluyen anticoncepción, protección contra oxidantes endógenos, prevención del envejecimiento, tratamiento de la depresión, infección por HIV y una variedad de cánceres. En la actualidad, se usa con mayor frecuencia para prevenir el *jet lag* y para inducir el sueño.

Efectos farmacológicos y usos clínicos

1. *Jet lag:* El *jet lag*, una alteración del ciclo sueño y vigilia, ocurre cuando hay una disparidad entre el tiempo externo, es decir, las horas de la luz del día y la oscuridad, y el reloj circadiano endógeno del viajero (tiempo interno) El tiempo interno regula no sólo los ritmos diarios del sueño sino también la temperatura corporal y muchos sistemas metabólicos. La sincronización del reloj circadiano se basa en la luz como el "zeitgeber" más potente (dador de tiempo).

El *jet lag* es en especial común entre los viajeros frecuentes y tripulantes de cabina de avión. Los síntomas típicos pueden incluir somnolencia diurna, insomnio, despertares frecuentes y malestar gastrointestinal. Los estudios clínicos respecto a la melatonina reportaron una reducción subjetiva de la fatiga diurna, un mejor estado de ánimo y un tiempo de recuperación más rápido (regreso a los patrones normales de sueño, energía y estado de alerta). Estos resultados también son respaldados por una revisión sistemática que mostró que es mejor que el placebo para ayudar a los pacientes a dormirse más rápido y mejor en su destino. Cuando se viaja a través de cinco o más husos horarios, los síntomas del desfase horario se reducen cuando se toma la melatonina cerca de la hora de acostarse (de 10 p.m. a medianoche) en el nuevo destino. Se cree que el beneficio es mayor a medida que se cruzan más zonas horarias, además parece ser más efectiva para viajar hacia el este que para viajar hacia el oeste. Finalmente, maximizar la exposición a la luz del día al llegar al nuevo destino también puede ayudar a restablecer el reloj interno.

2. *El insomnio:* La melatonina se ha estudiado en el tratamiento de diversos trastornos del sueño, incluido el insomnio y el retraso síndrome de fase de sueño. Se informó que mejora el inicio, la duración y la calidad del sueño cuando se administra a voluntarios sanos, lo que sugiere un efecto hipnótico farmacológico. También se ha demostrado que la melatonina aumenta el sueño del movimiento ocular rápido (REM, *rapid eye movement*). Estas observaciones se han aplicado al desarrollo de ramelteon, un hipnótico de prescripción que es un agonista de los receptores de melatonina (véase capítulo 22).

Los estudios clínicos en pacientes con insomnio primario han demostrado que la administración de suplementos de melatonina oral puede alterar la arquitectura del sueño. La melatonina parece ser efectiva en algunos pacientes que desarrollan insomnio por los betabloqueadores. Se han informado mejoras subjetivas y objetivas en la calidad del sueño y mejoras en el inicio del sueño y la duración del sueño. Específicamente, se demostró que la melatonina tomada a la hora de acostarse deseada, con las luces del dormitorio apagadas, mejora el estado de alerta matutino y la calidad del sueño en comparación con el placebo. Estos efectos se han observado tanto en adultos jóvenes como en adultos mayores (18-80 años de edad). Curiosamente, los niveles iniciales de melatonina endógena no fueron predictivos de la eficacia de la melatonina exógena.

3. *Ansiedad pre y postoperatoria en adultos:* Se ha demostrado que la melatonina administrada como premedicación reduce la ansiedad y puede ser tan efectiva como el midazolam para reducir la ansiedad antes de un procedimiento quirúrgico (medida 50-100 minutos después de la administración). Los estudios respaldan una reducción general de la ansiedad en comparación con los niveles de ansiedad preoperatoria.

4. *Función reproductiva femenina:* La presencia de melatonina dentro del sistema reproductivo femenino parece estar muy extendida en los mamíferos, y la investigación sugiere que desempeña un papel en la reducción del estrés oxidativo. Los receptores de melatonina se han identificado en las membranas celulares de la granulosa ovárica, y se han detectado cantidades significativas en el líquido folicular. Algunos estudios sugieren que se puede usar como terapia complementaria en el tratamiento de la infertilidad durante la fertilización *in vitro* al reducir el estrés oxidativo y, por tanto, mejorar la calidad de los ovocitos y embriones durante la inducción de la ovulación y la recuperación de óvulos. Los requerimientos de melatonina aumentan durante el embarazo, y los investigadores están evaluando su papel en la preeclampsia y la morbilidad neurológica neonatal. Es importante destacar que demostró tener efectos teratogénicos

cuando se toma durante el embarazo y que puede disminuir la liberación de prolactina, por tanto, debe usarse con precaución mientras se está amamantando.

5. *Función reproductiva masculina:* Se han identificado receptores de melatonina en los espermatozoides, lo que sugiere que puede desempeñar un papel en la función de los espermatozoides. Cuando se agregó melatonina a las muestras de semen, la motilidad de los espermatozoides se incrementó y se inhibió la apoptosis temprana. Estos hallazgos sugieren que la melatonina puede ser importante en la fertilidad masculina, aunque se necesita más investigación.

Efectos adversos

La melatonina parece ser bien tolerada y, a menudo, se usa con preferencia a los medicamentos de "ayuda para dormir" de venta libre. Aunque se asocia con pocos efectos adversos, se ha informado algo de somnolencia al día siguiente, así como fatiga, mareos, dolor de cabeza e irritabilidad.

Los síntomas depresivos transitorios y la disforia se han notificado con poca frecuencia. La melatonina puede afectar la presión arterial, ya que se han observado aumentos y disminuciones en ésta. Se recomienda un monitoreo cuidadoso, especialmente en pacientes que inician la terapia con melatonina mientras toman medicamentos antihipertensivos.

Interacciones con otros medicamentos

Las interacciones entre medicamentos con melatonina no se han estudiado formalmente. Diversos estudios, sin embargo, sugieren que las concentraciones de melatonina están alteradas por una variedad de fármacos, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los antidepresivos, los agonistas y antagonistas de los adrenoceptores β, la escopolamina y el valproato de sodio. La relevancia de estos efectos es desconocida. La melatonina es metabolizada por el CYP450 1A2 y puede interactuar con otros fármacos que inhiben o inducen la isoenzima 1A2, incluida la fluvoxamina. La melatonina puede disminuir el tiempo de protrombina y también disminuir los efectos de la terapia con warfarina. Se ha sugerido una relación dosis-respuesta entre la concentración plasmática de melatonina y la actividad de coagulación según un análisis *in vitro*. Si se desea una terapia de combinación, se recomienda un monitoreo cuidadoso, en especial si se usa a corto plazo. La melatonina puede interactuar con la nifedipina, lo que posiblemente genere un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. El mecanismo exacto es desconocido.

Dosis

1. *Jet lag*: La dosis diarias de 0.5-5 mg parecen ser igualmente efectivas para el *jet lag*; sin embargo, la dosis de 5 mg dio como resultado un inicio más rápido del sueño y una mejor calidad que las dosis más bajas. Se prefiere la formulación de liberación inmediata y se debe administrar a la hora deseada de dormir (10 p.m. a la medianoche) al llegar al nuevo destino y durante 1-3 noches después de la llegada. Cuando se ingiere, es importante apagar las luces del cuarto y permanecer a oscuras. El valor de las formulaciones de liberación prolongada sigue siendo desconocido, ya que la evidencia sugiere que el efecto de acción rápida y de pico alto de la formulación de liberación inmediata es más efectivo. La exposición a la luz del día en la nueva zona horaria también es importante para regular el ciclo de sueño-vigilia.

2. *Insomnio:* Se han usado dosis de 0.3-10 mg de la formulación de liberación inmediata administrada por vía oral una vez por la noche. Primero se debe usar la dosis efectiva más baja y se puede repetir en 30 minutos hasta un máximo de 10-20 mg. Las formulaciones de liberación sostenida son efectivas y pueden usarse pero, como se indicó anteriormente, pueden ser inferiores a las formulaciones de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación sostenida también son más costosas.

REFERENCIAS

Agbabiaka TB *et al*. Serenoa repens (saw palmetto): A systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2009; 32:637.

Ardjomand-Woelkart K, Bauer R: Review and assessment of safety data of orally used echinacea preparations. *Planta Med* 2016; 82:17.

Banach M *et al*. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:24.

Barnes J *et al*. Echinacea species (Echinacea angustifolia (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): A review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *Pharm Pharmacol* 2005; 57:929.

Barton DL *et al*. Wisconsin ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer related fatigue: A randomized, double-blind trial, N7C2. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1230.

Birks J, Evans JG: *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD003120.

Brzezinski A *et al*. Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9:41.

Buck AC: Is there a scientific basis for the therapeutic effects of Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004; 172:1792.

Butterweck V, Schmidt M: St John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157:356.

Capasso A: Antioxidant action and therapeutic efficacy of Allium sativum L. *Molecules* 2013; 18:690.

Chen X, Hong Y, Zheng P: Efficacy and safety of gingko biloba as an adjunct therapy in chronic schizophrenia: A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015; 228:121.

Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA: Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:268.

Franco OH *et al*. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2554.

Fried MW *et al*. Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy. *JAMA* 2012; 308:274.

Garcia-Cazarin ML *et al*. Dietary supplement research portfolio at the NIH, 20092011. *J Nutri* 2014; 144:414.

Geller AI, *et al*. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *N Engl J Med* 2015; 373:1531.

Hansen MV, *et al*. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD009861.

Heitmann K *et al*. Pregnancy outcomes after prenatal exposure to echinacea: The Norwegian mother and child cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72:623.

Herxheimer A, Petrie KJ: Melatonin for the prevention and treatment of *jet lag*. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2:CD001520.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM: Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD007435.

Hudson JB: Applications of phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in infectious diseases. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:769896.

Izzo AA *et al*. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse effects, and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res* 2016; 30:4691.

Kang S, Min H: Ginseng, the immunity boost: Effects of Panax ginseng on the immune system. *J Ginseng Res* 2012; 36:354.

Kantor ED *et al*. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. *JAMA* 2016; 316:1464.

Karsch-Völk M *et al*. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD000530.

Kim HJ, Kim P, Shin CY: A comprehensive review of the therapeutic and pharmacologic effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. *J Ginseng Res* 2013; 37:8.

Komishono AM, *et al*. The effect of ginseng (genus *Panax*) on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Hum Hypertension* 2016; 30:619.

Linde K *et al*. St. John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD000448.

Liu YR *et al*. *Hypericum perforatum L.* preparations for menopause: A meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric* 2014; 17:325.

Loguercio C, Festi D: Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol* 2011; 17:2288.

Mastron JK *et al*. Silymarin and hepatocellular carcinoma: A systematic, comprehensive, and critical review. *Anticancer Drugs* 2015; 26:475.

Mengs U, Pohl RT, Mitchell T: Legalon SIL: The antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharmaceut Biotechnol* 2012; 13:1964.

Natural Medicines. Therapeutic Research Center, Somerville, MA. Available from: https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com. Subscription required to view.

Newmaster SG *et al*. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med* 2013; 11:222.

Nicolai SP *et al*. *Ginkgo biloba* for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD006888.

Qaseem A *et al*. Nonpharmacologic *versus* pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 164:350.

Rambaldi A *et al*. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD003620.

Ried K: Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: An updated meta-analysis and review. *J Nutr* 2016; 146(suppl):389S.

Ried K, Toben C, Fakler P: Effect of garlic on serum lipids: An updated metaanalysis. *Nutr Rev* 2013; 71:282.

Scheer FAJL *et al*. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: A randomized controlled trial. *Sleep* 2012; 35:1395.

Schergis JL *et al*. *Panax ginseng* in randomized controlled trials: A systematic review. *Phytother Res* 2013; 27:949.

Seida JK, Durec T, Kuhle S: North American (*Panax quinquefolius*) and Asian ginseng (*Panax ginseng*) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011:282151.

Sharma M *et al*. Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. *Phytomedicine* 2010; 17:563.

Sharma M *et al*. The efficacy of echinacea in a 3-D tissue model of human airway epithelium. *Phytother Res* 2010; 24:900.

Shi C *et al*. *Ginkgo biloba* extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice. *Int J Mol Sci* 2010; 11:107.

Tacklind J *et al*. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD001423.

Tan MS *et al*. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 43:589.

Van Vijven JP *et al*. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20:809.

Vellas B *et al*. Long term use of standardized ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): A randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:836.

Wu D *et al*. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013; 67:585.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El ajo ha demostrado beneficios significativos para reducir el colesterol total, LDL y la presión arterial sistólica y diastólica, pero los efectos son moderados y es poco probable que sean lo suficientemente grandes como para reducir los valores de esta paciente dentro del rango normal. Si bien la diabetes de esta paciente está bajo control, su hipertensión la pone en riesgo de complicaciones microvasculares de la diabetes, por lo que es necesario reevaluar su adherencia actual a la medicación, la dosis de benazepril para la hipertensión y simvastatina para la hiperlipidemia y duración de la terapia. Ella se beneficiaría al reunirse con un nutricionista, porque las cenas congeladas envasadas pueden ser altas en sodio, y esto puede elevar su presión arterial. Agregar ejercicio a su rutina semanal también podría ayudar con el control de peso y la salud cardiovascular en general. Los datos que respaldan los beneficios de la hierba de San Juan en pacientes con los fogajes son preliminares pero prometedores. Los buenos datos apoyan el uso de la hierba para aliviar los síntomas de la depresión leve a moderada cuando se usa hasta por 1 año. Sin embargo, esta paciente no es una buena candidata (la hierba es un inductor del citocromo P450 1A2, 2C9, 3A4) debido a su uso de medicamentos con receta y al potencial de interacciones entre hierbas y medicamentos. Varios suplementos dietéticos revisados en este capítulo (ajo, ginkgo y ginseng) pueden tener efectos antiplaquetarios que podrían ser aditivos con ibuprofeno. Si esta paciente también estuviera tomando warfarina, podrían ocurrir interacciones adicionales con la coenzima Q10 (estructura similar a la vitamina K), la hierba de San Juan y la melatonina (tiempo de protrombina disminuido *in vitro*), lo que llevaría a un efecto de warfarina disminuido o con glucosamina (aumento del índice internacional normalizado), lo que lleva a un mayor efecto de warfarina.

CAPÍTULO

65 Prescripción racional y escritura de la prescripción

Paul W. Lofholm, PharmD y Bertram G. Katzung, MD, PhD

Cuando un paciente con un problema clínico ha sido evaluado y se ha llegado a un diagnóstico, a menudo el médico puede elegir entre una variedad de enfoques terapéuticos. Algunas de las opciones disponibles son medicamentos, cirugía, tratamiento psiquiátrico, radioterapia, fisioterapia, educación para la salud, asesoramiento, consultas posteriores (segundas opiniones), y la ausencia de terapia. De estas opciones, la terapia con medicamentos es la más elegida. En la mayoría de los casos esto requiere la escritura de una prescripción, es decir, la orden del médico para preparar o dispensar un tratamiento específico, por lo general medicamentos, para un paciente determinado. Cuando un paciente acude al consultorio, el médico u otro profesional autorizado de la salud prescriben medicamentos 67% del tiempo, y se escribe un promedio de una prescripción por visita al consultorio, aunque se puede escribir más de una prescripción en una sola visita.

En este capítulo se presenta un plan para la prescripción. A continuación, se discuten la forma física de la prescripción, los errores comunes de prescripción y los requisitos legales que rigen las diversas características de ese proceso. Finalmente se describen algunos de los factores sociales y económicos involucrados en la prescripción y el uso de medicamentos.

PRESCRIPCIÓN RACIONAL

Como cualquier otro proceso en el cuidado de la salud, escribir una prescripción se debe basar en una serie de pasos racionales de la siguiente manera:

1. **Haga un diagnóstico específico:** Las prescripciones basadas simplemente en el deseo de satisfacer la necesidad psicológica del paciente de algún tipo de terapia a menudo son insatisfactorias, y pueden provocar efectos adversos. Se requiere un diagnóstico específico, incluso si es tentativo, para pasar al siguiente paso. Por ejemplo, en un paciente con un diagnóstico probable de artritis reumatoide, el diagnóstico y el razonamiento subyacentes deben ser claros y se deben compartir con el paciente.
2. **Considere las implicaciones fisiopatológicas del diagnóstico:** Si el trastorno se comprende bien, el prescriptor se encuentra en una mejor posición para ofrecer una terapia eficaz. Por ejemplo, el aumento del conocimiento sobre los mediadores de la inflamación hace posible un uso más eficaz de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y otros agentes utilizados en la artritis reumatoide. Al paciente se le debe proporcionar un nivel y cantidad de información apropiados sobre su fisiopatología. Muchas farmacias, sitios web y agencias públicas y privadas orientadas a la enfermedad (p. ej., Arthritis Foundation, American Heart Association, American Cancer Society, etc.) proporcionan hojas de información adecuadas para los pacientes.
3. **Seleccionar un objetivo terapéutico específico:** Se debe elegir un objetivo terapéutico para cada uno de los procesos fisiopatológicos definidos en el paso anterior. En un paciente con artritis reumatoide, el alivio del dolor mediante la reducción del proceso inflamatorio es uno de los principales objetivos terapéuticos que identifica los grupos farmacológicos a considerar. Un objetivo terapéutico diferente en la artritis reumatoide es retrasar el curso del proceso de la enfermedad, ante lo cual se podrían considerar grupos de medicamentos y prescripciones adicionales.
4. **Seleccione un fármaco de elección:** Se considerarán uno o más grupos de fármacos para cada uno de los objetivos terapéuticos especificados en el paso anterior. La selección de un fármaco de elección entre estos grupos se deduce de la consideración de las características específicas del paciente y la presentación clínica, un proceso de selección que se ha enfatizado como parte de la "medicina de precisión". Para ciertos medicamentos, características como la edad, otras enfermedades y otros medicamentos que se toman (debido al riesgo de terapia duplicada o interacciones medicamentosas), son de extrema importancia al determinar el medicamento más adecuado para manejar la presente dolencia. A medida que las herramientas de la medicina de precisión brinden información más detallada (p. ej., mutaciones de las enzimas metabolizadoras de fármacos–farmacogenómica), el proceso de selección se enfocará más. En el ejemplo del paciente con probable artritis reumatoide, sería importante saber si este tiene antecedentes de intolerancia a la aspirina o enfermedad ulcerosa, si el costo de la medicación es un factor especialmente importante y la naturaleza de la cobertura del seguro del paciente, y si hay una necesidad de una dosis diaria. Según

esta información, probablemente se seleccionaría un medicamento del grupo de AINE. Si el paciente no tiene enfermedad ulcerosa, pero sí necesita un tratamiento de bajo costo, ibuprofeno o naproxeno serían una opción racional.

5. **Determine el régimen de dosificación apropiado:** El régimen de dosificación está determinado principalmente por la farmacocinética del medicamento en ese paciente. Si se sabe que el paciente tiene una enfermedad de los órganos necesarios para la eliminación del fármaco seleccionado, se necesita un ajuste del régimen promedio. Para un medicamento como el ibuprofeno, que se elimina principalmente por los riñones, se debe evaluar la función renal. Si la función renal es normal, la vida media del ibuprofeno (aproximadamente 2 horas) requiere administración tres o cuatro veces al día. La dosis sugerida en este libro, los manuales de medicamentos y en la literatura del fabricante, es de 400-800 mg cuatro veces al día.
6. **Diseñe un plan para monitorear la acción del medicamento y determine un punto final para la terapia:** El prescriptor debe ser capaz de describir al paciente los tipos de efectos medicamentosos que serán monitoreados, y de qué manera se hará, incluyendo pruebas de laboratorio (si es necesario), y signos y síntomas que el paciente debe informar. Para condiciones que requieren un curso limitado de terapia (p. ej., la mayoría de las infecciones) la duración de la misma debe ser clara, para que el paciente no deje de tomar el medicamento de forma prematura, y sepa por qué es probable que la prescripción no necesite ser renovada. En el paciente con artritis reumatoide se debe explicar la necesidad de una terapia prolongada, tal vez indefinida, incluyendo cómo renovar periódicamente el medicamento. El prescriptor también debe especificar cualquier cambio en la condición del paciente que requiera cambios en la terapia. Por ejemplo, en el paciente con artritis reumatoide, el desarrollo de hemorragia gastrointestinal requeriría un cambio inmediato en la terapia farmacológica y un pronto análisis de la hemorragia. Las principales toxicidades que requieren atención inmediata se deben explicar claramente al paciente.
7. **Planifique un programa de educación del paciente:** El prescriptor y otros miembros del equipo de salud deben estar preparados para repetir, ampliar y reforzar la información transmitida al paciente tantas veces como sea necesario. Cuanto más tóxico es el medicamento prescrito, mayor es la importancia de este programa educativo. Se debe reconocer la importancia de informar e involucrar al paciente en cada uno de los pasos anteriores, como lo demuestra la experiencia con medicamentos teratogénicos (ver capítulo 59). Muchas farmacias proporcionan rutinariamente este tipo de información con cada prescripción que se surte, pero el prescriptor no debe asumir que esto ocurrirá.

LA PRESCRIPCIÓN

Aunque una prescripción se puede escribir en cualquier hoja de papel (siempre y cuando todos los elementos legales estén presentes), por lo general tiene un modelo específico. En la figura 65-1 se muestra un formulario impreso típico de prescripción para pacientes ambulatorios.

En el entorno hospitalario tradicional, los medicamentos se prescriben en una página particular de la ficha del hospital del paciente, llamada **hoja de orden médica (POS, physician's order sheet)** u **orden de ficha**. En un entorno de registros médicos electrónicos, las prescripciones se ejecutan a través de la entrada de pedidos electrónicos. El contenido de esa prescripción se especifica en las

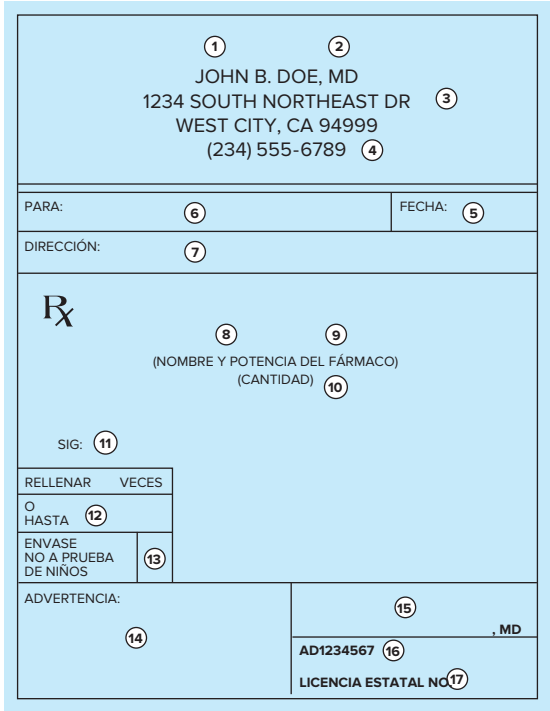


FIGURA 65-1 Hoja común de prescripción para pacientes ambulatorios. Los números circulares se explican en el texto.

normas del personal médico por el Comité de Farmacia y Terapéutica del hospital, o una autoridad similar. El nombre del paciente está impreso o escrito en el formulario; las órdenes consisten en el nombre y potencia del medicamento, la dosis, la vía y frecuencia de administración, la fecha, otra información pertinente, y la firma del prescriptor. Si no se especifica la duración de la terapia o el número de dosis (como a menudo es el caso), la medicación prosigue hasta que el prescriptor interrumpa la orden, o hasta que finalice como una cuestión de rutina de la póliza, por ejemplo, una política de *stop-order*.

Una orden de ficha típica podría ser la siguiente:

3/12/16
10:30 a.m.
(1) Ampicilina 500 mg IV q6h 5 días
(2) Aspirina 0.6 g por el recto q6h prn temp más de 101
[Firmado] Janet B. Doe, MD

Por tanto, los elementos del Cuadro clínico del hospital son equivalentes a los elementos centrales (5, 8-11, 15) de la prescripción para pacientes ambulatorios.

ELEMENTOS DE LA PRESCRIPCIÓN

Los primeros cuatro elementos (véanse los números con un círculo en la figura 65-1) de la prescripción para pacientes ambulatorios establecen la identidad del prescriptor: nombre, clasificación de la licencia (es decir, título profesional), dirección y número de teléfono de la oficina. Antes de dispensar una prescripción, el farmacéutico debe establecer la buena fe del profesional que prescribe, y debe ser capaz de ponerse en contacto con el médico que extiende sus prescripciones por teléfono por si surge alguna pregunta.

El elemento [5] es la fecha en que se escribió la prescripción. Debe estar cerca de la parte superior del formulario de prescripción, o al principio de la hoja de la orden médica (margen izquier-

do). Dado que la orden tiene importancia legal, y por lo general tiene alguna relación temporal con la fecha de la entrevista con el médico que prescribe, un farmacéutico debe negarse a surtir una prescripción sin verificar por teléfono si ha transcurrido demasiado tiempo desde su redacción.

Los elementos [6] y [7] identifican al paciente por nombre y dirección. El nombre del paciente y la dirección completa deben estar claramente detallados.

El cuerpo de la prescripción contiene los elementos [8] a [11] que especifican la medicación, la concentración y la cantidad que se debe dispensar, la dosis y las instrucciones completas de uso. Al escribir el nombre del medicamento (elemento [8]), se puede usar el nombre de la marca registrada (nombre legal, de propiedad) o el nombre genérico (no legal). Las razones para usar uno u otro se discuten a continuación. La potencia del medicamento [9] se debe escribir en unidades métricas. Sin embargo, el prescriptor debe estar familiarizado con ambos sistemas actualmente en uso: métrico y farmacéutico. A los efectos prácticos, las siguientes conversiones aproximadas son útiles:

1 grano (gr) = 0.065 gramos (g), a menudo redondeado a 60 miligramos (mg)
15 gr = 1 g
1 onza (oz) por volumen = 30 mililitros (mL)
1 cucharadita (tsp) = 5 mL
1 cucharada (tbsp) = 15 mL
1 cuarto (qt) = 1 000 mL
1 mínim = 1 gota (gtt)
20 gotas = 1 mL
2.2 libras (lb) = 1 kilogramo (kg)

La fortaleza de una solución por lo general se expresa como la cantidad de soluto en suficiente solvente para hacer 100 mL; por ejemplo, una solución de cloruro de potasio al 20% es 20 gramos de KCl por decilitro (g/dL) de solución final. Tanto la concentración como el volumen se deben escribir explícitamente.

La cantidad de medicamento prescrita debe reflejar la duración anticipada de la terapia, el costo, la necesidad de contacto continuo con la clínica o el médico, el potencial de abuso y la posibilidad de toxicidad o sobredosis. También se deben tener en cuenta los tamaños estándar en los que el producto está disponible, y si ésta es la prescripción inicial del medicamento o una prescripción repetida o renovada. Si se requieren 10 días de terapia para curar eficazmente una infección estreptocócica, se debe prescribir una cantidad apropiada para el curso completo. Las píldoras anticonceptivas a menudo se prescriben por 1 año o hasta que toque el turno del próximo examen; sin embargo, es posible que algunos pacientes no puedan pagar el suministro de un año de una sola vez; por tanto, se puede solicitar un suministro de 3 meses, con instrucciones de renovación para renovarlo tres veces, o durante 1 año (elemento [12]). Algunos planes de terceras partes (seguros) limitan la cantidad de medicamento que se puede dispensar, a menudo a solo un mes de suministro. Finalmente, cuando prescriben por primera vez medicamentos que se utilizarán para el tratamiento de una enfermedad crónica, la cantidad inicial debe ser pequeña, con renovaciones para cantidades mayores. El propósito de comenzar el tratamiento con una pequeña cantidad de medicamento es reducir el costo, si el paciente no puede tolerarlo. Una vez que se determine que la intolerancia no es un problema, una cantidad mayor comprada con menos frecuencia es a veces menos costosa.

Las instrucciones para el uso (elemento [11]) deben ser específicas del fármaco y para el paciente. Mientras más simples sean las instrucciones, mejor; y cuanto menor sea el número de dosis (y medicamentos) por día, mejor. El incumplimiento del paciente (también conocido como falta de adherencia, incumplimiento de la pauta farmacológica) es una causa importante de fracaso del tratamiento. Para ayudar a los pacientes a recordar la ingestión de sus medicamentos, los prescriptores a menudo dan instrucciones de que los medicamentos se tomen a la hora de comer o a la hora de acostarse. Sin embargo, es importante preguntar acerca de los hábitos alimenticios del paciente y otros patrones de estilo de vida, ya que muchos pacientes no comen tres comidas al día espaciadas regularmente.

Las instrucciones sobre cómo y cuándo tomar los medicamentos, la duración de la terapia y el propósito del medicamento deben ser explicados a cada paciente tanto por el prescriptor como por el farmacéutico. (Ninguno debe asumir que el otro lo hará). Además, el nombre del medicamento, el propósito para el cual se administra y la duración de la terapia se deben escribir en cada etiqueta, para que el medicamento se pueda identificar fácilmente en caso de sobredosis. Una instrucción que diga "ingerir según las indicaciones" puede ahorrar el tiempo que lleva escribir las órdenes, pero a menudo conduce al incumplimiento, a la confusión del paciente y al error de medicación. Las instrucciones de uso deben ser claras y concisas, para evitar la toxicidad y obtener los mayores beneficios de la terapia.

Aunque las instrucciones para el uso ya no se escriben en latín, muchas abreviaturas latinas de farmacia (y algunos otras incluidas a continuación) aún están en uso. El conocimiento de estas abreviaturas es esencial para el farmacéutico dispensador, y a menudo es útil para el prescriptor. Algunas de las abreviaturas que todavía se usan se enumeran en el cuadro 65-1.

Nota: Siempre es más seguro escribir las instrucciones sin abreviar.

Los elementos [12] a [14] de la prescripción incluyen información de renovación, exención del requisito de envases a prueba de niños, e instrucciones de etiquetado adicionales (por ejemplo, advertencias como "pueden causar somnolencia", "no beber alcohol"). Los farmacéuticos ponen el nombre del medicamento en la etiqueta a menos que el prescriptor indique lo contrario, y algunos medicamentos tienen el nombre del medicamento sellado o impreso en la tableta o cápsula. Los farmacéuticos deben colocar la fecha de vencimiento del medicamento en la etiqueta. Si el paciente, o quien prescribe, no solicita la exención de los envases a prueba de niños, el farmacéutico o dispensador debe colocar el medicamento en dicho recipiente. Los farmacéuticos no pueden renovar un medicamento de prescripción sin la autorización del prescriptor. Los prescriptores pueden otorgar la autorización para renovar prescripciones al momento de escribir la prescripción, o por teléfono, o electrónicamente. Los elementos [15] a [17] son la firma del prescriptor y otros datos de identificación, como la identificación del proveedor nacional (NPI), el número de DEA (*Drug Enforcement Administration*) o el número de licencia del estado.

PRESCRIBIENDO ERRORES

Desafortunadamente, los errores de prescripción son comunes. Varios grupos brindan información en línea sobre prácticas diseñadas para reducir o documentar tales errores, por ejemplo, el Institute for Safe Medication Practices (ISMP; http://www.ismp.org/) y el National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Program (MERP; http://www.nccmerp.org/about-medication-errors).

CUADRO 65-1 Abreviaturas utilizadas en prescripciones y órdenes de gráficos

Abreviatura	Explicación	Abreviatura	Explicación
ā	antes	PO	por la boca
ac	antes de las comidas	PR	por el recto
agit	agitar, mover	prn	cuando sea necesario
Aq	agua	q	cada
Aq dest	agua destilada	qam, om	todas las mañanas
bid	dos veces al día	qd (no usar)	todos los días (escribir "a diario")
c̄	con	qh, q1h	cada hora
cap	cápsula	q2h, q3h, etc.	cada 2 horas, cada 3 horas, etc.
D5W, D_5W	dextrosa a 5% en agua	qhs	todas las noches antes de acostarse
dil	disolver, diluir	qid	cuatro veces al día
disp, dis	dispensar	qod (no usar)	día por medio
elix	elixir	qs	en cantidad suficiente
ext	extracto	rept, repet	puede repetirse
g	gramo	Rx	tomar
gr	grano	s̄	sin
gtt	gotas	SC, SQ	subcutáneo
h	hora	sid (veterinaria)	una vez al día
hs	antes de acostarse	Sig, S	etiqueta
IA	intra-arterial	sos	si es necesario
IM	intramuscular	s̄s̄, ss	la mitad
IV	intravenoso	stat	de inmediato
IVPB	IV en adición	sup, supp	supositorio
kg	kilogramos	susp	suspensión
mcg, µg (no usar)	microgramos (escriba siempre "microgramos")	tab	tableta
mEq, meq	miliequivalente	tbsp, T (no use)	cucharada (siempre escriba "15 mL")
mg	miligramo	tid	tres veces al día
no	número	Tr, tinct	tintura
no rep	no repetir	tsp (no usar)	cucharadita (escriba siempre "5 mL")
OD	ojo derecho	U (no usar)	unidades (escriba siempre "unidades")
OS, OL	ojo izquierdo	vag	vaginal
OTC	de venta libre	i, ii, iii, iv, etc.	uno, dos, tres, cuatro, etc.
OU	ambos ojos	ʒ (no usar)	dram (en medida fluida 3.7 mL).
p̄	después	℥ (no usar)	onza (en medida fluida mide 29.6 mL)
pc	después de las comidas		

Todas las órdenes de prescripción deben ser legibles, inequívocas, fechadas (y cronometradas en el caso de una orden de presentación), y firmadas claramente para una comunicación óptima entre el prescriptor, el farmacéutico y la enfermera. Además, una buena prescripción u orden de ficha debe contener suficiente información para permitir que el farmacéutico o la enfermera descubran posibles errores antes de dispensar o administrar el medicamento.

Ciertos tipos de errores de prescripción son particularmente comunes. Estos incluyen errores que implican la omisión de la información necesaria, mala escritura que quizás conduzca a errores en la dosis o al momento de la aplicación, y la prescripción de medicamentos que son inapropiados para la situación específica.

OMISIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los errores de omisión son comunes en las órdenes hospitalarias y pueden incluir instrucciones para "reanudar los medicamentos preoperatorios", lo que supone que hay disponible un registro completo y preciso de los "medicamentos preoperatorios"; "Continuar fluidos IV presentes", que no indica exactamente qué fluidos se van a administrar, en qué volumen y durante qué periodo de

tiempo; o "continuar con gotas para los ojos", que omiten mencionar qué ojo se va a tratar, así como el medicamento, la concentración y la frecuencia de administración. Los pedidos de ficha también pueden dejar de suspender un medicamento previo cuando se comienza uno nuevo; pueden no indicar si se debe usar una forma regular o de acción prolongada; pueden fallar al especificar una fortaleza o la indicación para formas de acción prolongada; o pueden autorizar el uso "según sea necesario" (prn) sin establecer qué condiciones justificarán la necesidad.

POBRE ESCRITURA DE PRESCRIPCIÓN

Es tradicional que la escritura deficiente en las prescripciones se ejemplifique con la letra ilegible. Sin embargo, son comunes otros tipos de pobre escritura, y a menudo son más peligrosos. Uno de los más importantes es el punto decimal ambiguo o fuera de lugar. Por tanto, ".1" se malinterpreta fácilmente como "1", una sobredosis multiplicada por diez si el punto decimal no es claro e inconfundible. Este peligro se evita fácilmente precediendo siempre el punto decimal con un cero. Por otro lado, agregar un cero innecesario después de un punto decimal aumenta el riesgo de una sobredosis multiplicada por diez, porque "1.0 mg" se puede interpretar mal fácilmente como "10 mg", mientras que "1 mg" no lo es. La barra oblicua o inclinada ("/") se usaba tradicionalmente como sustituto del punto decimal. Esto se debe abandonar porque se lee con demasiada facilidad como el número "1". Del mismo modo, la abreviatura "U" para las unidades nunca se debe usar porque "10 U" con facilidad se puede interpretar mal como "100" la palabra "unidades" *siempre* debe escribirse. Las dosis en microgramos siempre deben tener esta unidad escrita porque la forma abreviada ("μg") se puede malinterpretar fácilmente como "mg", ¡una sobredosis de 1 000 veces! Los pedidos de medicamentos que especifiquen sólo el número de unidades de dosificación, y no la dosis total requerida, no se deben llenar si existe más de una unidad de dosificación de tamaño para ese medicamento. Por ejemplo, ordenar "una ampolla de furosemida" es inaceptable porque la furosemida está disponible en ampollas que contienen 20, 40 o 100 mg del fármaco. La abreviatura "OD" debe usarse (si es que se hace) sólo para significar "ojo derecho"; se ha utilizado para "todos los días" y ha causado una administración inadecuada de medicamentos en el ojo. Del mismo modo, "Q.D." o "QD" no se debe utilizar porque a menudo se lee como "QID", lo que da como resultado cuatro dosis diarias en lugar de una. Los acrónimos y abreviaturas como "ASA" (aspirina), "5-ASA" (ácido 5-aminosalicílico), "6MP" (6-mercaptopurina), etc., no se deben usar; los nombres de los medicamentos se deben escribir. La escritura poco clara puede ser letal cuando hay medicamentos con nombres similares pero con efectos muy diferentes, por ejemplo, acetazolamida y acetohexamida, metotrexato y metolazona. En esta situación, lo mejor es evitar los errores al anotar la indicación del medicamento en el cuerpo de la prescripción, por ejemplo, "acetazolamida, para el glaucoma". Los comités de farmacia y terapéutica han desarrollado algunos principios adicionales para reducir los errores, tal como una la lista High-Alert Medication, y usar una coma (en Estados Unidos) cuando la dosis excede 999.

PRESCRIPCIONES INAPROPIADAS DE MEDICAMENTOS

Prescribir un medicamento inapropiado para un paciente en particular a menudo resulta de no reconocer las contraindicaciones impuestas por otras enfermedades que el paciente pueda tener, no obtener información sobre otros medicamentos que el paciente está tomando (incluso medicamentos de venta libre), o no reconocer posibles incompatibilidades fisicoquímicas entre medicamentos que pueden reaccionar entre sí. Las contraindicaciones para los medicamentos en presencia de otras enfermedades o características farmacocinéticas se enumeran en las discusiones de los medicamentos descritos en este libro. El prospecto del fabricante por lo general contiene información similar. Muchas de las interacciones medicamentosas importantes se enumeran en el capítulo 66 de este libro, así como en los prospectos de los paquetes.

Las incompatibilidades fisicoquímicas son especialmente preocupantes cuando se planifica la administración parenteral. Por ejemplo, ciertas preparaciones de insulina no deben mezclarse. De manera similar, la administración simultánea de antiácidos o productos con alto contenido de metal puede comprometer la absorción de muchos fármacos en el intestino, p. ej., las tetraciclinas. El prospecto que se adjunta en el paquete, y el *Handbook on Injectable Drugs* (ver Referencias) son buenas fuentes para esta información.

PRESCRIPCIÓN-E

El setenta por ciento de las prescripciones en Estados Unidos ahora se prescriben por vía electrónica. El Congreso ha aprobado la legislación relacionada con la prescripción electrónica, incluido el Medicare Improvement for Patients and Providers Act (MIPPA) y el Medicare and Medicaid Electronic Health Record Incentive Program o "programa de uso significativo". La prescripción electrónica proporciona un flujo electrónico de información entre prescriptor, intermediario, farmacia y plan de salud. El plan de salud puede proporcionar información sobre la elegibilidad del paciente, el formulario, los beneficios, los costos, y a veces un historial de medicamentos. El prescriptor selecciona la medicación, fortaleza, forma de dosificación, cantidad e instrucciones de uso, y la prescripción se transmite a la farmacia donde se llenan los campos de datos apropiados. El farmacéutico revisa el pedido y, si corresponde, dispensa la prescripción. El sistema electrónico debe cumplir con la Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), y a menudo existe un acuerdo de asociación comercial entre las partes involucradas.

Los prescriptores pueden obtener información de apoyo a la decisión, tal como la información sobre la interacción fármaco-fármaco, o información sobre costos antes de la prescripción, como parte de la información del plan de salud. Las prescripciones pueden ser claras en sus escritos, pero las listas de medicamentos desplegables pueden crear nuevos errores. Las renovaciones de prescripciones se pueden procesar electrónicamente, y el uso indebido o abuso de medicamentos se puede identificar. En teoría, el tiempo para procesar las órdenes de prescripción se debería reducir, y los pacientes tendrían sus medicamentos listos cuando llegaran a la farmacia.

La DEA ha emitido reglas para la prescripción electrónica de sustancias controladas. En la actualidad sólo los prescriptores registrados pueden prescribir electrónicamente, y se necesitarán varias fuentes independientes de pruebas de identificación: un número único de pin, o un escáner de retina, o una huella dactilar. El objetivo es prevenir la desviación de medicamentos. Los inscritos en la DEA, incluidas las farmacias y los médicos, pueden ordenar medicamentos controlados a través de una computadora utilizando un formulario específico una vez que estén certificados (CSOS, *Controlled Substances Ordering System*).

CUMPLIMIENTO

El cumplimiento (también llamado adherencia) es la medida en que los pacientes siguen las instrucciones del tratamiento. Hay cuatro tipos de incumplimiento que conducen a errores de medicación y a un aumento de los costos de atención médica, como se indica a continuación:

1. El paciente fracasa en obtener el medicamento. Algunos estudios sugieren que un tercio de los pacientes nunca reciben sus prescripciones. Los pacientes por lo general abandonan el hospital sin obtener sus medicamentos de alta, debido a que el asegurador no reembolsa al hospital; otros abandonan el hospital sin que se les reanuden sus medicamentos de pre-hospitalización. En muchos casos los pacientes no pueden pagar los medicamentos prescritos.
2. El paciente no toma la medicación según lo prescrito. Los ejemplos incluyen dosificación incorrecta, frecuencia de administración incorrecta, tiempo o secuencia de administración inadecuada, vía o técnica de administración incorrecta, o tomar los medicamentos con un propósito equivocado. Por lo general esto es resultado de una comunicación inadecuada entre el paciente, el prescriptor y el farmacéutico.
3. El paciente interrumpe prematuramente la medicación. Esto puede ocurrir, por ejemplo, si el paciente asume incorrectamente que la medicación ya no es necesaria porque la botella está vacía, o se ha producido una mejoría sintomática.
4. El paciente (u otra persona) toma medicamentos inapropiadamente. Por ejemplo, el paciente puede compartir un medicamento con otros por diversas razones.

Varios factores fomentan el incumplimiento. Algunas enfermedades no causan síntomas (p. ej., hipertensión); por tanto, los pacientes con estas enfermedades no tienen síntomas que les recuerden tomar sus medicamentos. Los pacientes con afecciones dolorosas como la artritis pueden cambiar continuamente los medicamentos con la esperanza de encontrar uno mejor. Las características de la terapia en sí misma pueden limitar el grado de cumplimiento; los pacientes que toman un medicamento una vez al día son mucho más propensos a cumplirlo que los que toman un medicamento cuatro veces al día. Diversos factores del paciente también juegan un papel en el cumplimiento. Los pacientes que viven solos son mucho menos propensos a cumplir que los pacientes casados de la misma edad. El envasado también puede ser un impedimento para el cumplimiento, los pacientes con artritis de edad avanzada a menudo tienen dificultades para abrir sus envases de medicamentos. La falta de transporte, así como diversas creencias culturales o personales sobre los medicamentos, son también barreras para el cumplimiento. Por ejemplo, algunos padres se niegan a permitir que sus hijos se vacunen debido a un miedo equivocado al autismo.

Las estrategias para mejorar el cumplimiento incluyen una mejor comunicación entre el paciente y los miembros del equipo de atención médica; evaluación de las condiciones personales, sociales y económicas (a menudo reflejadas en el estilo de vida del paciente); desarrollo de una rutina para tomar medicamentos (p. ej., a la hora de comer si el paciente tiene comidas regulares); provisión de sistemas para ayudar a tomar medicamentos (es decir, recipientes que separan las dosis de los medicamentos por día de la semana, o despertadores de medicamentos que recuerdan a los pacientes tomar sus medicamentos); y envío de recordatorios de recarga por parte del farmacéutico a pacientes que toman medicamentos de manera crónica. El paciente con posibilidad de suspender un medicamento, debido a la percepción de un problema relacionado con el fármaco, debe recibir instrucciones sobre cómo controlar y comprender los efectos del medicamento. El cumplimiento a menudo se puede mejorar mediante la participación activa del paciente en el tratamiento.

FACTORES LEGALES (ESTADOS UNIDOS)

El gobierno de Estados Unidos reconoce dos clases de medicamentos: 1) medicamentos de venta libre (OTC) y 2) los que requieren una prescripción de un proveedor autorizado (Rx Only). Los medicamentos de venta libre son aquellos que cualquier persona puede autoadministrarse de manera segura para condiciones autolimitantes, y para los que se pueden escribir prospectos apropiados para la comprensión de alguien no especializado (consulte el capítulo 63). La mitad de todas las dosis de medicamentos que consume el público estadounidense son medicamentos OTC. En 2014 se gastaron en Estados Unidos $373.9 miles de millones en medicamentos prescritos y $30.7 miles de millones en medicamentos de venta libre, más que en cualquier otro país.

Los médicos, dentistas, podólogos y veterinarios —y en muchos estados, farmacéuticos, enfermeras, asistentes médicos y optometristas especializados— tienen autoridad para prescribir ciertos medicamentos (aquellos que llevan la leyenda federal "Rx Only") sobre la base de su entrenamiento en diagnóstico y tratamiento (ver recuadro: ¿Quién puede prescribir?). Dependiendo del estado, los practicantes de nivel medio pueden prescribir/suministrar prescripciones. Los farmacéuticos están autorizados a dispensar prescripciones de acuerdo con la orden del profesional que prescribe, siempre que la orden del medicamento sea apropiada y racional para el paciente. Las enfermeras están autorizadas para administrar medicamentos a pacientes sujetos a la orden de un prescriptor.

Debido a la multiplicidad de terceras partes prestatarias (aseguradoras de salud) y reclamantes del Medicare y Medicaid, el concepto de procesamiento y prescripción electrónica ("e-prescribing") ha devenido en urgente. (Puede encontrar más información acerca de la prescripción electrónica en http://www.cms.gov/Medicare/E-Health/Eprescribing/.) Para estandarizar aún más la transmisión electrónica de prescripciones y la facturación, los Centros de Medicare y Medicaid (CMS) emitieron reglamentos, vigentes desde 2008, que requieren que todos los proveedores de atención médica de Estados Unidos obtengan un número en el sistema National Provider Identification (NPI). Este identificador de 10 dígitos es emitido por el National Plan and Provider Enumeration System (NPPES) en el sitio https://NPPES.cms.hhs.gov. El objetivo del NPI es identificar todas las transacciones de atención médica (y los costos asociados) incurridas por un médico en particular, con un solo número.

Además del número de identificación único del proveedor de atención médica, algunos estados requieren que las prescripciones de sustancias controladas se escriban en formularios de prescripción de seguridad, resistentes a la manipulación. El propósito de esta legislación es evitar falsificaciones y reforzar el control de los formularios de órdenes de prescripción.

El concepto de prescripción "segura" fue ampliado por el gobierno federal en 2008 a todas las prescripciones escritas para pacientes de Medicaid. Cualquier prescripción para un paciente de Medicaid se debe escribir en un formulario de seguridad, si el farmacéutico recibe compensación por el servicio de prescripción. A su vez se eliminó el uso de formularios de prescripción "triplicados", y se reemplazó por un sistema de transmisión electrónica en línea, mediante el cual los pedidos de las prescripciones de la Lista

¿Quién puede prescribir?

Tradicionalmente el derecho a prescribir medicamentos ha sido responsabilidad del médico, dentista, podiatra o veterinario. La prescripción ahora incluye, en varios estados y en diversos grados, farmacéuticos, enfermeros practicantes, enfermeras parteras, asistentes de médicos y optómetras (consulte el cuadro 65-2 a continuación). En el futuro, los fisioterapeutas puede que tengan licencia para prescribir medicamentos relevantes para su práctica. El desarrollo de grandes organizaciones de atención de salud ha fortalecido en gran medida esta expansión de los derechos de prescripción, porque ofrece a estos organismos económicos extremadamente poderosos una forma de reducir sus gastos.

Las principales organizaciones que controlan el privilegio de prescribir en Estados Unidos son los consejos estatales, bajo los poderes que les delegan las legislaturas estatales. Muchas juntas estatales han intentado reservar cierta medida de la responsabilidad primaria de prescribir a los médicos, al exigir que el profesional auxiliar trabaje con, o bajo un médico, de acuerdo con un protocolo específico. En el estado de California, este protocolo debe incluir una declaración de los requisitos de capacitación, supervisión, y documentación del acuerdo, y debe especificar los requisitos de referencia, las limitaciones a la lista de medicamentos que se pueden prescribir (es decir, un formulario) y un método de evaluación por el médico supervisor. El protocolo debe estar por escrito y actualizarse periódicamente.

Las siguientes reglas rigen la prescripción por parte de los no médicos en diversos estados en el momento de escribir estas líneas.

En casi todos los estados, los enfermeros practicantes (NP) y los asistentes médicos (PA) pueden prescribir con o sin supervisión médica, dependiendo del estado. Del mismo modo, los optometristas pueden prescribir medicamentos seleccionados del formulario para indicaciones oftalmológicas.

Los farmacéuticos pueden iniciar prescripciones en tres estados: Montana, Nuevo México y Carolina del Norte. Pueden practicar con médicos en programas colaborativos de gestión de terapia con medicamentos (CDTM) en 47 estados; todos excepto Nueva York, Maine, Oklahoma y Alabama.

Los farmacéuticos pueden prescribir sustancias controladas bajo supervisión médica en California, Massachusetts, Montana, Nuevo México, Carolina del Norte, Ohio y Washington.

Nuevo México otorga autoridad para prescribir a psicólogos médicos con capacitación avanzada.

CUADRO 65-2 Autoridad de prescripción de ciertos profesionales aliados de la salud en estados seleccionados

Estado	Farmacéuticos	Enfermeros practicantes	Asistentes Médicos	Optometristas
California	Sí, según el protocolo;[1] debe estar entrenado en clínica práctica	Sí[2]	Sí, bajo el protocolo[1]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Florida	Sí, de acuerdo con el formulario estatal; protocolo no necesario	Sí[2]	Sí[2]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Michigan	Sí, bajo protocolo; debe estar especialmente calificado por educación, entrenamiento o experiencia	Sí[2]	Sí[2]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Mississippi	Sí, en virtud del protocolo en un entorno institucional	Sí[2] bajo condiciones estrictas especificadas	No	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Nevada	Sí, bajo protocolo, dentro de un centro médico autorizado	Sí[2]	Sí[2]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Nuevo México	Sí, bajo protocolo, debe ser "farmacéutico clínico"	Sí; No necesita supervisión médica	Sí[2]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Dakota del norte	Sí, bajo protocolo en un entorno institucional	Sí; No necesita supervisión médica	Sí[2]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Oregon	Sí, bajo las pautas establecidas por la junta estatal	Sí; No necesita supervisión médica	Sí[2]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Texas	Sí, en virtud del protocolo establecido para un particular paciente en un entorno institucional	Sí; no necesita supervisión médica	Sí	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos
Washington	Sí, bajo las pautas establecidas por la junta estatal	Sí; no necesita supervisión médica	Sí[2]	Sí; limitado a ciertas clases de medicamentos

[1] Bajo protocolo; ver cuadro: ¿Quién puede prescribir?

[2] En colaboración o bajo la supervisión de un médico.

II, la Lista III y la Lista IV se transmiten a una empresa que actúa como depósito de estas transacciones. En California se le llama el programa CURES (*Controlled Substances Utilization Review and Evaluation System*). A los prescriptores se les proporciona un registro de quién prescribió, cuál medicamento controlado, y a qué paciente. Se puede encontrar información adicional sobre CURES en http://oag.ca.gov/cures-pdmp.

En Estados Unidos los medicamentos de prescripción están controlados por la US Food and Drug Administration (FDA), como se describe en el capítulo 1. La inscripción de reconocimiento federal, y el prospecto, son parte de los requisitos del envasado para todos los medicamentos prescritos. El prospecto es el folleto oficial que establece las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y dosificación del medicamento.

El prescriptor, al escribir y firmar una orden de prescripción, controla quién puede obtener medicamentos prescritos. El farmacéutico puede comprar estos medicamentos, pero sólo se pueden dispensar por orden de un prescriptor legalmente calificado. Por

CUADRO 65-3 Clasificación de sustancias controladas (consulte la cubierta interior frontal para ejemplos)

Programa	Potencial de abuso	Otros comentarios
I	Alto	No hay uso médico aceptado; no aceptado como medicamento por falta de seguridad.
II	Alto	Uso médico aceptado en la actualidad. El abuso puede conducir a dependencia psicológica o física.
III	Menor que I o II	Uso médico aceptado en la actualidad. Potencial moderado o bajo para dependencia física y alto para dependencia psicológica.
IV	Menor que III	Uso médico aceptado en la actualidad. Limitado potencial de dependencia.
V	Menor que IV	Uso médico aceptado en la actualidad. Dependencia limitada posible.

tanto, una **prescripción** es en realidad tres cosas: **la orden del prescriptor en la ficha del paciente**, la **orden escrita a la que se remite el farmacéutico al dispensar** y **el recipiente del medicamento con una etiqueta adherida** para el paciente.

Mientras que la FDA de Estados Unidos controla los medicamentos, su etiquetado y distribución, las legislaturas estatales controlan quién puede prescribir medicamentos a través de sus juntas de licencias, por ejemplo, la Junta de Examinadores Médicos. Los prescriptores deben aprobar exámenes, pagar honorarios y, en el caso de algunos estados y algunas profesiones, cumplir con otros requisitos de re-licencia, tal como educación continuada. Si se cumplen estos requisitos, el prescriptor tiene licencia para ordenar la dispensación de medicamentos.

La FDA Amendments Act de 2007 otorgó a la FDA la autoridad para exigir a los fabricantes una **Estrategia de Mitigación y Evaluación de Riesgos (REMS)** para garantizar que los beneficios de un medicamento o producto biológico sean superiores a sus riesgos. El objetivo de esta estrategia es informar a los médicos sobre los riesgos y beneficios destacados. Además, algunos medicamentos tienen "advertencias en recuadro" para elucidar sus riesgos como parte del etiquetado obligatorio de la FDA.

El gobierno federal y los estados imponen además restricciones especiales a los medicamentos según el potencial de abuso que se percibe (cuadro 65-3). Dichos medicamentos incluyen opiáceos, alucinógenos, estimulantes, depresores y esteroides anabólicos. Cuando es necesario prescribir estos medicamentos se deben cumplir requisitos especiales. El Controlled Drug Act exige que los prescriptores y dispensadores se registren en la Agencia Antidrogas (DEA), paguen una tarifa, reciban un número de registro personal y mantengan registros de todos los medicamentos controlados, prescritos o despachados. Cada vez que se prescriba un medicamento controlado, debe aparecer un número válido de la DEA en la prescripción. En Estados Unidos hay una epidemia de opioides con el aumento de las sobredosis. Para combatir esta tendencia de salud pública, se está instituyendo la educación de los prescriptores, el seguimiento de los patrones de prescripción, las limitaciones en los montos prescritos, y la educación dirigida.

Las prescripciones de sustancias con un alto potencial de abuso (medicamentos de la Lista II) no se pueden renovar sin una nueva prescripción. Sin embargo, se pueden escribir varias prescripciones para el mismo medicamento con instrucciones de no dispensar antes de una fecha determinada, hasta un total de 90 días. Las prescripciones para las Listas III, IV y V se pueden renovar si se solicitan, pero hay un máximo de cinco recargas, y en ningún caso se puede volver a llenar la prescripción después de 6 meses a partir de la fecha de escritura. Las órdenes de medicamentos de la Lista II no se pueden transmitir por teléfono, y algunos estados requieren una prescripción de seguridad a prueba de manipulaciones para reducir las posibilidades de desviación de medicamentos.

Estas leyes de prescripción restrictivas están destinadas a limitar la cantidad de medicamentos de abuso que se ponen a disposición del público.

Desafortunadamente, los inconvenientes ocasionados por estas leyes— y el temor injustificado de los propios profesionales médicos con respecto al riesgo de tolerancia y adicción del paciente— continúan obstaculizando el tratamiento adecuado de los pacientes con afecciones terminales. Esto ha demostrado ser particularmente cierto en niños y pacientes ancianos con cáncer. *No hay excusa para el tratamiento inadecuado del dolor en un paciente terminal; la adicción no sólo es irrelevante en un paciente así, sino que es poco común en pacientes que están siendo tratados por dolor* (vea el capítulo 31). Es de lamentar que la iniciativa llevada a cabo hace varios años para controlar el dolor de manera más activa haya llevado al uso excesivo de opioides en pacientes con dolor crónico, una afección que no responde bien a estos medicamentos. El uso crónico de oxicodona, hidrocodona y metadona ha provocado un marcado aumento en la habituación, sobredosis y muertes. Como resultado, la mayoría de las autoridades profesionales ahora recomiendan limitar el uso de cualquier opioide sólo al dolor agudo, y el uso de NSAID y otras terapias no adictivas en condiciones crónicas.

Algunos estados han reconocido la subutilización de analgésicos en el tratamiento del dolor asociado con afecciones crónicas y terminales. En California, al recibir una copia del pedido del prescriptor, por ejemplo por fax, un farmacéutico puede escribir una prescripción para una sustancia de la Lista II para un paciente bajo cuidados paliativos, o que vive en un centro de enfermería especializada, o en los casos en que se espera que el paciente viva menos de 6 meses, siempre que el prescriptor refrende el pedido (por fax); la palabra "exención" con número de código reglamentario está escrita en una prescripción típica, lo que proporciona un acceso más fácil para los enfermos terminales.

El uso de medicamentos con y sin etiqueta

En Estados Unidos la FDA aprueba un medicamento sólo para los usos específicos propuestos y documentados por el fabricante en su New Drug Application (consulte el capítulo 1). Estos usos o indicaciones aprobados (*etiquetados*) se establecen en el prospecto que acompaña al medicamento. Por diversas razones, estas indicaciones etiquetadas pueden no incluir todas las condiciones en las que el medicamento podría ser útil. Por tanto, un médico puede desear prescribir el agente para alguna otra condición clínica no aprobada (*sin etiqueta*), a menudo sobre la base de evidencia científica adecuada, o incluso convincente. Las leyes federales que rigen las regulaciones de la FDA y el uso de medicamentos no imponen restricciones al uso no aprobado.*

* "Una vez que un producto ha sido aprobado para comercialización, un médico puede prescribirlo para usos o en regímenes de tratamiento o poblaciones de pacientes que no estén incluidos en la etiqueta aprobada. Tales usos "no aprobados" o, más precisamente, "sin etiqueta" pueden ser apropiados y racionales en ciertas circunstancias, y pueden de hecho reflejar enfoques de la terapia farmacológica que han sido extensamente informados en la literatura médica". FDA Drug Bull 1982;12:4.

Incluso si el paciente sufre una lesión por el medicamento, su uso para un propósito no etiquetado no constituye en sí mismo una "negligencia". Sin embargo, los tribunales pueden considerar el etiquetado insertado en la envoltura como una lista completa de las indicaciones para las cuales el medicamento se considera seguro, a menos que el médico pueda demostrar que otro uso se considera seguro por medio de un testimonio pericial competente.

Vigilancia de la seguridad de medicamentos

Las agencias gubernamentales reguladoras de medicamentos tienen la responsabilidad de monitorear la seguridad de los medicamentos. En Estados Unidos el programa **Med Watch**, patrocinado por la FDA, recopila datos sobre la seguridad y los efectos adversos de los medicamentos (ADE), a través de informes obligatorios por parte de los fabricantes de medicamentos y los informes voluntarios de los profesionales de la salud. Los profesionales pueden enviar informes sobre cualquier efecto sospechoso de droga adversa (o dispositivo médico) usando un formulario simple que se puede obtener de http://www.fda.gov/medwatch/index.html. Se espera que la FDA use estos datos para establecer una tasa de efectos adversos. No está claro que la FDA tenga recursos suficientes en la actualidad para llevar a cabo este mandato, pero están facultados para tomar nuevas medidas reguladoras si lo considera necesario. Existe un programa similar de notificación de vacunas para monitorear la seguridad de las vacunas (VAERS, *vaccine adverse event reporting system* sistema de notificación de eventos adversos de vacunas). La página de inicio de la FDA se puede encontrar en https://vaers.hhs.gov.

La FDA también ha aumentado los requisitos para el etiquetado de medicamentos que conllevan riesgos especiales. Se requieren dispensadores de medicamentos para distribuir "Guías Med" a los pacientes cuando se dispensan estos medicamentos. Estas guías son generadas por los fabricantes de los medicamentos. Además, los farmacéuticos a menudo brindan a los pacientes materiales educativos que describen el medicamento, su uso, los efectos adversos, los requisitos de almacenamiento, los métodos de administración, qué hacer cuando se olvida una dosis, y la posible necesidad de una terapia continua.

FACTORES SOCIOECONÓMICOS

El costo de las prescripciones

Múltiples factores están involucrados en el precio de los productos farmacéuticos. Los costos de investigación, los costos de comercialización, los costos de producción, los costos de envío, los costos regulatorios, y los beneficios, contribuyen al precio de un medicamento. Las compañías de seguros pagan por el medicamento porque las reglamentaciones exigen un amplio formulario. Las leyes y regulaciones federales requieren que los comités de farmacia y terapéutica de Medicare Parte D tomen decisiones de cobertura de medicamentos con prescripciones basadas en evidencia científica y estándares de práctica, y también para prevenir la discriminación en la terapia con medicamentos de un paciente. Debido a que estas compañías son de propiedad pública, los accionistas ejercen una gran influencia para maximizar las ganancias. Si bien el costo de fabricar el medicamento puede ser de 20% (o menos) del precio al por mayor, los costos antes mencionados contribuyen al costo del medicamento para el farmacéutico o el médico. La avaricia y la influencia excesiva de los fondos de los accionistas (en oposición a los intereses de los consumidores) agregan otro componente del costo, y algunas veces han provocado incrementos sorprendentes en el precio de medicamentos establecidos desde hace tiempo (que no tienen costos de desarrollo actuales) y los más nuevos. En el caso de la pirimetamina, un fármaco simple y de larga duración usado para la toxoplasmosis, el precio en Estados Unidos aumentó de aproximadamente $13/tableta a $750/tableta en 2015 cuando una nueva compañía adquirió los derechos de este medicamento. En 2016 el precio de la formulación de epinefrina más comúnmente utilizada para la anafilaxis (Epi-Pen) aumentó de $50 a $300 por dosis única, aunque no se realizaron cambios en el medicamento, el vehículo, o la unidad de inyección.

Se aplica una situación más complicada al precio de moléculas nuevas y complejas que, a diferencia de los ejemplos anteriores, requirieron inversión masiva en investigación, desarrollo y fabricación, por ejemplo, los nuevos agentes utilizados para la hepatitis B y C. Estos agentes son extremadamente costosos en Estados Unidos. ($75 000-$120 000 por tratamiento), pero los fabricantes justifican que el costo es menor que la alternativa (que a menudo es el trasplante de hígado). De hecho, estos "medicamentos especializados" representan un tercio del gasto en medicamentos en Estados Unidos.

Debido a que el Congreso de Estados Unidos actualmente prohíbe las negociaciones de precios por parte del mayor comprador de medicamentos (Medicare), el público no tiene protección contra los precios excesivos por parte de los fabricantes. Actualmente, sólo la Administración de Veteranos y las agencias más grandes de administración de beneficios farmacéuticos privados (PBM) pueden negociar precios, y como resultado, los gastos en medicamentos constituyen una gran y creciente carga para los pacientes, el Medicare y las aseguradoras de salud privadas.

Prescripción genérica

La dispensa de medicamentos genéricos representa 10% del gasto total en medicamentos de Estados Unidos, pero 90% de los medicamentos dispensados. La prescripción por nombre genérico ofrece flexibilidad al farmacéutico para seleccionar el producto farmacológico en particular para completar el pedido, y ofrece al paciente un ahorro potencial cuando hay competencia de precios. Por ejemplo, la marca de un sedante popular es *Valium*. El nombre genérico (público, no de propiedad) de la misma sustancia química adoptada por la United States Adopted Names (USAN), y aprobado por la FDA, es *diazepam*. Todos los medicamentos con diazepam en Estados Unidos cumplen con los estándares farmacéuticos expresados en la *United States Pharmacopeia (USP)*. Sin embargo, hay diversos fabricantes, y los precios varían. Para los medicamentos de uso común, la diferencia en el costo entre el producto con nombre comercial y los productos genéricos varía de menos de dos veces a más de 100 veces. Para los medicamentos con un mercado limitado (p. ej., pirimetamina, Epi-Pen), el incentivo para la fabricación y comercialización de genéricos es muy bajo, por lo que sólo uno o dos genéricos (o ninguno) pueden estar disponibles, y la competencia de precios es baja o inexistente.

En la mayoría de los estados, y en la mayoría de los hospitales, los farmacéuticos tienen la opción de suministrar un medicamento genéricamente equivalente incluso si se ha especificado un nombre de propietario en el pedido. Si el prescriptor desea dispensar una marca particular de medicamento, se requieren instrucciones escritas a mano para "dispensar según lo escrito", o palabras de similar significado. Algunos programas de atención médica subsidiados por el gobierno, y muchos terceros que pagan seguros, requieren que los farmacéuticos entreguen el producto genéricamente equivalente más barato en el inventario (sustitución genérica). Sin embargo, los principios de selección de productos farmacéuticos por parte de farmacéuticos privados no permiten sustituir un agente terapéutico por otro (sustitución terapéutica); es decir, la dispensación de triclorme-

tiazida para la hidroclorotiazida no estaría permitida sin el permiso del prescriptor, aunque estos dos diuréticos se puedan considerar farmacodinámicamente equivalentes. Dentro de las organizaciones de atención administrada, los farmacéuticos pueden seguir diferentes políticas; véase abajo.

No se puede asumir que cada producto de medicamento genérico es tan satisfactorio como el producto de nombre comercial, aunque son raros los ejemplos de genéricos insatisfactorios. La biodisponibilidad (la absorción efectiva del medicamento) varía entre los fabricantes, y a veces entre diferentes lotes de un medicamento producido por el mismo fabricante. A pesar de la evidencia muchos practicantes evitan la prescripción genérica, lo que aumenta los costos médicos. En el caso de una cantidad muy pequeña de medicamentos, que por lo general tienen un índice terapéutico bajo, una solubilidad pobre, o una proporción alta de ingredientes inertes con respecto al contenido de fármaco activo, un producto específico de un fabricante puede proporcionar resultados más consistentes. En el caso de enfermedades que amenazan la vida, las ventajas de la sustitución genérica pueden ser compensadas por la urgencia clínica, de manera que la prescripción se debe cumplimentar según lo escrito.

En un esfuerzo por codificar la información de bioequivalencia, la FDA publica el *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*, con suplementos mensuales llamados usualmente "el Libro Naranja". El libro contiene listados de productos de fuentes múltiples en una de dos categorías: los productos que reciben un código que comienza con la letra "A" se consideran bioequivalentes a una formulación estándar de referencia del mismo medicamento, y a todas las demás versiones de ese producto con un código "A" similar. Los productos que no se consideran bioequivalentes se codifican como "B". De los aproximadamente 8 000 productos enlistados en la actualidad, 90% se codifica como "A". Las letras y números adicionales que se añaden a la "A" o "B" inicial indican la ruta de administración aprobada, y otras variables.

La selección obligatoria de productos farmacéuticos sobre la base del precio es una práctica común en Estados Unidos, porque las terceras partes que los amortizan (compañías de seguros, organizaciones de mantenimiento de la salud, etc.) aplican regulaciones para ahorrar dinero. Si se encuentra fuera de una organización de atención administrada, el prescriptor a veces puede anular estos controles escribiendo "dispensar según lo escrito" en una prescripción que requiera un producto de marca. Sin embargo, en tales casos puede que el paciente deba pagar la diferencia entre el producto dispensado y el más barato.

En la mayoría de las organizaciones de atención médica administrada se han establecido controles de formulario, que obligan a seleccionar medicamentos menos costosos siempre que estén disponibles. En un entorno de atención administrada, el prescriptor a menudo selecciona el grupo de medicamentos en lugar de un agente específico, y el farmacéutico despacha el medicamento del formulario de ese grupo. Por ejemplo, si un prescriptor en dicha organización decide que un paciente necesita un diurético tiazídico, el farmacéutico dispensa automáticamente el diurético tiazídico único que figura en el formulario de la organización. Como se indica a continuación, la elección de los medicamentos para el formulario de la organización puede cambiar de vez en cuando, en dependencia de la negociación de precios y los descuentos con diferentes fabricantes.

Otros factores de costo

La farmacia privada basa sus cargos en el costo del medicamento, más una tarifa por proporcionar un servicio profesional. Cada vez que se dispensa una prescripción, hay una tarifa. El prescriptor controla la frecuencia de las prescripciones de llenado, al autorizar las reposiciones y especificar la cantidad que se dispensará. Sin embargo, en los medicamentos usados para enfermedades crónicas, la cantidad cubierta por el seguro puede estar limitada a la cantidad utilizada en 1 mes o 30 días. Por tanto, el prescriptor puede ahorrar dinero al paciente prescribiendo tamaños estándar (para que los medicamentos no tengan que volver a empaquetarse) y, cuando se trata de un tratamiento crónico, ordenando la cantidad más grande compatible con seguridad, gasto y plan de terceros. La prescripción óptima para el ahorro de costos a menudo implica la consulta entre el prescriptor y el farmacéutico. Debido a los continuos incrementos en los precios al por mayor de los medicamentos en Estados Unidos, los costos de las prescripciones aumentaron de forma impresionante en las últimas tres décadas, y con la aprobación de la *Affordable Care Act* (ACA), el volumen de prescripciones aumentó mientras que los servicios hospitalarios disminuyeron.

REFERENCIAS

Aiken M, IMS Institute for Health Care Informatics: Medicines use and spending shifts: A review of the use of medicines in the U.S. in 2014. http:// www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/ medicines-use-in-the-us-2014.

Allen L Jr: *Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. Pharmaceutical Press*, 2012.

American Pharmacists Association and The National Association of Chain Drug Stores: MTM in Pharmacy Practice, Core Elements v. 2, 2008.

Bell D: A toolset for e-prescribing implementation. Rand Health, US AHRQ, 2011.

California Business and Professions Code, Chapter 9, Division 2, Pharmacy Law. Department of Consumer Affairs, Sacramento, California, 2016.

Consumer Healthcare Products Association: OTC Retail Sales 1964-2015. http:// chpa.org/OTCRetailSales.aspx.

de Oliveira, DJ, Brummel AR, Miller DR: Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health system. *J Managed Care Pharm* 2010;3:185.

Department of Health and Human Services: About the (opioid) epidemic. https:// www.hhs.gov/opioids/about-the-epidemic/.

Drug Enforcement Administration: Mid-Level Practitioners Authorized by State, Title 21, Code of Federal Regulations, Section 1300.01 (b28), 5-24-16.

Gabriel MH: E-Prescribing Trends in the US, ONC Data Brief, 18, July, 2014.

Graber MA, Easton-Carr R: Poverty and pain: Ethics and the lack of opioid pain medications in fixed-price, low-cost prescription plans. *Ann Pharmacother* 2008;42:1913.

Institute for Safe Medication Practices. http://www.ismp.org.

Jerome JB, Sagan P: The USAN nomenclature system. *JAMA* 1975;232:294.

Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari JD: The high cost of prescription drugs in the United States. Origins and prospects for reform. *JAMA* 2016;316:858.

Kesselheim AS *et al*. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514.

Levinson DR. Gaps in Oversight of Conflicts of Interest in Medicare Prescription Drug Decisions, DHHS, Office of Inspector General, March, 2013. https:// oig.hhs.gov/oei/reports/oei-05-10-00450.pdf.

Schnipper JL *et al*. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med* 2006;166:565.

Trissel LA: Handbook on Injectable Drugs, 19th ed. American Society of Hospital Pharmacists, 2016.

CAPÍTULO

66 Interacciones farmacológicas importantes y sus mecanismos

John R. Horn, PharmD, FCCP

Uno de los factores que pueden alterar la respuesta a los medicamentos es la administración concurrente de otros medicamentos. Existen varios mecanismos por los cuales los medicamentos pueden interactuar, pero la mayoría se pueden clasificar como farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, excreción), efectos farmacodinámicos (aditivos, sinérgicos o antagonistas) o interacciones combinadas. Los principios generales de la farmacocinética se analizan en los capítulos 3 y 4; los principios generales de la farmacodinámica se discuten en el capítulo 2.

Los medicamentos botánicos ("hierbas") pueden interactuar entre sí o con medicamentos convencionales. Desafortunadamente, los botánicos están mucho menos estudiados que otros fármacos, por lo que la información sobre sus interacciones es escasa. Las interacciones farmacodinámicas de hierbas se describen en el capítulo 64. Las interacciones farmacocinéticas que se han documentado (p. ej., la hierba de San Juan) se enumeran en el cuadro 66-1.

El conocimiento del mecanismo por el cual se produce una determinada interacción de un fármaco a menudo es clínicamente útil, ya que el mecanismo puede influir tanto en el curso del tiempo como en los métodos para eludir la interacción. Algunas interacciones medicamentosas importantes ocurren como resultado de dos o más mecanismos.

PREVISIBILIDAD DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las designaciones enumeradas en el cuadro 66-1 se usan aquí para estimar la previsibilidad de las interacciones de medicamentos. Estas estimaciones pretenden indicar simplemente si se producirá o no la interacción, y no siempre significan que la interacción pueda producir un efecto adverso. Ya sea que la interacción ocurra o no (el fármaco desencadenante produce un cambio mensurable en la acción farmacológica del objeto) y produce un efecto adverso que depende de factores específicos del paciente y del fármaco. Los factores del paciente pueden incluir la depuración intrínseca del fármaco, la genética, el género, las enfermedades concurrentes y la dieta.

Los factores específicos del fármaco incluyen la dosis, la vía de administración, la formulación del fármaco y la secuencia de administración del fármaco. El factor más importante que puede mitigar el riesgo de daño al paciente es el reconocimiento por el prescriptor de una posible interacción seguida de una acción apropiada.

MECANISMOS FARMACOCINÉTICOS

La **absorción** gastrointestinal de medicamentos puede verse afectada por el uso concomitante de otros agentes que 1) tienen una gran área superficial sobre la cual el fármaco puede ser adsorbido, 2) se unen o quelan, 3) alteran el pH gástrico, 4) alteran la motilidad gastrointestinal, o 5) afectan a las proteínas de transporte tales como la P-glicoproteína y los transportadores de aniones orgánicos. Uno debe distinguir entre los efectos sobre la *velocidad* de absorción y los efectos sobre el *grado* de absorción. Una reducción en la *velocidad* de absorción de un fármaco rara vez es clínicamente importante, mientras que una reducción en el *grado* de absorción es clínicamente importante si resulta en concentraciones séricas subterapéuticas. Del mismo modo, un *aumento* en el grado de absorción puede conducir a resultados adversos para el paciente.

Los mecanismos por los que las interacciones medicamentosas alteran la **distribución** del fármaco incluyen 1) competencia por la unión a proteínas plasmáticas, 2) desplazamiento desde sitios de unión a tejidos y 3) alteraciones en las barreras tisulares locales, por ejemplo, inhibición de la P-glicoproteína en la barrera hematoencefálica. Aunque la competencia por la unión a proteínas plasmáticas puede aumentar la concentración libre (y por tanto el efecto) del fármaco desplazado en el plasma, el aumento será transitorio debido a un aumento compensatorio en la disposición del fármaco. La importancia clínica del desplazamiento de unión a proteínas ha

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Agentes reductores de ácido	Los antiácidos pueden adsorber fármacos en el tracto gastrointestinal, lo que reduce la absorción. Algunos antiácidos (p. ej., Hidróxido de magnesio con hidróxido de aluminio) alcalinizan la orina en cierta medida, alterando así la excreción de medicamentos sensibles al pH urinario. Los antagonistas de H_2 y los inhibidores de la bomba de protones pueden alterar la absorción de los fármacos que requieren acidez gástrica para la disolución.	**Antivirales:** [P] disminución de la absorción de antivirales que requieren ácido para su disolución, incluidos atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, rilpivirina. **Antifúngicos azoles:** [P] reducción de la absorción gastrointestinal de itraconazol, ketoconazol y posaconazol debido al aumento del pH gástrico. **Digoxina:** [NP] disminución de la absorción gastrointestinal de digoxina. **Hierro:** [P] disminución de la absorción gastrointestinal de hierro con antiácidos que contienen calcio. **Inhibidores de la quinasa:** [P] reducción de la absorción gastrointestinal de bosutinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, idelalisib y lapatinib debido al aumento del pH gástrico. **Quinolonas:** [HP] disminución de la absorción gastrointestinal de ciprofloxacina, norfloxacina y enoxacina (y probablemente otras quinolonas). **Rosuvastatina:** [P] disminución de la absorción de rosuvastatina **Salicilatos:** [P] aumento del aclaramiento renal de los salicilatos debido al aumento del pH de la orina; ocurre sólo con grandes dosis de salicilatos. **Tetraciclinas:** [HP] disminución de la absorción gastrointestinal de tetraciclinas. **Tiroxina:** [NP] reducción de la absorción gastrointestinal de tiroxina.
Alcohol	El alcoholismo crónico resulta en inducción enzimática. La intoxicación alcohólica aguda tiende a inhibir el metabolismo de los medicamentos (aunque la persona sea alcohólica o no). La disfunción hepática aguda inducida por el alcohol puede inhibir la capacidad de metabolizar medicamentos. La reacción tipo disulfiram en presencia de ciertos fármacos. Depresión aditiva del sistema nervioso central con otros depresores del sistema nervioso central.	**Acetaminofén:** [NE] aumento de la formación de metabolitos hepatotóxicos de paracetamol (en alcohólicos crónicos). **Acitretina:** [P] aumento de la conversión de acitretina a etretinato (teratogénico). **Anticoagulantes orales:** [NE] aumento del efecto hipoprotrombinémico con la intoxicación alcohólica aguda. **Depresores del sistema nervioso central:** [HP] depresión aditiva o sinergética del sistema nervioso central. **Insulina:** [NE] el consumo agudo de alcohol puede aumentar el efecto hipoglucémico de la insulina (especialmente en pacientes en ayunas). ***Fármacos que pueden producir una reacción parecida al disulfiram:*** **Cefalosporinas:** [NP] se observan reacciones similares a las del disulfiram con cefamandol, cefoperazona, cefotetan y moxalactama. **Hidrato de cloral:** [NP] mecanismo no establecido. **Disulfiram:** [HP] inhibición del aldehído deshidrogenasa. **Metronidazol:** [NP] mecanismo no establecido **Sulfonilureas:** [NE] la clorpropamida es más probable que produzca una reacción tipo disulfiram; la ingesta aguda de alcohol puede aumentar el efecto hipoglucémico (especialmente en pacientes en ayunas).
Alopurinol	Inhibe las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. El febuxostat también inhibirá el metabolismo de azatioprina y mercaptopurina.	**Anticoagulantes orales:** [NP] aumento del efecto hipoprotrombinémico. **Azatioprina:** [P] disminución de la desintoxicación de la azatioprina que da como resultado una mayor toxicidad por azatioprina. **Mercaptopurina:** [P] disminución del metabolismo de la mercaptopurina que da como resultado una mayor toxicidad de mercaptopurina.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Anticoagulantes orales	Susceptible a la inducción e inhibición de CYP2C9 (warfarina), CYP3A4 (apixaban, rivaroxaban) y glucoproteína P (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban). La warfarina altamente unida a proteínas plasmáticas. Respuesta a la anticoagulación alterada por medicamentos que afectan la síntesis del factor de coagulación o el catabolismo.	**Fármacos que pueden aumentar el efecto anticoagulante:** **Paracetamol:** [NE] síntomas de alteración de los factores de coagulación a dosis más altas. **Amiodarona:** [P] eliminación inhibida de anticoagulantes. **Esteroides anabolizantes:** [P] ¿Disposición alterada del factor de coagulación? **Antifúngicos azoles:** [P] ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol pueden disminuir la eliminación de apixaban, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán y quizás warfarina. **Cimetidina:** [HP] disminución del metabolismo de la warfarina. **Clopidogrel:** [NP] disminución del metabolismo de la warfarina e inhibe la función plaquetaria. **Disulfiram:** [P] disminución del metabolismo de la warfarina. **Efavirenz:** [NP] disminución del metabolismo de la warfarina. **Fluconazol:** [P] disminución del metabolismo de la warfarina. **Fluoxetina:** [P] disminución del metabolismo de la warfarina. **Gemfibrozil:** [NE] mecanismo no establecido. **Lovastatina:** [NP] disminución del metabolismo de la warfarina. **Antibióticos macrólidos:** [NP] la claritromicina y la eritromicina inhiben el metabolismo de los anticoagulantes orales. **Metronidazol:** [P] disminución del metabolismo de la warfarina. **Miconazol:** [NE] disminución del metabolismo de la warfarina **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*):** [HP] inhibición de la función plaquetaria, erosiones gástricas; algunos agentes aumentan la respuesta hipoprotrombinemia (poco probable con diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno). **Propafenona:** [NE] probablemente disminuya la eliminación de anticoagulantes. **Quinidina:** [NP] hipoprotrombinemia aditiva, disminución de apixaban, dabigatran, edoxaban, eliminación de rivaroxaban. **Ritonavir:** [P] disminución de la eliminación de apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán. **Salicilatos:** [HP] inhibición plaquetaria con aspirina pero no con otros salicilatos; [P] largas dosis tienen efecto hipoprotrombinemia. **Simvastatina:** [NP] disminución del metabolismo de la warfarina. **Sulfinpirazona:** [NE] inhibición del metabolismo de la warfarina. **Sulfonamidas:** [NE] inhibición del metabolismo de la warfarina. **Trimetoprim-sulfametoxazol:** [P] disminución del metabolismo de la warfarina. **Verapamilo:** [P] disminución de la eliminación de apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxaban. *Véase también* Alcohol; alopurinol **Fármacos que pueden disminuir el efecto anticoagulante:** **Aminoglutetimida:** [P] aumento del metabolismo del anticoagulante.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Anticoagulantes orales (*continuación*)		**Barbitúricos:** [P] aumento del metabolismo del anticoagulante.
		Bosentán: [P] aumento del metabolismo del anticoagulante.
		Carbamazepina: [P] aumento de la eliminación del anticoagulante.
		Colestiramina: [P] absorción reducida de anticoagulante.
		Nafcilina: [NE] aumento del metabolismo del anticoagulante
		Fenitoína: [NE] aumento del metabolismo del anticoagulante. El efecto anticoagulante puede aumentar de manera transitoria al inicio de la terapia con fenitoína debido al desplazamiento de la warfarina que se une a las proteínas.
		Primidona: [P] Aumento del metabolismo del anticoagulante.
		Rifabutina: [P] aumento de la eliminación del anticoagulante.
		Rifampina: [P] aumento de la eliminación del anticoagulante.
		Hierba de San Juan: [NE] aumento de la eliminación del anticoagulante.
		Tipranavir: [NP] aumento de la eliminación del apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán.
Antidepresivos, tricíclicos y heterocíclicos	Inhibición de la asimilación del transmisor en las neuronas 5-HT y NE. Los efectos antimuscarínicos pueden ser aditivos con otros medicamentos antimuscarínicos. Susceptible a la inducción e inhibición del metabolismo a través de CYP2D6, CYP3A4 y otras enzimas CYP450.	**Amiodarona:** [P] disminución del metabolismo del antidepresivo. Espere interacciones similares con dronedarona.
		Barbitúricos: [P] aumento del metabolismo del antidepresivo.
		Bupropión: [NE] disminución del metabolismo del antidepresivo.
		Carbamazepina: [NP] metabolismo mejorado de los antidepresivos.
		Cimetidina: [P] Disminución del metabolismo del antidepresivo.
		Clonidina: [P] disminución del efecto antihipertensivo de clonidina.
		Difenhidramina: [P] disminución del metabolismo de los antidepresivos metabolizados por CYP2D6.
		Guanadrel: [P] disminución de la absorción de guanadrel en los sitios de acción.
		Haloperidol: [P] disminución del metabolismo de los antidepresivos metabolizados por CYP2D6.
		Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI, *Monoamine oxidase inhibitors*): [NP] algunos casos de excitación, hiperpirexia, manía y convulsiones, en especial con antidepresivos serotoninérgicos como clomipramina e imipramina, pero muchos pacientes han recibido una combinación sin efectos nocivos.
		Quinidina: [NP] disminución del metabolismo de los antidepresivos metabolizados por CYP2D6.
		Rifampina: [P] aumento del metabolismo del antidepresivo.
		Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*): [P] la fluoxetina y la paroxetina inhiben la CYP2D6 y disminuyen el metabolismo de los antidepresivos metabolizados por esta enzima (p. ej., desipramina). El citalopram, la sertralina y la fluvoxamina son sólo inhibidores débiles de CYP2D6, pero la fluvoxamina inhibe CYP1A2 y CYP3A4 y, por tanto, puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos metabolizados por estas enzimas.
		Simpaticomiméticos: [P] aumento de la respuesta presora a norepinefrina, epinefrina y fenilefrina.
		Terbinafina: [P] disminución del metabolismo del antidepresivo.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Antifúngicos azoles	Inhibición de CYP3A4 (itraconazol = ketoconazol > posaconazol > voriconazol > fluconazol). Inhibición de CYP2C9 (fluconazol, voriconazol). Inhibición de la P-glicoproteína (itraconazol, ketoconazol, posaconazol). Susceptible a inductores enzimáticos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol).	**Antivirales:** [P] disminución del metabolismo de amprenavir, atazanavir, boceprevir, daclatasvir, darunavir, delavirdina, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, rilpivirina, ritonavir, saquinavir y tipranavir. **Barbitúricos:** [P] aumento del metabolismo de itraconazol, ketoconazol, voriconazol. **Benzodiazepinas:** [P] disminución del metabolismo de alprazolam, midazolam, triazolam. **Bloqueadores de los canales de calcio:** [P] Disminución del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Carbamazepina:** [P] disminución del metabolismo de carbamazepina. Potencial aumento del metabolismo de itraconazol, ketoconazol y voriconazol. **Cisaprida:** [NP] disminución del metabolismo de la cisaprida. **Colchicina:** [P] disminución del metabolismo y transporte de colchicina. **Ciclosporina:** [P] disminución de la eliminación de ciclosporina. **Digoxina:** [NE] incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina con itraconazol, posaconazol y ketoconazol. **Eplerenona:** [P] disminución del metabolismo de eplerenona. **Alcaloides del ergot:** [P] disminución del metabolismo de los alcaloides del ergot. **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** [HP] disminución del metabolismo de lovastatina, simvastatina y, en menor medida, atorvastatina. **Analgésicos opioides:** [P] disminución de la eliminación de alfentanilo, fentanilo, metadona, oxicodona y sufentanilo. **Quinidina:** [P] disminución del metabolismo de la quinidina. **Fenitoína:** [P] disminución del metabolismo de la fenitoína con fluconazol y probablemente con voriconazol. **Inhibidores de la fosfodiesterasa:** [P] disminución del metabolismo del inhibidor de la fosfodiesterasa. **Pimozida:** [NE] disminución del metabolismo de la pimozida. **Rifabutina:** [P] disminución del metabolismo de la rifabutina. Aumento del metabolismo de itraconazol, ketoconazol y voriconazol. **Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de itraconazol, ketoconazol y voriconazol. **Sirolimus:** [P] disminución de la eliminación de sirolimus. **Tacrolimus:** [P] disminución de la eliminación de tacrolimus. *Véase también* Agentes reductores de ácido; Anticoagulantes, oral.
Barbitúricos	Inducción de enzimas que metabolizan el fármaco microsómico hepático y P-glicoproteína. Depresión aditiva del sistema nervioso central con otros depresores del sistema nervioso central.	**Antivirales:** aumento del metabolismo de los antivirales amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir con barbitúricos. **Bloqueadores del β- adrenoceptor:** [P] aumento del metabolismo del bloqueador beta. **Bloqueadores de los canales de calcio:** [P] aumento del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Depresores del sistema nervioso central:** [HP] depresión aditiva del sistema nervioso central.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Barbitúricos (*continuación*)		**Corticosteroides:** [P] aumento de metabolismo de corticosteroides. **Ciclosporina:** [NE] aumento del metabolismo de la ciclosporina. **Doxiciclina:** [P] aumento del metabolismo de la doxiciclina. **Estrógenos:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos. **Inhibidores de la quinasa:** [P] aumento del metabolismo de axitinib, bosutinib, ceritinib, cabozantinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, ixazomib, lapatinib, nilotinib, nintedanib, olaparib, osimertinib, palbociclib, pazopanib , ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sunitinib, tofacitinib, vandetanib, vemurafenib. **Metadona:** [NE] aumento del metabolismo de la metadona. **Analgésicos opioides:** [P] aumento de la eliminación de alfentanilo, fentanilo, metadona, oxicodona y sufentanilo. **Fenotiazina:** [P] aumento del metabolismo de fenotiazina. **Fenitoína:** [P] aumento del metabolismo de la fenitoína. **Quinidina:** [P] aumento del metabolismo de quinidina. **Sirolimus:** [NE] incremento del metabolismo del sirolimus. **Tacrolimus:** [NE] aumento del metabolismo de tacrolimus. **Teofilina:** [NE] aumento del metabolismo de teofilina. **Ácido valproico:** [P] disminución del metabolismo del fenobarbital. *Véase también* Anticoagulantes, oral; Antidepresivos, tricíclicos.
Bloqueadores del β-adrenoceptor	El bloqueo beta (en especial con agentes no cardioselectivos como el propranolol) altera la respuesta a los simpaticomiméticos con actividad agonista β (p. ej., Epinefrina, albuterol). Los β-bloqueadores que se someten a un amplio metabolismo de primer paso pueden verse afectados por fármacos capaces de alterar este proceso.	**Fármacos que pueden aumentar el efecto del β-bloqueador:** **Amiodarona:** [P] disminución del metabolismo de los β-bloqueadores metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, cardenillo). Efectos mejorados en la conducción del miocardio. Espere interacciones similares con dronedarona. **Cimetidina:** [P] Disminución del metabolismo de los bloqueadores beta que se eliminan principalmente por el hígado, p. ej., propranolol. Menos efecto (si corresponde) en los aclarados por los riñones, p. ej., atenolol, nadolol. **Difenhidramina:** [P] disminución del metabolismo de los bloqueadores β metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol). **Haloperidol:** [P] disminución del metabolismo de los bloqueadores β metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol). **Quinidina:** [P] disminución del metabolismo de los bloqueadores β metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol). **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI):** [P] la fluoxetina y la paroxetina inhiben la CYP2D6 y aumentan las concentraciones de timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol y nebivolol. **Terbinafina:** [P] disminución del metabolismo de los β-bloqueadores metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, nebivolol, metoprolol, carvedilol). **Fármacos que pueden disminuir el efecto de los β-bloqueadores :** **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID):** [P] la indometacina reduce la respuesta antihipertensiva; otros inhibidores de la prostaglandina probablemente también interactúen. ***Efectos de los β-bloqueadores sobre otras drogas:*** **Clonidina:** [NE] reacción hipertensiva si se retira la clonidina; esto es más probable que ocurra con beta bloqueadores no cardioselectivos.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Bloqueadores del β-adrenoceptor (*continuación*)		**Insulina:** [P] inhibición de la recuperación de glucosa de la hipoglucemia; inhibición de los síntomas de hipoglucemia (excepto sudoración); aumento de la presión arterial durante la hipoglucemia. **Prazosin:** [P] aumento de la respuesta hipotensora a la primera dosis de prazosin. **Simpaticomiméticos:** [P] aumento de la respuesta presora a la epinefrina (y posiblemente a otros simpaticomiméticos); esto es más probable que ocurra con betabloqueantes no cardioselectivos. *Véase también* Barbitúricos; Teofilina.
Resinas de unión ácida biliar	Las resinas pueden unirse con medicamentos administrados por vía oral en el tracto gastrointestinal. Las resinas se pueden unir en el tracto gastrointestinal con medicamentos que se someten a la circulación enterohepática, incluso si estos últimos se administran por vía parenteral.	**Acetaminofén:** [NE] disminución de la absorción gastrointestinal de acetaminofén. **Glucósidos digitálicos:** [NE] disminución de la absorción gastrointestinal de digitoxina (posiblemente también digoxina). **Furosemida:** [P] disminución de la absorción gastrointestinal de furosemida. **Metotrexato:** [NE] reducción de la absorción gastrointestinal de metotrexato. **Micofenolato:** [P] reducción de la absorción gastrointestinal de micofenolato. **Diuréticos de tiazidas:** [P] reducción de la absorción gastrointestinal de tiazidas. **Hormonas tiroideas:** [P] reducción de la absorción tiroidea. *Véase también* Anticoagulantes, oral.
Bloqueadores de los canales de calcio	El verapamilo, el diltiazem y quizás la nicardipina inhiben las enzimas metabolizadoras de fármacos hepáticos (CYP3A4) y la glucoproteína P. El metabolismo (vía CYP3A4) de diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo y otros bloqueadores de los canales de calcio sujetos a inducción e inhibición.	**Amiodarona:** [P] disminución del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. Efectos mejorados en la conducción del miocardio con bepridil, diltiazem y verapamilo. Espere interacciones similares con dronedarona. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Boceprevir:** [P] disminución del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Carbamazepina:** [P] disminución del metabolismo de carbamazepina con diltiazem y verapamilo; posible aumento en el metabolismo del bloqueador de los canales de calcio. **Cimetidina:** [NP] disminución del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Colchicina:** [P] disminución de la eliminación de colchicina con diltiazem, nicardipina y verapamilo. **Conivaptan:** [P] disminución del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Ciclosporina:** [P] disminución de la eliminación de ciclosporina con diltiazem, nicardipina, verapamilo. **Glucósidos del digitalis:** [P] disminución de la eliminación del glucósido digitálico con bepridil, diltiazem y verapamilo. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. Disminución del metabolismo de los inhibidores de quinasas por diltiazem, nicardipina y verapamilo. **Antibióticos macrólidos:** [P] la claritromicina y la eritromicina inhiben el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Fenitoína:** [P] aumento del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Bloqueadores de los canales de calcio (*continuación*)		**Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. **Sirolimus:** [P] disminución de la eliminación de sirolimus con diltiazem, nicardipina, verapamilo. **Estatinas:** [P] disminución de la eliminación de atorvastatina, lovastatina y simvastatina con diltiazem, nicardipina, verapamilo. **Tacrolimus:** [P] disminución de la eliminación de tacrolimus con diltiazem, nicardipina, verapamilo. **Teofilina:** [P] disminución del metabolismo de la teofilina con diltiazem, nicardipina y verapamilo. *Véase también* Antifúngicos azoles; Barbitúricos.
Carbamazepina	Inducción de enzimas microsómicas hepáticas que metabolizan fármacos y P-glicoproteína. Susceptible a la inducción e inhibición del metabolismo, principalmente por CYP3A4.	**Amiodarona:** [P] disminución del metabolismo de la carbamazepina; aumento del metabolismo de la amiodarona. Espere interacciones similares con dronedarona. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de la carbamazepina. Aumento del metabolismo de los antivirales por la carbamazepina. **Cimetidina:** [P] disminución del metabolismo de carbamazepina. **Corticosteroides:** [P] aumento del metabolismo de corticosteroides. **Ciclosporina:** [P] aumento del metabolismo de la ciclosporina y posible disminución del metabolismo de la carbamazepina. **Danazol:** [P] disminución del metabolismo de la carbamazepina. **Glucósidos de digitalis:** [P] aumento de la eliminación de digoxina. **Fluvoxamina:** [NE] disminución del metabolismo de la carbamazepina. **Estrógenos:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos. **Haloperidol:** [P] aumento del metabolismo de haloperidol. **Isoniacida:** [P] disminución del metabolismo de la carbamazepina. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de la carbamazepina con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. Aumento del metabolismo de los inhibidores de quinasas. **Antibióticos macrólidos:** [P] La claritromicina y la eritromicina inhiben el metabolismo de la carbamazepina. **Nefazodona:** [NE] disminución del metabolismo de la carbamazepina. **Analgésicos opioides:** [P] aumento de la eliminación de alfentanilo, fentanilo, metadona, oxicodona y sufentanilo. **Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de carbamazepina. **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI):** [NE] la fluoxetina y la fluvoxamina disminuyen el metabolismo de la carbamazepina. **Sirolimus:** [P] aumento del metabolismo del sirolimus. **Hierba de San Juan:** [P] aumento del metabolismo de la carbamazepina. **Tacrolimus:** [P] aumento del metabolismo de tacrolimus. **Teofilina:** [NE] aumento del metabolismo de teofilina. *Véase también* Anticoagulantes, oral; Antidepresivos, tricíclicos; Antifúngicos azoles; Bloqueadores de los canales de calcio.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Cimetidina	Inhibe las enzimas que metabolizan fármacos microsomales hepáticos. (Ranitidina, famotidina y nizatidina no lo hacen). Puede inhibir la secreción tubular renal de bases débiles.	**Antivirales:** [P] disminución del metabolismo de amprenavir, atazanavir, boceprevir, daclatasvir, darunavir, delavirdina, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, rilpivirina, ritonavir, saquinavir y tipranavir. **Benzodiazepinas:** [P] disminución del metabolismo de alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, halazepam, prazepam y clorazepato, pero no de oxazepam, lorazepam o temazepam. **Carmustina:** [NE] aumento de la supresión de la médula ósea. **Dofetilida:** [NP] disminución de la excreción renal de dofetilida. **Lidocaína:** [P] disminución del metabolismo de la lidocaína. **Analgésicos opioides:** [P] disminución de la eliminación de alfentanilo, fentanilo, metadona, oxicodona y sufentanilo. **Fenitoína:** [NE] disminución del metabolismo de la fenitoína. **Procainamida:** [P] disminución de la excreción renal de procainamida. **Quinidina:** [P] disminución del metabolismo de la quinidina. **Teofilina:** [P] disminución del metabolismo de la teofilina. *Véase también* Anticoagulantes, oral; Antidepresivos, tricíclicos; Antifúngicos azoles; bloqueadores de β-adrenoceptor; Bloqueadores de los canales de calcio; Carbamazepina.
Cisaprida	Susceptible a la inducción e inhibición del metabolismo por los inhibidores de CYP3A4. Las concentraciones séricas altas de cisaprida pueden provocar arritmias ventriculares.	**Amiodarona:** [NP] disminución del metabolismo de cisaprida. Espere una interacción similar con dronedarona. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de la cisaprida. **Cobicistat:** [P] disminución del metabolismo de cisaprida. **Conivaptan:** [P] disminución del metabolismo de la cisaprida. **Ciclosporina:** [NE] disminución del metabolismo de la cisaprida. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de la cisaprida con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. **Antibióticos macrólidos:** [P] la claritromicina y la eritromicina inhiben el metabolismo de la cisaprida. **Nefazodona:** [NP] disminución del metabolismo de cisaprida por CYP3A4. **Ritonavir:** [P] disminución del metabolismo de cisaprida. **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI):** [NP] La fluvoxamina reduce el metabolismo de la cisaprida. *Véase también* Antifúngicos azoles.
Colchicina	Susceptible a cambios en el metabolismo de CYP3A4 y transporte de la P-glicoproteína.	**Amiodarona:** [NP] disminución del metabolismo y transporte de colchicina. Espere interacciones similares con dronedarona. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de la colchicina. **Carbamazepina:** [P] aumento del metabolismo de la colchicina. **Cobicistat:** [P] disminución del metabolismo de la colchicina. **Conivaptan:** [P] disminución del metabolismo de la colchicina. **Ciclosporina:** [P] disminución de la eliminación de colchicina.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Colchicina (*continuación*)		**Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de la colchicina con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. **Antibióticos macrólidos:** [P] la claritromicina y la eritromicina inhiben el metabolismo de la colchicina. **Nefazodona:** [NE] disminución del metabolismo de colchicina. **Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de la colchicina. **Hierba de San Juan:** [NP] aumento del metabolismo de la colchicina. *Véase también* Antifúngicos azoles; Bloqueadores de los canales de calcio.
Ciclosporina	Susceptible a la inducción e inhibición de la eliminación por CYP3A4 y P-glicoproteína. (El tacrolimus y el sirolimus parecen tener interacciones similares.)	**Aminoglucósidos:** [NE] posible nefrotoxicidad aditiva. **Anfotericina B:** [NE] posible nefrotoxicidad aditiva. **Cidofovir:** [NE] posible nefrotoxicidad aditiva. **Fármacos que pueden aumentar el efecto de la ciclosporina:** **Amiodarona:** [P] disminución de la eliminación de la ciclosporina. Espere una interacción similar con dronedarona. **Andrógenos:** [NE] aumento de la concentración sérica de ciclosporina. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben la eliminación de la ciclosporina. **Cobicistat:** [P] disminución de la eliminación de ciclosporina. **Conivaptan:** [P] disminución de la eliminación de ciclosporina. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de la ciclosporina con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. La ciclosporina reduce el metabolismo de los inhibidores de la quinasa. **Antibióticos macrólidos:** [P] la claritromicina y la eritromicina inhiben la eliminación de la ciclosporina. **Nefazodona:** [P] disminución del metabolismo de la ciclosporina. **Quinupristina:** [P] disminución del metabolismo de la ciclosporina. **Estatinas:** [NP] disminución del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. Miopatía y rabdomiólisis observadas en pacientes que toman estatinas y ciclosporina. ***Fármacos que pueden disminuir el efecto de la ciclosporina:*** **Bosentán:** [P] aumento de la eliminación de ciclosporina. **Dexametasona:** [NP] aumento del metabolismo de la ciclosporina. **Efavirenz:** [P] aumento del metabolismo de la ciclosporina. **Etravirina:** [NP] aumento del metabolismo de la ciclosporina. **Nevirapina:** [NP] aumento del metabolismo de la ciclosporina. **Fenitoína:** [P] aumento del metabolismo de la ciclosporina. **Rifabutina:** [NP] incremento del metabolismo de la ciclosporina. **Rifampina:** [P] aumento de la eliminación de ciclosporina. **Hierba de San Juan:** [NP] aumento de la eliminación de ciclosporina. *Véase también* Antifúngicos azoles; Barbitúricos; Bloqueadores de los canales de calcio; Carbamazepina.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Glucósidos de digitalis	Digoxina susceptible a la alteración de la absorción gastrointestinal. Excreción renal y no renal de digoxina susceptible a la inhibición. La toxicidad del digitalis puede aumentar por desequilibrio electrolítico inducido por fármacos (p. ej., hipocalemia).	**Fármacos que pueden aumentar el efecto de la digitalis:** **Amiodarona:** [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. Espere una interacción similar con dronedarona. **Antivirales:** [P] daclatasvir, indinavir, nelfinavir, paritaprevir, ritonavir, saquinavir y telaprevir reducen la eliminación de digoxina. **Conivaptan:** [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. **Ciclosporina:** [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. **Antibióticos macrólidos:** [P] azitromicina, claritromicina y eritromicina inhiben la eliminación de digoxina. **Fármacos que agotan el potasio:** [P] aumenta la probabilidad de toxicidad del digitalis. **Propafenona:** [P] aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina. **Quinidina:** [HP] aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina; desplaza la digoxina de los sitios de unión del tejido. **Espironolactona:** [NE] aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. **Tacrolimus:** [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. **Ticagrelor:** [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. *Véase también* Antifúngicos azoles; Bloqueadores de los canales de calcio. **Fármacos que pueden disminuir el efecto del digitalis:** **Kaolin-pectina:** [P] disminución de la absorción gastrointestinal de digoxina. **Rifampina:** [NE] aumento del metabolismo de digitoxina y eliminación de digoxina. **Hierba de San Juan:** [NP] aumento de la eliminación de digoxina. **Sulfasalazina:** [NE] disminución de la absorción gastrointestinal de digoxina. *Véase también* Agentes reductores de ácido; Resinas de unión a ácidos biliares; Carbamazepina.
Disulfiram	Inhibe CYP2C9. Inhibe el aldehído deshidrogenasa.	**Benzodiazepinas:** [P] disminución del metabolismo de clordiazepóxido y diazepam, pero no de lorazepam y oxazepam. **Metronidazol:** [NE] confusión y psicosis reportadas en pacientes que reciben esta combinación; mecanismos desconocidos. **Fenitoína:** [P] disminución del metabolismo de la fenitoína. *Véase también* Alcohol; Anticoagulantes, oral.
Estrógenos	Metabolismo estrogénico (CYP3A4) susceptible a inducción e inhibición. La circulación enterohepática del estrógeno puede verse interrumpida por la alteración de la flora intestinal (p. ej., debido a los antibióticos).	**Ampicilina:** [NP] interrupción de la circulación enterohepática del estrógeno; posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. Algunos otros antibióticos orales pueden tener un efecto similar. **Bexaroteno:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos, posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Bosentán:** [NP] inducción enzimática que reduce el efecto estrogénico. **Corticosteroides:** [P] disminución del metabolismo de los corticosteroides que conduce a un aumento del efecto corticosteroide. La dexametasona puede aumentar el metabolismo de los estrógenos. **Efavirenz:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos, posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Griseofulvina:** [NP] aumento del metabolismo de estrógenos, posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Estrógenos (*continuación*)		**Nelfinavir:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos, posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Nevirapina:** [NP] aumento del metabolismo de los estrógenos, posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Fenitoína:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos; posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Primidona:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos; posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Rifabutina:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos; posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos; posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. **Hierba de San Juan:** [P] aumento del metabolismo de los estrógenos; posible reducción de la eficacia anticonceptiva oral. *Véase también* Barbitúricos; Carbamazepina.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	Lovastatin, simvastatin y, en menor medida, atorvastatin son susceptibles a los inhibidores e inductores de CYP3A4; riesgo aditivo con otras drogas que pueden causar miopatía.	**Amiodarona:** [NP] disminución del metabolismo de la atorvastatina, lovastatina y simvastatina. Espere interacciones similares con dronedarona. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de atorvastatina, lovastatin y simvastatin. **Bosentán:** [P] aumento del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. **Carbamazepina:** [P] aumento del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. **Clofibrato:** [NP] aumento del riesgo de miopatía. **Cobicistat:** [P] disminución del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. **Conivaptan:** [P] disminución del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. **Ciclosporina:** [P] disminución de la eliminación de atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina, pitavastatina y de simvastatina. **Gemfibrozil:** [NP] aumenta el plasma de la lovastatina y la simvastatina y el riesgo de miopatía. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina por parte de ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. **Antibióticos macrólidos:** [P] la claritromicina y la eritromicina inhiben la eliminación de estatinas. **Nefazodona:** [NP] disminución del metabolismo de la atorvastatina, lovastatina y simvastatina. **Fenitoína:** [P] aumento del metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. **Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de la atorvastatina, lovastatina y simvastatina. **Hierba de San Juan:** [NP] aumento del metabolismo de la atorvastatina, la lovastatina y la simvastatina. *Véase también* Antifúngicos azoles; Bloqueadores de los canales de calcio; Ciclosporina.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Hierro	Se une con fármacos en el tracto gastrointestinal, reduciendo la absorción.	**Metildopa:** [NE] disminución de la absorción de metildopa. **Micofenolato:** [P] disminución de la absorción de micofenolato. **Quinolonas:** [P] disminución de la absorción de ciprofloxacina y otras quinolonas. **Tetraciclinas:** [P] disminución de la absorción de tetraciclinas; disminución de la eficacia del hierro. **Hormonas tiroideas:** [P] Disminución de la absorción de tiroxina. *Véase también* Antiácidos.
Levodopa	La levodopa se degrada en el intestino antes de llegar a los sitios de absorción. Los agentes que alteran la motilidad gastrointestinal pueden alterar el grado de degradación intraluminal. El efecto del antiparkinsonismo de la levodopa susceptible a la inhibición por otros fármacos.	**Clonidina:** [NE] efecto antiparkinsonismo inhibido. **Haloperidol:** [NP] inhibición del efecto antiparkinsoniano. **Metoclopramida:** [NP] inhibición del efecto antiparkinsoniano. **Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI):** [P] reacción hipertensiva (la carbidopa previene la interacción). **Papaverina:** [NE] inhibición del efecto antiparkinsonismo. **Fenotiazinas:** [P] inhibición del efecto antiparkinsonismo. **Fenitoína:** [NE] inhibición del efecto antiparkinsonismo. **Piridoxina:** [P] inhibición del efecto antiparkinsonismo (la carbidopa previene la interacción).
Litio	Excreción renal de litio sensible a los cambios en el balance de sodio. (La depleción de sodio tiende a causar retención de litio.) Susceptible a los medicamentos que aumentan la toxicidad del litio del sistema nervioso central.	**Inhibidores de la ACE (ACEI, *ACE inhibitors*):** [NE] reducen el aclaramiento renal de litio; aumentan el efecto de litio. **Bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB, *Angiotensin II receptor blockers*):** [NE] reducen el aclaramiento renal de litio; aumentan el efecto de litio. **Diuréticos (especialmente tiazidas):** [P] disminución de la excreción de litio; la furosemida puede tener menos probabilidades de producir este efecto que los diuréticos de tiazidas. **Haloperidol:** [NP] casos ocasionales de neurotoxicidad en pacientes maniacos, especialmente con grandes dosis de uno o ambos medicamentos. **Metildopa:** [NE] aumento de la probabilidad de toxicidad del litio en el sistema nervioso central. **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID):** [NE] disminución de la excreción renal de litio (excepto sulindac y salicilatos). **Teofilina:** [P] aumento de la excreción renal de litio; reducción de efecto de litio.
Macrólidos	Se sabe que los macrólidos claritromicina y eritromicina inhiben la CYP3A4 y la glicoproteína P. La azitromicina no parece inhibir el CYP3A4, pero es un inhibidor modesto de la P-glucoproteína.	**Benzodiazepinas:** [P] disminución del metabolismo de alprazolam, midazolam, triazolam. **Eplerenona:** [P] disminución del metabolismo de eplerenona. **Alcaloides ergot:** [P] disminución de la eliminación de los alcaloides del ergot. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de axitinib, bosutinib, ceritinib, cabozantinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, ixazomib, lapatinib, nilotinib, nintedanib, olaparib, osimertinib, palbociclib, pazopanib , ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sunitinib, tofacitinib, vandetanib y vemurafenib por claritromicina y eritromicina. **Analgésicos opioides:** [P] disminución de la eliminación de alfentanilo, fentanilo, metadona, oxicodona y sufentanilo.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Macrólidos (*continuación*)		**Inhibidores de la fosfodiesterasa:** [P] disminución del metabolismo del inhibidor de la fosfodiesterasa. **Pimozida:** [P] aumento de las concentraciones de pimozida. **Quinidina:** [P] aumento de las concentraciones séricas de quinidina. **Teofilina:** [P] Disminución del metabolismo de la teofilina. *Véase también* Anticoagulantes, oral; Bloqueadores de los canales de calcio; Carbamazepina; Cisaprida; Colchicina; Ciclosporina; Glucósidos de digitalis; Inhibidores de HMG-CoA reductasa.
Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI)	Aumento de la norepinefrina almacenada en la neurona adrenérgica. El desplazamiento de estas tiendas por otros medicamentos puede producir una respuesta hipertensiva aguda. Los MAOI tienen actividad hipoglucémica intrínseca.	**Anorexiantes:** [P] episodios hipertensivos debido a la liberación de norepinefrina almacenada (benzfetamina, dietilpropion, mazindol, fendimetrazina, fentermina). **Agentes antidiabéticos:** [P] Efecto hipoglucémico aditivo. **Buspirona:** [NE] Posible síndrome de serotonina; *evitar* el uso concurrente. **Dextrometorfano:** [NP] Se han notificado reacciones graves (hiperpirexia, coma, muerte). **Guanetidina:** [P] Reversión de la acción hipotensora de guanetidina. **Mirtazapina:** [NE] Posible síndrome de serotonina; *evitar* el uso concurrente. **Nefazodona:** [NP] Posible síndrome de serotonina; *evitar* el uso concurrente. **Analgésicos opioides:** [NP] Algunos pacientes desarrollan hipertensión, rigidez, excitación; la meperidina tiene mayor probabilidad de interactuar que la morfina; *evitar* el uso concurrente. **Fenilefrina:** [P] Episodio de hipertensión, ya que la fenilefrina se metaboliza por la monoaminooxidasa. **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI):** [P] Se han producido muertes debido al síndrome de serotonina; contraindicado en pacientes que toman MAOI; *evitar* el uso concurrente. **Sibutramina:** [NE] Posible síndrome de serotonina; *evitar* el uso concurrente. **Simpaticomiméticos (acción indirecta):** [HP] Episodio hipertensivo debido a la liberación de norepinefrina almacenada (anfetaminas, efedrina, isometepteno, fenilpropanolamina, pseudoefedrina). **Tramadol:** [NP] Posible síndrome de serotonina; *evitar* el uso concurrente. **Venlafaxina:** [NP] Posible síndrome de serotonina; *evitar* el uso concurrente. *Véase también* Antidepresivos, tricíclico y heterocíclico; Levodopa.
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)	La inhibición de la prostaglandina puede resultar en la reducción de la excreción renal de sodio, la alteración de la resistencia a los estímulos hipertensivos y la reducción de la excreción renal de litio. La mayoría de los NSAID inhiben la función plaquetaria; puede aumentar la probabilidad de sangrado debido a otros medicamentos que alteran la hemostasia.	**Inhibidores de la ACE (ACEI)**: [P] Disminución de la respuesta antihipertensiva. **Bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB):** [P] Disminución de la respuesta antihipertensiva. **Furosemida:** [P] Disminución de la respuesta diurética, natriurética y antihipertensiva a la furosemida. **Hidralazina:** [NE] Disminución de la respuesta antihipertensiva a la hidralazina. **Metotrexato:** [NP] Posible aumento de toxicidad del metotrexato (en especial con dosis anticancerígenas de metotrexato). **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI):** [P] aumento de riesgo de hemorragia debido a la inhibición plaquetaria.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (*continuación*)		**Diuréticos de tiazidas:** [P] Disminución de la respuesta diurética, natriurética y antihipertensiva. **Triamtereno:** [NE] Disminución de la función renal observada con triamtereno más indometacina tanto en sujetos sanos como en pacientes. *Véase también* Anticoagulantes, oral; bloqueadores de β-adrenoceptor; Litio.
Analgésicos opioides	Los analgésicos opioides que son sustratos de CYP3A4 (alfentanilo, fentanilo, oxicodona, sufentanilo y, en menor medida, metadona) son susceptibles a inhibidores e inductores. La metadona se metaboliza principalmente por CYP2B6. Depresión aditiva del sistema nervioso central con otros depresores del sistema nervioso central.	**Amiodarona:** [NP] Disminución del metabolismo de opioides dependiente de CYP3A4. Espere interacciones similares con dronedarona. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de los opioides dependientes de CYP3A4. **Boceprevir:** [P] disminución del metabolismo de los opioides dependientes de CYP3A4. **Bosentán:** [P] aumento del metabolismo de opioides dependiente de CYP3A4. **Cobicistat:** [P] disminución del metabolismo de los opioides dependientes de CYP3A4. **Conivaptan:** [P] disminución del metabolismo de los opioides dependientes de CYP3A4. **Efavirenz:** [P] aumento del metabolismo de los opioides dependientes de CYP3A4. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo del opioide dependiente del CYP3A4 mediante ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. **Nefazodona:** [NP] disminución del metabolismo de opioides dependiente de CYP3A4. **Nevirapina:** [P] aumento del metabolismo de los opioides dependientes de CYP3A4. **Fenitoína:** [P] aumento del metabolismo de los opiáceos dependiente de CYP3A4. **Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de opioides dependiente de CYP3A4. **Hierba de San Juan:** [NP] aumento del metabolismo de opioides dependiente de CYP3A4. *Véase también* Agentes antifúngicos azoles; Barbitúricos; Carbamazepina; Cimetidina; Macrólidos; Inhibidores de la monoaminooxidasa.
Fenitoína	Induce el metabolismo microsomal hepático del fármaco. Susceptible a la inhibición del metabolismo por CYP2C9 y, en menor medida, CYP2C19.	**Fármacos cuyo metabolismo es estimulado por la fenitoína:** **Corticosteroides:** [P] disminución de los niveles séricos de corticosteroides. **Doxiciclina:** [P] disminución de los niveles séricos de doxiciclina. **Mexiletina:** [NE] disminución de los niveles de mexiletina en suero. **Quinidina:** [P] disminución de los niveles de quinidina sérica. **Teofilina:** [NP] disminución de los niveles séricos de teofilina. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio; Ciclosporina; Estrógenos; Analgésicos opioides. **Fármacos que inhiben el metabolismo de la fenitoína:** **Amiodarona:** [P] aumento de la concentración de fenitoína sérica; posible reducción en la concentración de amiodarona sérica. **Capecitabina:** [NE] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Fenitoína (*continuación*)		**Cloranfenicol:** [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Felbamate: [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Fluorouracilo: [NE] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Fluvoxamina: [NP] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Isoniazida: [NP] aumento de la fenitoína sérica; problema principalmente con acetiladores lentos de isoniazida.
		Metronidazol: [NP] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Sulfametoxazol: [P] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Ticlopidina: [NP] aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Véase también Antifúngicos azoles; Cimetidina; Disulfiram.
		Fármacos que mejoran el metabolismo de la fenitoína:
		Bosentán: [P] disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Carbamazepina: [P] disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Rifampina: [P] disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Hierba de San Juan: [P] disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
		Véase también Barbitúricos.
Pimozida	Susceptible a los inhibidores de CYP3A4; puede exhibir efectos aditivos con otros agentes que prolongan el intervalo QT_c.	**Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de la pimozida.
		Boceprevir: [P] disminución del metabolismo de la pimozida.
		Cobicistat: [P] disminución del metabolismo de la pimozida.
		Conivaptan: [P] disminución del metabolismo de la pimozida.
		Inhibidores de la quinasa: [P] disminución del metabolismo de la pimozida con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib.
		Nefazodona: [NP] disminución del metabolismo de la pimozida.
		Véase también Antifúngicos azoles; Ciclosporina; Macrólidos.
Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, eplerenona, espironolactona, triamtereno)	Efectos aditivos con otros agentes que aumentan la concentración sérica de potasio. La eplerenona es un sustrato para CYP3A4 y es susceptible a inhibición e inducción. Puede alterar la excreción renal de sustancias distintas del potasio (p. ej., digoxina, iones de hidrógeno).	**Inhibidores de la ACE (ACEI):** [NP] efecto hipercaliémico aditivo.
		Bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARB): [NP] efecto hipercaliémico aditivo.
		Antivirales: [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de eplerenona.
		Boceprevir: [P] disminución del metabolismo de eplerenona.
		Cobicistat: [P] disminución del metabolismo de eplerenona.
		Conivaptan: [P] disminución del metabolismo de eplerenona.
		Inhibidores de la quinasa: [P] disminución del metabolismo de eplerenona con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib.
		Diuréticos ahorradores de potasio: [P] Efecto hipercaliémico aditivo.
		Suplementos de potasio: [P] efecto hipercaliémico aditivo; especialmente un problema en presencia de insuficiencia renal.
		Véase también Antifúngicos azoles; Glucósidos de Digitalis; Macrólidos; Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

(*continúa*)

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes (*continuación*)

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Probenecid	Interferencia con la excreción renal de fármacos que se someten a secreción tubular activa, en especial ácidos débiles. Inhibición de la conjugación glucurónida de otros fármacos.	**Clofibrato:** [P] reducción de la conjugación de glucurónido de ácido clofíbrico. **Metotrexato:** [P] disminución de la excreción de metotrexato renal; posible toxicidad por metotrexato. **Pralatrexato:** [P] disminución de la excreción renal de pralatrexato; posible toxicidad de pralatrexato. **Penicilina:** [P] disminución de la excreción renal de la penicilina. **Salicilatos:** [P] disminución del efecto uricosúrico del probenecid (interacción improbable con menos de 1.5 g de salicilato al día).
Quinidina	Sustrato de CYP3A4. Inhibe CYP2D6. Excreción renal susceptible a cambios en el pH de la orina. Efectos aditivos con otros agentes que prolongan el intervalo QT_c.	**Acetazolamida:** [P] disminución de la excreción renal de quinidina debido al aumento del pH urinario; suero elevado de quinidina. **Amiodarona:** [NP] aumento de los niveles de quinidina sérica; prolongación aditiva del intervalo QT_c. **Antivirales:** [P] amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, delavirdina, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir y telaprevir inhiben el metabolismo de la quinidina. **Boceprevir:** [P] disminución del metabolismo de la quinidina. **Cobicistat:** [P] disminución del metabolismo de la quinidina. **Conivaptan:** [P] disminución del metabolismo de la quinidina. **Kaolin-pectina:** [NE] disminución de la absorción gastrointestinal de quinidina. **Inhibidores de la quinasa:** [P] disminución del metabolismo de la quinidina con ceritinib, dasatinib, imatinib, idelalisib y lapatinib. **Rifampina:** [P] aumento del metabolismo de quinidina. **Tioridazina:** [NE] disminución del metabolismo de la tioridazina; prolongación aditiva del intervalo QT_c. Véase también Anticoagulantes, oral; Antidepresivos, tricíclicos; Antifúngicos azoles; Barbitúricos; Cimetidina; Glucósidos de Digitalis; Macrólidos; Fenitoína.
Antibióticos de quinolona	Susceptible a la inhibición de la absorción gastrointestinal. Algunas quinolonas (ciprofloxacina, enoxacina) inhiben CYP1A2, mientras que la ciprofloxacina también inhibe CYP3A4.	**Cafeína:** [P] la ciprofloxacina, enoxacina y, en menor medida, la norfloxacina inhiben el metabolismo de la cafeína. **Frovatriptán:** [P] la ciprofloxacina, enoxacina y, en menor medida, la norfloxacina inhiben el metabolismo del frovatriptán. **Ropinirol:** [P] la ciprofloxacina, enoxacina y, en menor medida, la norfloxacina inhiben el metabolismo del ropinirol. **Sucralfato:** [HP] reducción de la absorción gastrointestinal de ciprofloxacina, norfloxacina y probablemente otras quinolonas. **Teofilina:** [P] la ciprofloxacina, enoxacina y, en menor medida, la norfloxacina inhiben el metabolismo de la teofilina. **Tizanidina:** [P] la ciprofloxacina, enoxacina y, en menor medida, la norfloxacina inhiben el metabolismo de la tizanidina. **Zolmitriptán:** [P] la ciprofloxacina, enoxacina y, en menor medida, la norfloxacina inhibe el metabolismo del zolmitriptán. *Véase también* Agentes reductores de ácido; Anticoagulantes, orales; Hierro.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

CUADRO 66-1 Interacciones medicamentosas importantes

Fármacos o grupo de fármacos	Propiedades que promueven la interacción de drogas	Interacciones clínicamente documentadas
Rifampina	Inductor (fuerte) de las enzimas microsomales que metabolizan las drogas hepáticas y la P-glicoproteína.	**Corticosteroides:** [P] aumento del metabolismo hepático de corticosteroides; reducción del efecto de corticosteroides. **Mexiletina:** [NE] aumento del metabolismo de mexiletina; reducción del efecto de mexiletina. **Hipoglucémicos de sulfonilurea:** [P] aumento del metabolismo hepático de tolbutamida y probablemente otras sulfonilureas metabolizadas por el hígado (incluida la clorpropamida). **Teofilina:** [P] aumento del metabolismo de la teofilina. *Véase también* Anticoagulantes, oral; Antidepresivos, tricíclicos y heterocíclicos; Antifúngicos azoles; Bloqueadores del β-adrenoceptor; Bloqueadores de los canales de calcio; Ciclosporina; Glucósidos de Digitalis; Estrógenos; Inhibidores de HMG-CoA reductasa; Analgésicos opioides; Fenitoína; Quinidina.
Salicilatos	Interferencia con la excreción renal de fármacos que experimentan secreción tubular activa. La excreción renal de salicilato depende del pH urinario cuando se usan grandes dosis de salicilato. La aspirina (pero no otros salicilatos) interfiere con la función plaquetaria. Grandes dosis de salicilatos tienen actividad hipoglucémica intrínseca.	**Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** [NE] aumento de las concentraciones séricas de acetazolamida; aumentan la toxicidad de salicilato debido a la disminución del pH de la sangre. **Corticosteroides:** [P] aumento de la eliminación de salicilatos; posible efecto tóxico aditivo en la mucosa gástrica. **Heparina:** [NP] aumento de la tendencia a la hemorragia con aspirina, pero probablemente no con otros salicilatos. **Metotrexato:** [P] disminución del aclaramiento renal de metotrexato; aumenta la toxicidad del metotrexato (principalmente a dosis anticancerígenas). **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI):** [P] aumento del riesgo de hemorragia debido a la inhibición plaquetaria. **Sulfinpirazona:** [HP] disminución del efecto uricosúrico de la sulfinpirazona (interacción improbable con menos de 1.5 g de salicilato al día). *Véase también* Agentes reductores de ácido; Anticoagulantes, oral; Probenecid.
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI)	Los SSRI pueden llevar a una respuesta excesiva a la serotonina cuando se administra con otros medicamentos serotonérgicos (p. ej., MAOI). Algunos SSRI inhiben varios citocromo P450, incluidos CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C19.	**Codeína:** [HP] reducción del efecto analgésico debido a la inhibición del metabolismo de la codeína a la morfina por fluoxetina y paroxetina. **Teofilina:** [P] disminución del metabolismo de la teofilina por la inhibición inducida por fluvoxamina de CYP1A2. *Véase también* Anticoagulantes, oral; Antidepresivos, tricíclicos y heterocíclicos; bloqueadores de β-adrenoceptor; Carbamazepina; Cisaprida; Colchicina; Ciclosporina; Inhibidores de HMG-CoA reductasa; Inhibidores de la monoaminooxidasa; Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; Fenitoína; Pimozida; Salicilatos.
Teofilina	Susceptible a la inducción e inhibición del metabolismo hepático por CYP1A2 y CYP3A4.	**Bloqueadores del β-adrenoceptor:** [NP] disminución de la broncodilatación con teofilina, en especial con β-bloqueadores no cardioselectivos. **Fumar:** [HP] aumento del metabolismo de la teofilina. **Tacrina:** [NP] disminución del metabolismo de la teofilina. **Ticlopidina:** [NP] disminución del metabolismo de la teofilina. **Zileuton:** [NP] disminución del metabolismo de la teofilina. *Véase también* Barbitúricos; Bloqueadores de los canales de calcio; Carbamazepina; Cimetidina; Litio; Macrólidos; Fenitoína; Quinolonas; Rifampina; Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

E, esperado; HP, altamente predecible. La interacción ocurre en casi todos los pacientes que reciben la combinación interactiva; P, predecible. La interacción ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben la combinación; NP, no predecible. La interacción ocurre sólo en algunos pacientes que reciben la combinación; NE, no establecido. Insuficientes datos disponibles sobre los cuales basar la estimación de predictibilidad.

sido sobreenfatizada; la evidencia actual sugiere que es poco probable que tales interacciones produzcan efectos adversos. El desplazamiento desde sitios de unión a tejido tenderá a aumentar de manera transitoria la concentración en sangre del fármaco desplazado.

El **metabolismo** de los fármacos puede ser inducido o inhibido por la terapia concurrente, y la importancia del efecto varía de insignificante a dramática. El metabolismo de los fármacos se produce principalmente en el hígado y la pared del intestino delgado, pero otros sitios incluyen plasma, pulmón y riñón. La inducción de las isoenzimas del citocromo P450 en el hígado y el intestino delgado puede ser causada por fármacos como barbitúricos, bosentán, carbamazepina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, primidona, rifampina, rifabutina y hierba de San Juan. Los inductores de enzimas también pueden aumentar la actividad del metabolismo de fase II, como la glucuronidación. La inducción enzimática no ocurre rápidamente; los efectos máximos por lo general ocurren después de 7-14 días y requieren un tiempo igual o más largo para disiparse después que se pare el inductor de la enzima. La inhibición del metabolismo por lo general tiene lugar más rápidamente que la inducción enzimática y puede comenzar tan pronto como la concentración de tejido del inhibidor sea suficiente para causar una actividad enzimática reducida. Sin embargo, si la vida media del fármaco afectado es larga, puede llevar una semana o más (3-4 media vidas) alcanzar una nueva concentración sérica en estado estable. Los fármacos que pueden inhibir el metabolismo del citocromo P450 de otros fármacos incluyen amiodarona, andrógenos, atazanavir, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, ciclosporina, delavirdina, diltiazem, difenhidramina, disulfiram, enoxacina, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, furanocumarinas (sustancias en zumo de pomelo), indinavir, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, mexiletina, miconazol, omeprazol, paroxetina, quinidina, ritonavir, sulfametizol, sulfametoxazol, verapamilo, voriconazol, zafirlukast y zileuton.

La **excreción renal** del fármaco activo también puede verse afectada por la terapia farmacológica concurrente. La excreción renal de medicamentos que son ácidos débiles o bases débiles puede estar influenciada por otros medicamentos que afectan el pH urinario. Esto se debe a cambios en la ionización del fármaco objeto, como se describe en el capítulo 1 bajo ionización de ácidos débiles y bases débiles; la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Para algunos medicamentos, la secreción activa en los túbulos renales es una vía de eliminación importante. La P-glicoproteína, los transportadores de aniones orgánicos y los transportadores de cationes orgánicos están implicados en la secreción tubular activa de algunos fármacos, y la inhibición de estos transportadores puede inhibir la eliminación renal con el consiguiente aumento de las concentraciones de fármaco en suero. Muchos fármacos son parcialmente eliminados por la glicoproteína P, que incluyen digoxina, ciclosporina, dabigatrán, colchicina, daunorrubicina y tacrolimus. La concentración plasmática de estos medicamentos puede aumentarse mediante inhibidores de la P-glicoproteína, que incluyen amiodarona, claritromicina, eritromicina, ketoconazol, ritonavir y quinidina. Para acceder a más de 200 revisiones breves de interacciones medicamentosas específicas, visite http://www.hanstenandhorn.com/news.htm.

MECANISMOS FARMACODINÁMICOS

Cuando los medicamentos con efectos farmacológicos similares se administran de manera simultánea, por lo general se observa una respuesta aditiva o sinérgica. Los dos medicamentos pueden o no actuar en el mismo receptor para producir tales efectos. En teoría, los fármacos que actúan sobre el mismo receptor o proceso suelen ser aditivos, por ejemplo, benzodiazepinas más barbitúricos, hasta que el receptor se satura o el efecto es máximo. Sin embargo, dos medicamentos que compiten por el mismo sitio de unión pueden resultar menos que un efecto aditivo. Los fármacos que actúan sobre diferentes receptores o procesos secuenciales pueden ser sinérgicos, por ejemplo, nitratos más sildenafil o sulfonamidas más trimetoprim. Por el contrario, los medicamentos con efectos farmacológicos opuestos pueden reducir la respuesta a uno o ambos medicamentos. Las interacciones medicamentosas farmacodinámicas son relativamente comunes en la práctica clínica, pero los efectos adversos por lo general se pueden minimizar si se entiende la farmacología de los fármacos involucrados. De esta forma, se pueden anticipar las interacciones y tomar medidas apropiadas.

TOXICIDAD COMBINADA

El uso combinado de dos o más medicamentos, cada uno de los cuales tiene efectos tóxicos en el mismo órgano, puede aumentar en gran medida la probabilidad de daño de órganos. Por ejemplo, la administración concurrente de dos medicamentos nefrotóxicos puede producir daño renal, aunque la dosis de cualquiera de los fármacos por sí sola puede ser insuficiente para producir toxicidad. Además, algunos medicamentos pueden aumentar la toxicidad de otro fármaco en los órganos, aunque el fármaco potenciador no tenga un efecto tóxico intrínseco sobre ese órgano.

REFERENCIAS

Boobis A *et al.* Drug interactions. *Drug Metab Rev* 2009; 41:486.

DeGorter MK *et al.* Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52:249.

DuBuske LM: The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Saf* 2005; 28:789.

Hansten PD, Horn JR: *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management*. H&H Publications, 2016, www.hanstenandhorn.com.

Hillgren KM *et al.* Emerging transporters of clinical importance: An update from the international transporter consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94:52.

Horn JR *et al.* Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41:674.

Hukkanen J: Induction of cytochrome P450 enzymes: A view on human in vivo findings. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5:569.

Juurlink DN *et al.* Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289:1652.

Leucuta SE, Vlase L: Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1:5.

Meng Q, Lin K: Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: Focus on drug metabolic enzymes and transporters. *Curr Drug Metab* 2014; 15:791.

Pelkonen O *et al.* Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: Current status. *Arch Toxicol* 2008; 82:667.

Roberts JA, *et al.* The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52:1.

Thelen K, Dressman JB: Cytochrome P540-mediated metabolism in the human gut wall. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61:541.

Zakeri-Milani P, Valzadeh H: Intestinal transporters: Enhanced absorption through P-glycoprotein-related drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10:859.

Apéndice: Vacunas, inmunoglobulinas y otros productos biológicos complejos

Harry W. Lampiris, MD y Daniel S. Maddix, PharmD

Las vacunas y los productos biológicos relacionados constituyen un importante grupo de agentes que vinculan las disciplinas de la microbiología, las infecciosas enfermedades, la inmunología y la inmunofarmacología. Aquí se proporciona una relación de las preparaciones más importantes. El lector que requiera una información más completa se puede remitir a las fuentes enumeradas al final de este apéndice.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

La inmunización activa consiste en la administración de antígeno al huésped para inducir la formación de anticuerpos e inmunidad mediada por células. La inmunización se practica para inducir protección contra muchos agentes infecciosos y puede utilizar materiales inactivados (asesinados) o agentes vivos atenuados (véase cuadro A-1). Las características deseables del inmunógeno ideal incluye la prevención completa de la enfermedad, prevención del estado de portador, producción de inmunidad prolongada con un mínimo de inmunizaciones, ausencia de toxicidad e idoneidad para la inmunización masiva (p. ej., económica y fácil de administrar). La inmunización activa generalmente es preferible a la inmunización pasiva, en la mayoría de los casos debido a que se mantienen niveles más altos de anticuerpos por periodos más largos, lo que requiere menos frecuencia de inmunización, y en algunos casos debido al desarrollo de inmunidad concurrente mediada por células. Sin embargo, la inmunización activa requiere tiempo para desarrollarse y, por tanto, generalmente está inactiva en el momento de una exposición específica (p. ej., por exposición parenteral a hepatitis B, hepatitis B IgG concurrente [anticuerpos pasivos] y la inmunización activa se da para prevenir la enfermedad).

Las recomendaciones actuales para la inmunización activa de rutina de los niños se incluyen en el cuadro A-2.

INMUNIZACIÓN PASIVA

La inmunización pasiva consiste en la transferencia de inmunidad a un huésped utilizando productos inmunológicos preformados. Desde un punto de vista práctico sólo se han usado inmunoglobulinas para la inmunización pasiva, debido a que la administración pasiva de componentes celulares del sistema inmune ha sido técnicamente difícil y ha estado asociado con reacciones de injerto *vs.* huésped. Productos del sistema inmune celular (p. ej., interferones) también se han utilizado en la terapia de una gran variedad de enfermedades hematológicas e infecciosas (véase capítulo 55).

La inmunización pasiva con anticuerpos puede realizarse con inmunoglobulinas animales o humanas en diversos grados de pureza. Estos pueden contener concentraciones relativamente altas de anticuerpos dirigidos contra un antígeno específico o, como ocurre con la inmunoglobulina combinada, pueden contener simplemente anticuerpos encontrados en la mayoría de la población. La inmunización pasiva es útil para 1) individuos que no pueden formar anticuerpos (p. ej., agammaglobulinemia congénita); 2) prevención de enfermedades cuando el momento no permite la inmunización activa (p. ej., postexposición); 3) para el tratamiento de ciertas enfermedades normalmente prevenidas por inmunización (p. ej., tétano); y 4) para el tratamiento de afecciones para las cuales la inmunización activa no está disponible o no es práctica (p. ej., mordedura de serpiente).

Las complicaciones de la administración de inmunoglobulinas *humanas* son raras. Las inyecciones pueden ser moderadamente dolorosas, y rara vez se puede producir un absceso estéril en el sitio de inyección. Hipotensión transitoria y prurito se producen ocasionalmente con la administración de productos intravenosos de inmunoglobulina (IVIG), pero generalmente son leves. Individuos con ciertos estados de deficiencia de inmunoglobulina (de-

CUADRO A-1 **Materiales comúnmente utilizados en la inmunización activa en Estados Unidos**[1]

Vacuna	Tipo de agente	Vía de administración	Inmunización primaria	Refuerzo[2]	Indicaciones
Diphtheria tétanos pertussis acelular (DTaP)	Toxoides y componentes bacterianos inactivados	Intramuscular	Véase cuadro A-2	Ninguno	Para todos los niños
Haemophilus influenzae tipo b conjugada (Hib)[3]	Polisacárido bacteriano conjugado con proteína	Intramuscular	Una dosis (véase cuadro A-2 para el programa de inmunización infantil)	No recomendado	1. Para todos los niños 2. Asplenia y otras afecciones de riesgo
Hepatitis A	Virus inactivado	Intramuscular	Una dosis (véase cuadro A-2 para el programa de inmunización infantil) (adminístrese al menos 2-4 semanas antes de viajar a áreas endémicas)	A los 6-12 meses para la inmunidad a largo plazo	1. Viajeros a áreas endémicas de hepatitis A 2. Hombres que tienen sexo con hombres (MSM) 3. Usuarios de drogas ilícitas inyectables o no inyectables 4. Enfermedad hepática crónica o trastornos del factor de coagulación 5. Personas con riesgo ocupacional de infección 6. Personas que viven en áreas endémicas o se están mudando a ellas 7. Contactos domésticos y sexuales de personas con hepatitis A aguda (con gammablobulina adicional en pacientes seleccionados) 8. Para todos los niños 9. Personas no vacunadas que han tenido contacto personal cercano con refugiados internacionales durante los primeros 60 días después de su arribo a Estados Unidos procedentes de un país con un nivel alto o intermedio de endemismo
Hepatitis B	Antígeno viral inactivo, recombinante	Intramuscular (la inyección subcutánea es aceptable en individuos con trastornos sanguíneos)	Tres dosis en 0, 1 y 6 meses (véase cuadro A-2 para programa de inmunización infantil)	No recomendado rutinariamente	1. Para todos los niños 2. Adolescentes, preadolescentes y adultos jóvenes 3. Personas con riesgos ocupacionales, de modo de vida o medioambientales 4. Adultos diabéticos <60 años de edad 5. Personas con enfermedad renal de estadio terminal, HIV o enfermedad renal crónica 6. Profilaxis posexposición 7. Contacto doméstico o sexual con individuos con hepatitis B aguda o crónica
Papilomavirus humano (HPV)[4]	Partículas semejantes a virus de la proteína de la cápside principal	Intramuscular	Tres dosis en las 0, 4-8, y 24 semanas	Ninguna	1. HPV2, HPV4, o HPV9 para mujeres entre 9 y 26 años de edad; HPV4 o HPV9 para hombres entre 9 y 21 años de edad 2. MSM hasta los 26 años de edad 3. Personas inmunocomprometidas hasta los 26 años de edad

Influenza, inactivada	Virus inactivado o componentes virales	Intramuscular; una vacuna intradérmica está disponible para adultos entre 18-64 años de edad; una formulación de alta dosis en una opción para adultos ≥65	Una dosis (niños <9 años que han recibido la vacuna de la influenza por primera vez deben recibir dos dosis administradas con al menos 4 semanas de diferencia	Anualmente con la vacuna actual	1. Todos los adultos >18 años. 2. Todos los niños entre 6 meses y 18 años de edad
Influenza, vida atenuada	Virus vivo	Intranasal	Dosis dividida entre las dos fosas nasales. Los niños entre 5 a 8 años que reciben la vacuna contra la influenza por primera vez deben recibir dos dosis administrado con 6-10 semanas de diferencia	Anualmente con la vacuna actual	Personas sanas de entre 19 y 49 años que desean protección contra la influenza. Puede sustituirse por vacuna inactivada en niños sanos de 2 a 18 años, excepto 1) los asmáticos y 2) los de 2 a 4 años con sibilancias en el último año
Sarampión, paperas y rubéola (MMR)	Virus vivo	Subcutáneo	Véase cuadro A-2	Ninguna	1. Para todos los niños 2. Adultos nacidos después de 1956
Vacuna conjugada contra el meningococo	Polisacáridos bacterianos conjugados al toxoide diftérico	Intramuscular	Una dosis	Cada 5 años si existe un alto riesgo de exposición continua	1. Todos los adolescentes 2. Preferente a la vacuna de polisacáridos en personas de 11 a 55 años 3. Estudiantes de primer año universitario <22 años que viven en dormitorios 4. Reclutas militares 5. Individuos con asplenia o deficiencia del complemento (series de dos dosis) 6. Microbiólogos que están expuestos rutinariamente a aislados de *Neisseria meningitidis* 7. Hombres HIV positivos que tienen sexo con hombres
Vacuna meningocócica polisacárida	Polisacáridos bacterianos de los serotipos A/C/Y/W-135	Subcutáneo	Una dosis	Cada 5 años si existe un alto riesgo de exposición continua	1. Viajeros adultos >55 años en áreas con enfermedad meningocócica hiperendémica o epidémica
Vacuna pneumocócica conjugada	Polisacáridos bacterianos conjugados a proteína	Intramuscular o subcutáneo	Véase cuadro A-2	Ninguna	1. Para todos los niños 2. Adultos con afecciones inmunocomprometidas, asplenia, cerebroespinal afecciones, asplenia, afecciones de fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares 3. Adultos ≥65 años que no han sido vacunados previamente
Vacuna pneumocócica de polisacáridos	Polisacáridos bacterianos de 23 serotipos	Intramuscular o subcutáneo	Una dosis	Repita después de 5 años en pacientes con alto riesgo	1. Adultos ≥65 años 2. Personas con mayor riesgo de enfermedad pneumocócica o sus complicaciones

(*continúa*)

CUADRO A-1 **Materiales comúnmente utilizados en la inmunización activa en Estados Unidos[1] (*continuación*)**

Vacuna	Tipo de agente	Vía de administración	Inmunización primaria	Refuerzo[2]	Indicaciones
Vacuna contra poliovirus, inactivada (IPV)	Virus inactivados de los tres serotipos	Subcutáneo	Véase cuadro A-2 para el programa de inmunización infantil. Adultos: dos dosis con 4-8 semanas de diferencia, y una tercera dosis 6-12 meses después de la segunda	Dosis de refuerzo única para adultos con mayor riesgo de exposición	1. Para todos los niños 2. Adultos no vacunados previamente con mayor riesgo de exposición a poliovirus por motivos ocupacionales o por viajes
Rabia	Virus inactivado	Intramuscular	**Preexposición**: tres dosis en los días 0, 7 y 21 o 28 **Posexposición**: cuatro dosis en los días 0, 3, 7 y 14; los pacientes inmunosuprimidos deben recibir una quinta dosis el día 28	Pruebas serológicas cada 6 meses hasta 2 años en personas con alto riesgo	1. Profilaxis de **preexposición** en personas en riesgo de contacto con el virus de la rabia 2. Profilaxis de **posexposición** (administrar con inmunoglobulina contra la rabia en individuos no vacunados previamente)
Rotavirus	Virus vivo	Oral	Véase cuadro A-2	Ninguna	Para todos los bebés
Tétanos-difteria (Td o DT) [5]	Toxoides	Intramuscular	Dos dosis con 4-8 semanas de diferencia, y una tercera dosis 6-12 meses después de la segunda	Cada 10 años	1. Todos los adultos 2. Profilaxis posexposición si han pasado >5 años desde la última dosis
Tétano, difteria, pertussis (Tdap)	Toxoides y componentes bacterianos inactivados	Intramuscular	Sustituya una dosis de Tdap por Td en todos los adultos	Ninguna	Todos los adultos; las mujeres embarazadas deben recibir una dosis con cada embarazo (se prefiere durante 27-36 semanas de gestación)
Tifoideo, Ty21a oral	Bacteria viva	Oral	Cuatro dosis administradas cada dos días	Cuatro dosis cada 5 años	Riesgo de exposición a la fiebre tifoidea
Tifoidea, polisacárida capsular Vi	Polisacárido bacteriano	Intramuscular	Una dosis	Cada 2 años	Riesgo de exposición a la fiebre tifoidea
Varicela	Virus vivo	Subcutáneo	Dos dosis de 4 a 8 semanas de diferencia en personas que hayan cumplido 13 años (véase cuadro A-2 para ver el programa de inmunización infantil)	Desconocido	1. Para todos los niños 2. Personas que hayan cumplido 13 años sin antecedentes de infección por varicela o inmunización 3. Profilaxis posexposición en personas susceptibles
Fiebre amarilla	Virus vivo	Subcutáneo	Una dosis de 10 años a 10 días antes de viajar	Cada 10 años	1. Personal de laboratorio que puede estar expuesto al virus de la fiebre amarilla 2. Viajeros a las áreas donde existe la fiebre amarilla
Zoster	Virus vivo	Subcutáneo	Una dosis	Ninguna	Todos los adultos ≥60 años de edad

[1] Las mejores dosificaciones para cada producto específico, incluidas las variaciones por edad, aparecen indicadas en el prospecto del fabricante.

[2] Una dosis a menos que se indique otra dosificación.

[3] Tres vacunas conjugadas Hib están disponibles para su uso: 1) Vacuna Hi conjugada de oligosacáridos (HbOC), 2) conjugada toxoide tetánico-fosfato de polirribosilribitol(PRP-T) y 3) vacuna conjugada *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugado de proteína meningocócica) (PRP-OMP).

[4] Tres vacunas contra el HPV están disponibles para su uso: 1) vacuna cuadrivalente (HPV4) y 2) vacuna 9-valente (HPV9) para la prevención del cáncer cervical, vaginal y vulvar (en mujeres) y verrugas genitales (en hombres y mujeres) y (3) vacuna bivalente (HPV2) para la prevención de cánceres de cuello uterino en mujeres.

[5] Td es el toxoide tetánico y diftérico para uso en personas ≥7 años de edad (contiene menos toxoide diftérico que DPT y DT). DT es un toxoide diftérico y tetánico para su uso en personas <7años de edad (contiene la misma cantidad que DPT).

CUADRO A-2 Programa recomendado de inmunización infantil de rutina

Edad	Inmunización	Comentarios
Nacimiento hasta 2 meses	Vacuna contra la hepatitis B (HBV)	**Bebés nacidos de madres seronegativas**: La administración debe comenzar antes del alta hospitalaria, con la segunda dosis administrada al menos 4 semanas después de la primera dosis.
		Bebés nacidos de madres seropositivas: Deben recibir la primera dosis dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento (con inmunoglobulina contra la hepatitis B), la segunda dosis a los 1-2 meses de edad y la tercera a los 6-18 meses de edad.
2 meses	Vacunas de toxoides diftérico y tetánico y pertussis acelular (DTaP), vacuna inactivada contra poliovirus (IPV), vacuna conjugada *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib),[1] vacuna conjugada pneumocócica (PCV), vacuna contra rotavirus (RV)[2]	
1-2 meses	HBV	La segunda dosis debe administrarse al menos 4 semanas después de la primera dosis.
4 meses	DTaP, Hib,[1] IPV, PCV, RV[2]	
6 meses	DTaP, Hib,[1] PCV, RV[2]	La tercera dosis de RV sólo es necesaria si se usa RV-5 para una o dos de las primeras dos dosis.
6-18 meses	HBV, IPV, influenza	La tercera dosis de HBV debe administrarse al menos 16 semanas después de la primera dosis y al menos 8 semanas después de la segunda dosis, pero no antes de las 24 semanas. La vacuna contra la influenza se debe administrar anualmente a niños de 6 meses a 18 años. La vacuna viva atenuada contra la influenza no puede ser administrada hasta los 2 años de edad.
12-15 meses	Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), Hib,[1] PCV, vacuna contra la varicela	La primera dosis de MMR se puede administrar a los 6-11 meses antes de la salida de Estados Unidos para viajes internacionales. Estos bebés deben recibir dos dosis adicionales en el intervalo habitual. Los niños ≥12 meses de edad deben recibir una segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera dosis antes de partir de Estados Unidos para viajes internacionales.
15-18 meses	DTaP	DTaP puede administrarse tan pronto como a los 12 meses si han pasado al menos 6 meses desde la tercera dosis.
12-23 meses	Vacuna contra la Hepatitis A	Dos dosis ≥6 meses de diferencia.
4-6 años	DTaP IPV, MMR, vacuna contra la varicela	La segunda dosis de MMR se debe administrar de forma rutinaria a la edad de 4 a 6 años, pero se puede administrar durante cualquier visita si han transcurrido al menos 4 semanas desde la administración de la primera dosis.
11-12 años	Vacuna contra el tétanos, la difteria, la pertussis (Tdap), vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV)[3], la vacuna conjugada contra el meningococo (MCV)	Se deben administrar tres dosis de HPV a las niñas a los 0, 1-2 y 6 meses (puede iniciarse tan tempranamente como a los 9 años). HPV4 o HPV9 se pueden administrar a varones de 9 a 18 años para reducir la probabilidad de desarrollar verrugas genitales. Administre una dosis de Tdap a las adolescentes embarazadas durante cada embarazo a las 27-36 semanas de gestación. Se debe administrar una dosis de refuerzo de MCV a los 16 años.

[1] Tres vacunas conjugadas Hib están disponibles para su uso: 1) vacuna conjugada oligosacárida Hib (HbOC), 2) conjugada toxoide tetánico-fosfato de polirribosilribitol (PRP-T) y 3) vacuna conjugada *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugado de proteína meningocócica) (PRP-OMP). Los niños inmunizados con PRP-OMP a los 2 y 4 meses de edad no requieren una dosis a los 6 meses de edad. PRP-T sólo debe usarse para la dosis de refuerzo en niños de 12 a 15 meses.

[2] Se encuentran disponibles dos vacunas RV para su uso: 1) RV-1 (Rotarix) vacuna monovalente oral contra el rotavirus, vivo, atenuado humano está aprobada para una serie de dos dosis, y 2) RV-5 (RotaTeq) vacuna pentavalente viva, oral, contra el rotavirus reordenador humano-bovino está aprobada para una serie de tres dosis.

[3] Tres vacunas contra el HPV están disponibles para su uso: 1) vacuna cuadrivalente (HPV4) y 2) vacuna 9-valente (HPV9) para la prevención del cáncer cervical, vaginal y vulvar (en mujeres) y verrugas genitales (en hombres y mujeres) y 3) vacuna bivalente (HPV2) para la prevención de cánceres de cuello uterino en mujeres.

Adaptado de MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62 (Suppl 1).

ficiencia de IgA, etc.) ocasionalmente pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad a la inmunoglobulina que pueden limitar la terapia. La inmunoglobulina convencional contiene agregados de IgG; causa reacciones severas si se administra por vía intravenosa. Sin embargo, si los anticuerpos administrados pasivamente se derivan de sueros de *animales*, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad que van desde la anafilaxia a la enfermedad del suero. Las inmunoglobulinas altamente purificadas, especialmente de roedores o lagomorfos, son las menos propensas a causar reacciones. Para evitar reacciones anafilácticas, se deben realizar pruebas de hipersensibilidad al suero animal. Si no se dispone de una preparación alternativa y la administración del anticuerpo específico se considera esencial, se puede llevar a cabo la desensibilización.

CUADRO A-3 Materiales disponibles para inmunización pasiva[1]

Indicación	Producto	Dosificación	Comentarios
Mordedura de araña viuda negra	Antiveneno (*Latrodectus mactans*), equino	Un vial (6 000 unidades) IV o IM. Algunos pacientes pueden requerir una dosis repetida.	Para personas con enfermedad cardiovascular hipertensiva o con edades <16 o >60 años.
Trasplante de médula ósea	Inmunoglobulina (intravenosa [IV])[2]	500 mg/kg IV los días 7 y 2 antes del trasplante y luego una vez a la semana hasta el día 90 después del trasplante.	Profilaxis para disminuir el riesgo de infección, neumonía intersticial y enfermedad aguda de injerto *versus* huésped en adultos sometidos a trasplante de médula ósea.
Botulismo	Antitoxina botulínica heptavalente equina, tipos A-G.	Consulte el CDC.[3]	Tratamiento del botulismo sintomático. Disponible en CDC.[3] La incidencia de reacciones séricas es <1%.
	Inmunoglobulina botulínica (IV)	75 mg/kg IV.	Para el tratamiento de pacientes <1 año de edad con botulismo infantil causado por toxinas tipo A o B.
Leucemia linfocítica crónica (CLL)	Inmunoglobulina (IV)[2]	400 mg/kg IV cada 3 a 4 semanas. La dosis se debe ajustar hacia arriba si se producen infecciones bacterianas	Pacientes con CLL con hipogammaglobulinemia y antecedentes de al menos una infección bacteriana grave.
Citomegalovirus (CMV)	Inmunoglobulina de citomegalovirus (IV)	Véanse las recomendaciones de dosificación del fabricante.	Profilaxis de la infección por CMV en receptores de trasplante de médula ósea, riñón, hígado, pulmón, páncreas y corazón.
Difteria	Antitoxina diftérica, equina	20 000-100 000 unidades IV o IM dependiendo de la gravedad y la duración de la enfermedad.	El tratamiento temprano de la difteria respiratoria. Disponible en CDC.[3] Reacciones anafilácticas en ≥7% de adultos y reacciones séricas en ≥5-10% de adultos.
Hepatitis A	Inmunoglobulina (intramuscular [IM])	**Profilaxis de preexposición:** 0.02 mL/kg IM para el riesgo anticipado de ≥3 meses, 0.06 mL/kg para el riesgo anticipado de >3 meses, repetido cada 4-6 meses para la exposición continua. **Postexposición:** 0.02 mL/kg IM tan pronto como sea posible después de la exposición hasta 2 semanas.	Profilaxis a la preexposición y la posexposición a la hepatitis A. La disponibilidad de la vacuna contra la hepatitis A ha reducido en gran medida la necesidad de profilaxis para la preexposición. Los pacientes >40 años deben recibir la vacuna contra la hepatitis A además de la inmunoglobulina para la profilaxis postexposición.
Hepatitis B	Inmunoglobulina de la hepatitis B (HBIG)	0.06 mL/kg IM tan pronto como sea posible después de la exposición hasta 1 semana para la exposición percutánea o 2 semanas para la exposición sexual 0.5 mL IM dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento por la exposición perinatal.	Profilaxis postexposición en personas no inmunes después de exposición percutánea, mucosal, sexual o perinatal. La vacuna contra la hepatitis B también debe administrarse.
Niños infectados por el HIV	Inmunoglobulina (IV)[2]	400 mg/kg IV cada 28 días.	Niños infectados por el HIV con infecciones bacterianas serias recurrentes o hipogammaglobulinemia.
Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP)	Inmunoglobulina (IV)[2]	Consulte las recomendaciones de dosificación del fabricante para el producto específico que se está utilizando.	La respuesta en niños con ITP es mayor que en adultos. Los corticosteroides son el tratamiento de elección en adultos, a excepción de la ITP grave asociada al embarazo.
Enfermedad de Kawasaki	Inmunoglobulina (IV)[2]	400 mg/kg IV por día durante 4 días consecutivos dentro de los 4 días posteriores al inicio de la enfermedad. Una sola dosis de 2 g/kg IV durante 10 horas también es efectiva.	Eficaz en la prevención de aneurismas coronarios. Para uso en pacientes que cumplen con criterios estrictos para la enfermedad de Kawasaki.
Sarampión	Inmunoglobulina (IM)	**Huéspedes normales:** 0.25 mL/kg IM. **Huéspedes inmunocomprometidos:** 0.5 mL/kg IM (máximo 15 mL para todos los pacientes).	Profilaxis postexposición (dentro de los 6 días posteriores a la exposición) en contactos no inmunes de casos agudos.
Trastornos de inmunodeficiencia primaria	Inmunoglobulina (IV)[2]	Véanse las recomendaciones de dosificación del fabricante para el producto específico que se está utilizando.	Los trastornos de inmunodeficiencia primaria incluyen deficiencias específicas de anticuerpos (p. ej., Agammaglobulinemia ligada a X) y deficiencias combinadas (p. ej., Grave inmunodeficiencia combinada)

(*continúa*)

CUADRO A-3 Materiales disponibles para inmunización pasiva[1] (*continuación*)

Indicación	Producto	Dosificación	Comentarios
Rabia	Inmunoglobulina antirrábica	20 UI/kg. La dosis completa debe infiltrarse alrededor de la herida y cualquier volumen restante debe administrarse IM en un sitio anatómico alejado de la administración de la vacuna.	Profilaxis antirrábica postexposición en personas no previamente inmunizadas con la vacuna contra la rabia. Debe combinarse con la vacuna contra la rabia.
Virus sincicial respiratorio (RSV)	Palivizumab	15 mg/kg IM una vez antes del comienzo de la temporada RSV y una vez al mes hasta el final de la temporada.	Para uso en bebés y niños <24 meses con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa o antecedentes de nacimiento prematuro (≥35 semanas de gestación).
Rubeola	Inmunoglobulina (IM)	0.55 mL/kg IM.	Mujeres embarazadas no inmunes expuestas a la rubeola que no considerarán el aborto terapéutico. La administración no previene la rubeola en el feto de una madre expuesta.
Picadura del escorpión (Centruroides)	F(ab)[2] inmune a escorpión	3 viales IV durante 10 minutos	Úselo lo antes posible después de la picadura de escorpión
Mordedura de serpiente (serpiente de coral)	Antiveneno (*Micrurus fulvius*), equino	Al menos 3-5 viales (30-50 mL) IV inicialmente dentro de las 4 horas posteriores a la picadura. Se pueden requerir dosis adicionales.	Neutraliza el veneno de la serpiente coral del este y la serpiente coral de Texas. La enfermedad del suero se produce en casi todos los pacientes que reciben >7 viales.
Mordedura de serpiente (víboras de pozo)	Antiveneno Fab (Crotalidae) polivalente inmune, ovino	Se debe infundir una dosis inicial de 4-6 viales por via intravenosa durante 1 hora. La dosis debe repetirse si no se logra el control inicial. Después del control inicial, se deben administrar 2 viales cada 6 horas hasta tres dosis.	Para el manejo del envenenamiento de crotalid de América del Norte de mínimo a moderado.
Tétanos	Inmunoglobulina antitetánica	**Profilaxis postexposición:** 250 unidades IM. Para heridas severas o cuando ha habido un retraso en la administración, se recomiendan 500 unidades. **Tratamiento:** 3 000-6 000 unidades IM.	El tratamiento del tétanos y la profilaxis postexposición de heridas grandes y no limpias y en personas inmunizadas inadecuadamente (menos de dos dosis de toxoide tetánico o menos de tres dosis si la herida tiene >24 horas).
Vaccinia	Inmunoglobulina de Vaccinia	Consulte el CDC.[3]	El tratamiento de reacciones graves a la vacunación con vaccinia, incluido eczema vaccinatum, vaccinia necrosum y vaccinia ocular. Disponible desde el CDC.[3]
Varicela	Inmunoglobulina varicela-zoster	**Peso (kg) / Dosis (unidades)** ≥2 — 62.5 IM 2.1-10 — 125 IM 10.1-20 — 250 IM 20.1-30 — 375 IM 30.1-40 — 500 IM ≥40 — 625 IM	**Profilaxis postexposición** (preferiblemente dentro de las 48 horas pero a más tardar dentro de las 96 horas posteriores a la exposición) en hospedadores inmunocomprometidos susceptibles, mujeres embarazadas seleccionadas y recién nacidos expuestos perinatalmente

[1] Siempre se debe administrar inmunoterapia o inmunoprofilaxis pasivas tan pronto como sea posible después de la exposición. Antes de la administración del suero animal, los pacientes deben ser interrogados y evaluados en busca de hipersensibilidad.

[2] Véanse las siguientes referencias para un análisis de los usos adicionales de la inmunoglobulina administrada por vía intravenosa: Ratko TA *et al*: Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. JAMA 1995; 273: 1865; y Feasby T *et al*: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21 (2 Suppl 1) S57.

[3] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 404-639-3670 durante el horario laboral entre semana; 770-488-7100 durante noches, fines de semana y días festivos (sólo solicitudes de emergencia); http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html. Los médicos que sospechen un diagnóstico de botulismo deben llamar inmediatamente al número de emergencia del departamento de salud de su estado que funciona las 24 horas.

Los anticuerpos derivados del suero humano no sólo evitan el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, sino que también tienen una vida media mucho más prolongada en humanos (alrededor de 23 días para anticuerpos IgG) que los que son de origen animal (5-7 días o menos). En consecuencia, se pueden administrar dosis mucho más pequeñas de anticuerpos humanos para proporcionar concentraciones terapéuticas durante varias semanas. Estas ventajas apuntan a la conveniencia de usar anticuerpos humanos para protección pasiva siempre que sea posible. Los materiales disponibles para la inmunización pasiva se resumen en el cuadro A-3.

RESPONSABILIDAD LEGAL POR REACCIONES ADVERSAS

Es responsabilidad del médico informar al paciente sobre el riesgo de inmunización y acerca del uso de vacunas y antisueros de manera adecuada. Esto puede requerir pruebas cutáneas para evaluar el riesgo de una reacción adversa. Algunos de los riesgos descritos anteriormente son, sin embargo, actualmente inevitables; en general, el paciente y la sociedad están comprendiendo más claramente los riesgos de los inmunógenos administrados de forma rutinaria (p. ej., vacunas contra la influenza y el tétanos).

Los fabricantes deben ser legalmente responsables por no cumplir con los estándares existentes para la producción de productos biológicos. Sin embargo, en la actual atmósfera litigiosa de Estados Unidos, la presentación de grandes demandas por responsabilidad en relación con las buenas prácticas de salud pública por parte de víctimas estadísticamente inevitables ha provocado que muchos fabricantes abandonen sus esfuerzos por desarrollar y producir agentes terapéuticos valiosos desde el punto de vista médico pero poco rentables como las vacunas. Dado que el uso y venta de estos productos están sujetos a una revisión y aprobación cuidadosa por parte de organismos gubernamentales como el (Surgeon General's Advisory Committee on Immunization Practices and the US Food and Drug Administration), Comité Asesor de Prácticas de Inmunización del Cirujano General y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, la "responsabilidad estricta del producto" (responsabilidad sin culpa) puede ser un modelo legal inapropiado a aplicar cuando se trata de reacciones infrecuentes a productos biológicos producidos y administrados de acuerdo con las directrices del gobierno.

INMUNIZACIÓN RECOMENDADA DE ADULTOS PARA VIAJES

Cada adulto, ya sea que viaje o no, debe ser inmunizado con toxoide de tetánico y también debe estar completamente inmunizado contra la poliomielitis, el sarampión (para los nacidos después de 1956) y la difteria. Además, todo viajero debe cumplir con los requisitos de inmunización de las autoridades sanitarias de los países que se visitarán. Estos se enumeran en (*Health Information for International Travel*), *Información de salud para viajes internacionales*, disponible en el (Superintendent of Documents, US Government Printing Office), Superintendente de Documentos, Oficina de Imprenta del Gobierno de Estados Unidos; Washington, DC 20402. Un sitio web útil es http://wwwnc.cdc.gov/travel/. La (*Medical Letter on Drugs and Therapeutics*), *Carta Médica sobre Medicamentos y Terapéutica* también ofrece recomendaciones actualizadas periódicamente para viajeros internacionales (véase (*Treatment Guidelines from The Medical Letter*), *Pautas de Tratamiento de la Carta Médica*, 2012; 10: 45). Las vacunas recibidas en preparación para viajar deben registrarse en el (International Certificate of Immunization), Certificado Internacional de Inmunización. *Nota*: La vacunación contra la viruela no se recomienda ni se requiere para viajar a ningún país.

REFERENCIAS

Ada G: Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001;345:1042.

Advice for travelers. *Med Lett Drugs Ther* 2012;10:45.

Centers for Disease Control and Prevention websites: http://www.cdc.gov/vaccines/ and http://wwwnc.cdc.gov/travel/

Dennehy PH: Active immunization in the United States: Developments over the past decade. *Clin Micro Rev* 2001;14:872.

Gardner P, Peter G: Vaccine recommendations: Challenges and controversies. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:1.

Gardner P *et al*. Guidelines for quality standards for immunization. *Clin Infect Dis* 2002;35:503.

General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(2):1.

Hill DR *et al*. The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1499.

Keller MA, Stiehm ER: Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:602.

Kim DK, Bridges CB, Harriman KH: Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:88.

Pickering LK *et al*. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:817.

Robinson CL: Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years—United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:86.

Rubin LG *et al*. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309.

Zumula A *et al*. Travel medicine. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:575.

Índice

Nota: En este índice, las letras "*b*", "*f*" y "*t*" denotan cuadros de texto, figuras y tablas, respectivamente.

α-bungarotoxina, 370*t*
α-sinucleína, 493
β-arrestina, 32, 33*f*
Δ9-tetrahidrocannabinol (THC, *Δ9-Tetrahydrocannabinol*)
  activación del receptor acoplado a proteínas Gio por, 577*t*, 582, 583*f*
  mecanismo de acción de, 380
  para analgesia, en canales iónicos, 560*b*
  rimonabant para dependencia, 588, 589*t*
(4)-hidroxilación aromática, 68
1,25-dihidroxivitamina D (1,25 [OH] 2D), en la homeostasis ósea, 773, 774*f*
12(*R*)-HETE, 331
12(*S*)-HETE, 325, 331
^{131}I-meta-yodobencilguanidina (MIBG, ^{131}*I-meta-iodobenzylguanidine*), 160
20-HETE, 325, 332
2-clorodeoxiadenosina (cladribina), 958*t*, 961
3′-fosfoadenosina 5′-fosfosulfato (PAPS, *3′Phosphoadenosine 5′-phosphosulfate*), 63, 64*t*
5-fluorouracilo (5-FU, *5-Fluorouracil*), 958*t*, 959
  dihidropirimidina deshidrogenasa activada, 78, 78*t*, 81
  queratosis actínicas tratadas con, 1083
5-hidroxitriptamina, 285-292
5-LOX, 323, 325*f*
6-Mercaptopurina (6-MP, *6-Mercaptopurine*), 958*t*, 960-961, 961*f*
  enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1109-1110, 116*t*
  TPMT en el metabolismo de, 81
6-tioguanina (6-TG, *6-Thioguanine*), 81, 958*t*, 960-961
6-tiopurinas, 958*t*, 960-961, 961*f*

A

Abacavir
  descripción de, 870, 871*t*
  polimorfismos HLA en reacciones de hipersensibilidad a, 80*t*, 83*t*, 83-84, 84*f*
Abaloparatida, 775, 790*t*
Abarelix, 678-679
Abatacept, 649-650, 994
ABCG2, 83
Abciximab, 621, 995
Abiraterona
  acciones antagonistas de la corteza suprarrenal, 704*f*, 716-717
  acciones antiandrógeno de, 743, 745*t*
  cáncer de próstata tratado con, 972
Ablación con catéter mediante radiofrecuencia, 246*b*
Aborto, eicosanoides para, 334
Abraxane, 963
Abreviaturas, prescripciones y orden de gráfico, 1149*t*
Absorción, 7
  en la concentración objetivo, 52
  extensión de, 47, 47*f*, 47*t*
  percutáneo, 1069*f*
  tasa de, 47*f*, 48
Absorción percutánea, 1068, 1069*f*
Abstinencia, 576-578. *Véase también* Sustancias específicas
  de alcohol, 403, 403*f*, 406*t*, 407*t*
  de opioide, 559
  de sedantes-hipnóticos, 393
Abuso de alcohol, 396-397. *Véase también* Etanol
  farmacología de, 584-585
  receptores ionotrópicos en, 585
  tratamiento de, 404, 406*t*, 407*t*, 585, 589*t*
Abuso de esteroides androgénicos, en los deportes, 742
Abuso de fármacos, 575-589, 588*t*-589*t*
  aminas biogénicas, fármacos que se unen a transportadores de, 585-586, 586*f*
    anfetaminas, 586*f*, 586-587
    cocaína, 585-586, 586*f*
    éxtasis (MDMA), 577*t*, 587
  caso de estudio de, 575, 589
  clases de, 577*t*
  farmacología clínica de, 587-588
  neurobiología de, 575-581
    adicción en
      como aprendizaje inadaptado, 578-580
      hipótesis de la dopamina de, 579*b*
    dependencia *vs*. adicción en, 575
    modelos animales de, 578*b*
    no adictivo, 577*t*, 580
    refuerzo de dopamina en, 575-576
    retirada, 576-578
    tolerancia, 576-578
  no adictivo, 577*t*, 580
  receptores acoplados a proteína G_{io}, activadores de fármacos, 581-583, 583*f*
    ácido gamma-hidroxibutírico, 577*t*, 582, 583*f*
    cannabinoides, 577*t*, 581-582, 583*f*
    LSD, mescalina y psilocibina, 577*t*, 582-583
    opioides, 577*t*, 581, 583*f*
  receptores ionotrópicos, efectos mediadores de fármacos vía, 583-585
    alcohol, 585
    benzodiazepinas, 584
    inhalantes, 585
    ketamina y fenciclidina, 585
    nicotina, 583-584
Abuso, fármacos, 575. *Véase* Abuso de fármacos
Acamprosato, 404, 406*t*, 407*t*
Acarbosa, 761, 768*t*
Acatisia
  antipsicóticos como causa de, 522
  tardía, 506
Acción farmacológica dependiente del uso, 236, 238*f*
Acción farmacológica, duración de, 6-7
Acebutolol, 164*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
  descripción de, 164*t*, 166, 170*t*
  hipertensión tratada con, 183
Aceite mineral, 1098
Acetaldehído, 397*f*, 398
Acetaminofeno, 659, 664*t*
  caso de estudio de, 575, 589
  con respecto, 56, 73
  en neonatos, 1053*t*
  manejo del envenenamiento para, 65*f*, 1040, 1041*t*
  metabolismo de, 64, 65*f*
  preparaciones disponibles, 664*t*
Acetato de ciproterona, 744-745
Acetato de desmopresina, 622, 622*t*
Acetato de desoxicorticosterona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Acetato de glatiramer (GA, *Glatiramer acetat*), 989
Acetato de mafenida, 836
Acetato de megestrol, 728, 728*t*. *Véase también* Progestinas
Acetato de zinc, 507
Acetazolamida
  descripción de, 260-261, 270, 272*t*
  epilepsia tratada con, 432
Acetilador, lento, 68. 69

Acetilcolina (ACh, *Acetylcholine*), 35, 372. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
en CNS, 374*f*, 376*t*, 378
estructura de, 109, 109*f*, 476*f*
funciones de, 92*t*
Acetilcolinesterasa (AChE, *Acetylcholinesterase*)
colinomiméticos en, 108*f*, 109
descripción de, 95, 372
Acetohexamida, 758, 768*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Aciclovir
dermatológico tópico, 1074
virus del herpes simple tratado con, 865*t*, 866, 866*f*
virus varicela zóster tratado con, 865*t*, 866, 866*f*
Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), 1013*f*, 1013-1014
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 1013*f*, 1013-1014
Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, *5-Aminosalicylic acid*), 1106-1109, 1107*f*, 1116*t*
Ácido 5-hidroxiindolacético, 286
Ácido acetilsalicílico, 332, 645, 645*t*, 646*f*
ataque cardiaco y prevención del accidente cerebrovascular usando, 335
dismenorrea tratada con, 335
efectos antiplaquetarios de, 619-620
en agentes OTC, 1129*t*
enfermedad de la arteria periférica y claudicación intermitente tratada con, 209
inflamación tratada con, 336
interacciones medicamentosas de, 1172*t*
manejo del envenenamiento por, 1042-1043
sobredosis de, 1, 19
Ácido aminocaproico (EACA, *Aminocaproic acid*)
fibrólisis tratada con, 611, 611*f*
trastornos de la coagulación tratados con, 611*f*, 623
Ácido aminolevulínico, para queratosis actínicas, 1084
Ácido aminosalicílico (PAS, *Aminosalicylic acid*), 843*t*, 848
Ácido araquidónico (AA, *Arachidonic acid*), 321-322, 322*f*
manipulación dietética del metabolismo de, 337
mediadores prostanoides de, 643, 646*f*
Ácido aristolóquico, 1133*t*
Ácido azelaico, 1078
Ácido benzoico, 901
Ácido clavulánico, 806*f*, 806-807
Ácido débil
ejemplos de, 10*t*
ionización de, 9-10
Ácido dimercaptopropanosulfónico (DMPS, *Dimercaptopropanesulfonic acid*), 1031-1032
Ácido dimercaptosuccínico (DMSA, *Dimercaptosuccinic acid*), 1030-1031
Ácido docosahexaenoico, 324
Ácido domoico, 375
Ácido epoxieicosatrienoico (EET, *Epoxyeicosatrienoic acid*), 325, 332
Ácido etacrínico, para diuresis, 262*f*, 262*t*, 262-264, 273*t*
Ácido fólico, 598-600, 599*b*, 599*f*, 606*t*
dilema de salud pública de, 599*b*
en la hematopoyesis, 591
farmacocinética de, 597*f*, 599-600
farmacodinámica de, 597*f*, 600
farmacología clínica de, 600
preparaciones disponibles, 607*t*
química de, 599, 599*f*
Ácido gamma (γ)-aminobutírico (GABA, *Gamma (γ)-aminobutyric acid*)
en CNS, 376*t*, 378
en el cerebro, 373
funciones de, 92*t*
neurofarmacología de, 386-387
Ácido gamma (γ)-hidroxibutírico (GHB, *Gamma (γ)-hydroxybutyric acid*), 577*t*, 582, 583*f*
Ácido hidroeicosatetraenoico. *Véase* HETE
Ácido kaínico (KA, *Kainic acid*), CNS, 375
Ácido meclofenámico, 644*f*. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
Ácido obeticólico, 1113-1114
Ácido peracético, 900-901
Ácido pteroilglutámico, 606*t*. *Véase también* Ácido fólico
Ácido salicílico, 1082
Ácido tranexámico, 623
Ácido valproico, 529*t*
convulsiones mioclónicas tratadas con, 430
convulsiones tratadas con, 426*f*, 426-427, 430, 433*t*, 436*t*
profilaxis de la cefalea migrañosa usando, 291
trastorno bipolar tratado con, 528, 529*t*
Ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico, 375
Ácido α-linolénico, 337
Ácido, débil
ejemplos de, 10*t*
ionización de, 9-10
Ácidos carbámicos, 115, 116*f*
Ácidos grasos esenciales omega-3, 337
Ácidos grasos esenciales omega-6, 337
Ácidos linoleicos
descripción de, 324
en el metabolismo del ácido araquidónico, 337
Acidosis metabólica
hiperclorémica
de diuréticos ahorradores de potasio, 267
de inhibidores de la anhidrasa carbónica, 261
hipopotasémica
de diuréticos de asa, 263
de diuréticos de tiazida, 265
Acidosis metabólica hiperclorémica
diuréticos ahorradores de potasio como causa de, 267
inhibidores de la anhidrasa carbónica como causa de, 261
Acidosis metabólica hipocaliémica
de diuréticos de asa, 263
de diuréticos de tiazida, 265
Acinesia al final de la dosis, 497
Acitretín, 1078
Aclidinio, 130, 354, 359
Acónito, 1133*t*
Acoplamiento
definición de, 22
receptor-efector, y receptores de repuesto, 22*f*, 22-23
Acoplamiento receptor-efector, receptores de repuesto y, 22*f*, 22-23
Acromegalia
agonistas de la dopamina para, 679-680
descripción de, 672
Activación de la quinasa por AMP, 638
Activador. *Véase también* Agonista; activadores específicos
alostérico, 5, 6*f*
canal de cloruro, 1099, 1103
plasminógeno tisular, 611, 611*f*, 619
Activadores del canal de cloruro
laxantes, 1099
síndrome del intestino irritable tratado con, 1103
Actividad bactericida, 910, 910*t*
Actividad bacteriostática, 910, 910*t*
Actividad constitutiva, 5
Actividad eléctrica de membrana, 229-230, 230*f*
Activina
en ovario, 732
en testículos, 740
Acuaréticos, 267-268, 273*t*, 274*t*
Acumulación, fármacos, 46*f*, 46-47
Adalimuma*b*
descripción de, 993
enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1110-1112, 1111*t*
psoriasis tratada con, 1079
trastornos reumáticos tratados con, 652-654, 654*f*
Adapaleno, 1077

Adefovir dipivoxil, 886
Adenilil ciclasa, 30, 139, 140*f*
Adenohipófisis, 667, 668*f*
Adenosina
  acciones vasodilatadoras de, 206*b*
  arritmia tratada con, 239*t*, 240*t*, 246-247, 251*t*
  en el riñón, 259
  en el sistema nervioso central, 380
Adherencia (cumplimiento), 1150-1151
Adicción, 575. *Véase también* Abuso de fármacos
  como aprendizaje inadaptado, 577*t*, 578-580
  definición de, 575
  farmacología clínica de, 587-588
  hipótesis de la dopamina de, 579*b*
  modelos animales de, 575
  nicotina, 583-584
  opioide, 566
  recaída en, 578
  receptores en, 576
    acoplado a proteínas G_{io}, 576, 577*f*
    ionotrópicos, 576, 577*f*, 577*t*
  transportador de dopamina en, 576, 576*f*, 577*t*
Administración
  rutas alternativas de, efecto de primer paso en, 47*t*, 48
  tasa de, 51
Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food & Drug Administration*)
  descripción de, 15, 16*t*
  en la prescripción, 1151
Ado-trastuzumab emtansine, 972, 993
Adrenocorticosteroides, 703-715. *Véanse también tipos específicos*
  clasificación de, 703
  corticosteroides, sintéticos, 709-714. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
  estructuras y propiedades de, 703, 704*f*
  glucocorticoides, de origen natural, 704-709. *Véase también* Glucocorticoides, de origen natural
Adrenomedulina (AM, *Adrenomedullin*), 315
Afatinib, 968
Agammaglobulinemia ligada al X, 984
Agatoxina, 370*t*
Agentes aglutinantes del receptor de sulfonilurea
  análogos de meglitinida, 759, 768*t*
  derivados de D-fenilalanina, 759, 768*t*
  sulfonilureas, 757-759, 758*t*, 768*t*
Agentes alquilantes, 953-957
  análogos de platino, 955*t*, 956-957
  efectos adversos de, 954
    bendamustina, 956
    dacarbazina, 956
  estructuras de, 953, 953*f*
  mecanismo de acción de, 953-954, 954*f*
  nitrosoureas, 953*f*, 954, 956
  procarbazina, 955*t*, 956
  resistencia a, 954
Agentes antiarrítmicos, 236-252. *Véase también* Agentes específicos
  clasificación y descripción de, 237, 239*t*, 250*t*-251*t*
  en ancianos, 1064
  fármacos bloqueadores de los canales de calcio (clase 4), 245-246, 251*t*
    diltiazem, 239*t*, 240*t*, 246, 251*t*
    verapamilo, 239*t*, 240*t*, 245-246, 251*t*
  fármacos bloqueadores de los canales de sodio, clase 1, 237-243, 239*t*, 240*t*, 251*t*
    clase 1A
      disopiramida, 239*t*, 240*t*, 240-241, 250*t*
      procainamida, 237-239, 239*t*, 240*t*, 250*t*
      quinidina, 239*t*, 240, 240*t*, 250*t*
    clase 1B
      lidocaína, 239*t*, 240*t*, 241*f*, 241-242, 250*t*
      mexiletina, 239*t*, 240*t*, 242, 250*t*
    clase 1C
      flecainida, 239*t*, 240*t*, 242, 251*t*
      moricizina, 243, 251*t*
      propafenona, 239*t*, 240*t*, 242-243, 251*t*
  fármacos bloqueadores del receptor adrenérgico β (clase 2), 243, 251*t*
  fármacos del canal de cloruro, 248
  fármacos que prolongan el potencial de acción (clase 3), 243-245, 251*t*
    amiodarona, 239*t*, 240*t*, 243-245, 251*t*
    dofetilida, 239*t*, 240*t*, 245, 251*t*
    dronedarona, 239*t*, 240*t*, 244, 251*t*
    ibutilida, 239*t*, 240*t*, 245, 251*t*
    sotalol, 239*t*, 240*t*, 244-245, 251*t*
  mecanismos de acción de, 233*f*, 236-239, 238*f*
  miscelánea
    adenosina, 239*t*, 240*t*, 246-247, 251*t*
    ivabradina, 247
    magnesio, 247, 251*t*
    potasio, 247, 251*t*
    ranolazina, 247
  preparaciones disponibles, 251*t*
  uso clínico de
    beneficios y riesgos en, 249
    conducta de la terapia en, 249
    evaluación de pretratamiento en, 248-249
    fibrilación auricular, 249*b*
Agentes antibacterianos, dermatológicos tópicos
  acné tratado con
    clindamicina, 1071
    dapsona, 1072
    eritromicina, 1071
    metronidazol, 1071
    sulfacetamida de sodio, 1071-1072
  bacitracina y gramicidina, 1070
  fundamentos de, 1070
  mupirocina, 1070
  neomicina y gentamicina, 1071
  retapamulina, 1070
  sulfato de polimixina B, 1070-1071
Agentes anticolinérgicos, 124. *Véase también* Agentes específicos
  manejo del envenenamiento para, 1041*t*, 1042
  propiedades antieméticas de, 1106
  síndrome del intestino irritable tratado con, 1101-1102
Agentes antidepresivos, 532-552, 549*t*-550*t*. *Véase también* Agentes específicos
  en ancianos, 542*t*, 1061-1062
  en NET, 95
  envenenamiento con, 1041*t*, 1042
  farmacocinética de
    agentes tetracíclicos y unicíclicos, 540*t*, 541
    antidepresivos tricíclicos, 540*t*, 541
    inhibidores MAO, 540*t*, 541
    moduladores del receptor 5-HT, 540*t*, 541
    SNRI, 540, 540*t*
    SSRI, 539-540, 540*t*
  farmacodinámica de, 541-543
    agentes tetracíclicos y unicíclicos, 542*t*, 543
    antidepresivos tricíclicos, 542*t*, 542-543
    inhibidores MAO, 542*t*, 543
    moduladores del receptor 5-HT, 542*t*, 543
    SNRI, 542, 542*t*
    SSRI, 541-542, 542*t*
  farmacología clínica de, 543-549
    dosificación de, 546, 546*t*
    efectos adversos de
      agentes tetracíclicos y unicíclicos, 547
      inhibidores MAO, 547
      moduladores del receptor de 5-HT, 547
      SNRI y antidepresivos tricíclicos, 547
      SSRI, 546-547
    indicaciones clínicas en
      dejar de fumar, 544
    depresión, 543-544
      otros usos, 545
      trastorno disfórico premenstrual, 544
      trastornos de ansiedad, 544

trastornos de la alimentación, 545
trastornos del dolor, 544
interacciones medicamentosas en
inhibidores MAO, 549
moduladores del receptor de 5-HT, 548-549
SNRI y antidepresivos tricíclicos, 548
SSRI, 548, 548*t*
tetracíclico y unicíclico, 548*t*, 549
selección de, 545
sobredosis en, 547-548
fisiopatología de la depresión y, 533*f*, 533-536, 535*f*
indicaciones para, 532
interacciones medicamentosas de
antidepresivos heterocíclicos, 1159*t*
antidepresivos tricíclicos, 1159*t*
preparaciones disponibles, 551*t*
prevalencia de uso de, 532
química y subgrupos de, 536-539
inhibidores de la monoaminooxidasa, 539
inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina
inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina, 536-537
antidepresivos tricíclicos, 537, 538*f*
inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 536, 537*f*
moduladores del receptor 5-HT2, 538
tetracíclicos, 538-539, 539*f*
unicíclico, 538-539, 539*f*
tricíclico. *Véase* Antidepresivos tricíclicos [TCA, *Tricyclic antidepressants*]
usos sin depresión de, 533
Agentes antidiabéticos, orales, 757-759, 768*t*-769*t*. *Véase también* Agentes específicos
agentes de absorción de glucosa, 761
aglutinantes del receptor de sulfonilurea, 757-759
análogos de meglitinida, 759, 768*t*
derivados de D-fenilalanina, 759, 768*t*
sulfonilureas, 757-759, 758*t*, 768*t*
bromocriptina, 764, 769*t*
clorhidrato de colesevelam, 764, 769*t*
fármacos que reducen la glucosa mediante acciones tisulares, 759-761
biguanidas, 759-760, 768*t*
tiazolidinedionas, 760-761, 768*t*
inhibidores de la α-glucosidasa, 761, 768*t*
inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter* 2), 763-764, 769*t*
miméticos de incretina y prolongan la acción
agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, 762, 769*t*
inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, 762-763, 769*t*
péptido-1 similar al glucagón, 762
pramlintida, 764, 769*t*
Agentes antidiarreicos
agonistas opioides, 1100
compuestos de bismuto coloidal, 1100
octreótido, 1101
opioides para, 563
OTC, 1123*t*-1124*t*
resinas fijadoras de sales biliares, 1100
uso de, 1101, 1115*t*
Agentes antieméticos, 1103-1106, 1116*t*
antagonistas de serotonina 5-HT3, 1103-1105, 1116*t*, 1117*t*
antagonistas del receptor de la neuroquinina, 1105
antihistamínicos H_1 y agentes anticolinérgicos, 1106
benzamidas sustituidas, 1106
benzodiazepinas, 1106
cannabinoides, 1106, 1116*t*
corticosteroides, 1105
fenotiazinas y butirofenonas, 1105-1106
mecanismos de acción de, 1103, 1104*f*
Agentes antifúngicos, 853-861, 861*t*, 862*t*. *Véase también* Tipos específicos
Agentes antifúngicos, dermatológicos orales
derivados de azoles, 1073
griseofulvina, 1074
terbinafina, 860
tópicos
alilaminas, 1073
butenafina, 1073
ciclopirox olamina, 1072
derivados de azoles, 1073
nistatina y anfotericina B, 1073
tolnaftato, 1073
Agentes antifúngicos, preparaciones OTC
tópico, 1124*t*
vaginal, 1124*t*
Agentes antifúngicos, sistémicos, 853-860
alilamina, 861, 861*t*
anfotericina B, 853-854, 861*t*
azoles
descripción de, 856-859, 861*t*
interacciones medicamentosas de, 1159*t*-1160*t*
equinocandinas, 859-860, 861*t*
flucitosina, 855*f*, 856, 861*t*
oral, para infecciones mucocutáneas
griseofulvina, 860
terbinafina, 860, 861*t*
Agentes antifúngicos, tópicos
alilaminas, 860-861, 861*t*
azoles, 860-861
nistatina, 860
Agentes antihepáticos, 884-891
hepatitis B
adefovir dipivoxil, 886
entecavir, 886
fundamentos de, 884
lamivudina, 886-887
telbivudina, 887
tenofovir, 887
hepatitis C, 887-891
fundamentos de, 887
inhibidores de la polimerasa, 889
inhibidores de la proteasa, 889, 890*f*
simeprevir, 890-891
sofosbuvir, 889
ribavirina, 891
interferón alfa, 884*t*, 884-885, 893*t*-894*t*
Agentes antihipertensivos, 173-193, 191*t*-192*t*. *Véase también* Tipos específicos
agentes bloqueadores ganglionares, 181
caso de estudio de, 575, 589
categorías de, 175-176, 176*f*
diuréticos, 175, 176-178, 191*t*
mecanismos de acción y efectos hemodinámicos de, 177
toxicidad de, 178
uso de, 177-178, 179*t*
en ancianos, 1063
farmacología clínica de, 189
emergencias hipertensivas, 190-191
hipertensión crónica, antagonistas de los receptores α, 161
terapia ambulatoria, 189-190
inhibidores de angiotensina, 176, 187-189
bloqueadores del receptor de angiotensina, 179*t*, 189, 192*t*, 193*t*
inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 179*t*, 187-189, 192*t*, 193*t*
mecanismos y sitios de acción de, 187, 188*f*
preparaciones disponibles, 193*t*
regulación de la hipertensión y la presión arterial por, 173-175, 174*f*, 175*f*. *Véase también* Hipertensión
simpatopléjico, 176, 176*f*, 178-182
actuación centralizada, 179*t*, 179-180, 191*t*
clonidina, 179*t*, 179-181
guanabenz y guanfacina, 180
metildopa, 179, 179*t*
preparaciones de, 193*t*
agentes bloqueadores del receptor adrenérgico β, 179*t*, 182-183. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
esmolol, 183

agentes bloqueadores neuronales adrenérgicos
guanetidina, 181-182, 191*t*
reserpina, 179*t*, 182, 191*t*
bloqueadores del receptor adrenérgico α, otros, 184
sitios de acción de, 175, 176*f*
vasodilatadores, 178*f*, 179*t*, 184-187, 192*t*
bloqueadores de los canales de calcio, 179*t*, 186-187, 193*t*
diazóxido, 186, 192*t*
directo, 176
fenoldopam, 186, 192*t*
hidralazina, 179*t*, 184-185
mecanismos y sitios de acción de, 184, 184*t*
minoxidil, 179*t*, 185
nitroprusiato de sodio, 185-186, 192*t*
preparaciones disponibles, 192*t*, 193*t*
Agentes antiinflamatorios, 642. *Véase también* Tipos específicos
dermatológicos, 1079-1082
compuestos de alquitrán, 1082
corticosteroides, tópicos, 1079-1081, 1080*t*, 1081*t*
en ancianos, 1064
Agentes antimicrobianos, 793-916, 794*f*. *Véase también* Agentes y tipos específicos
agente etiológico e indicaciones para, 905
combinaciones de fármacos de
antagonismo en, 912-913
racional para, 912
sinergismo en, 912-913
desarrollo de, 904
en ancianos, 1064
infecciones de etiología conocida tratadas con, 906-911
mal uso de, 793
manejo de la toxicidad medicamentosa para, 907*t*-908*t*, 912
terapia empírica con, 905-906, 907*t*-909*t*
Agentes antineoplásicos, 949. *Véase* Quimioterapia; cánceres específicos
Agentes antiplaquetarios, 619-620, 624*t*
ácido acetilsalicílico, 619-620
antagonistas GP IIb/IIIa, 621
cilostazol, 621
dipiridamol, 621
tienopiridinas, 620
Agentes antipruríticos
doxepina, 1084
pramoxina, 1084
Agentes antipsicóticos, 511-524, 528*t*-529*t*. *Véase también* Agentes específicos
agentes de trastorno bipolar, más nuevos, 529*t*
antipsicóticos glutamatérgicos, 515-516
atípicos, 514*f*, 515, 515*t*
derivado de fenotiazina, 513*f*, 514-515, 515*t*
derivados de butirofenona, 514*f*, 515, 515*t*
derivados de tioxanteno, 513*f*, 515, 515*t*
en ancianos, 1061-1062
farmacocinética de, 516
farmacodinámica de, 516-518
diferencias en, por fármacos, 515*t*, 517-518, 518*t*
efectos cardiovasculares, 518
efectos electroencefalográficos, 518
efectos endocrinos, 518
efectos psicológicos, 518
receptores de dopamina y sus efectos, 516-517, 517*f*
sistemas dopaminérgicos, 516
farmacología clínica de, 518-524
beneficios y limitaciones en, 523-524
combinaciones de fármacos en, 521
dosificación de, 521, 521*t*
elección de fármacos en, 519-521, 520*t*
indicaciones para
no psiquiátricas, 519
psiquiátricas, 518-519
interacciones medicamentosas en, 523
preparaciones parenterales de, 521
reacciones adversas a, 518*t*, 521-523
sobredosis de, 523
tratamiento de mantenimiento en, 521
historia de, 511-512
litio y otros estabilizadores del estado de ánimo, 524-528, 529*t*
manejo del envenenamiento por, 1042
molindona, 514*f*, 515
pimozida, 514*f*, 515
preparaciones disponibles, 529*t*
Agentes antirretrovirales, 870-884. *Véase también* Tipos específicos
en embarazo, 879*t*
fundamentos de, 870
inhibidores de entrada, 882-883
inhibidores de la proteasa, 879-882
inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida, 876-879
inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósida y nucleótida, 870-876, 871*t*-872*t*
inhibidores de transferencia de cadena de integrasa, 883-884
interacciones medicamentosas de combinaciones de dos fármacos de, 877*t*
Agentes antiseborreicos, 1084, 1084*t*
Agentes antitricogénicos, 1084-1085
Agentes antivirales, 863-894. *Véase también* Tipos específicos
antihepáticos, 884*t*, 884-891
antirretrovirales, 870-884
fundamentos de, 870
inhibidores de entrada, 882-883
inhibidores de la proteasa, 879-882
inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida, 876-879
inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósida y nucleótida, 870-876, 871*t*-872*t*
inhibidores de transferencia de cadena de integrasa, 883-884
citomegalovirus, 867-870
contra la influenza, 891-892
historia de, 863
imiquimod, 893
inhibidores de la RNA polimerasa NS5B, 889
inhibidores de NS5A, 888-889
interferones, 892, 893*t*-894*t*
palivizumab, 893
preparaciones disponibles, 893*t*-894*t*
replicación viral y, 863, 864*f*, 870-884
ribavirina, 893
tópico, 1074
virus del herpes simple y virus varicela-zóster, 864-867
Agentes antivirales de acción directa (DAA, *Direct-acting antiviral agents*), 887
Agentes biológicos, para psoriasis, 1079
ésteres de ácido fumárico, 1079
inhibidores de TNF, 1079
ustekinumab, 1079
Agentes bloqueadores neuronales adrenérgicos
guanetidina, 181-182, 191*t*
reserpina, 179*t*, 182, 191*t*
Agentes citotóxicos, inmunosupresores
azatioprina, 988
ciclofosfamida, 988
hidroxicloroquina, 989
inhibidores de la síntesis de pirimidina, 988-989
metotrexato, vincristina y citarabina, 989
pentostatina, 989
vinblastina, 989
Agentes contra la influenza, 891-892
amantadina y rimantadina, 892
investigativo, 892
oseltamivir y zanamivir, 891-892
Agentes de absorción de glucosa, 761
Agentes de citopenia, 591-607
agentes para la anemia, 591-600, 605*t*-607*t*
factores de crecimiento hematopoyético, 600-605, 606*t*
preparaciones disponibles, 607*t*
Agentes de motilidad, 1096. *Véase* Motilidad gastrointestinal, estimuladores de
Agentes de pigmentación, 1076

Agentes de prevención de la coagulación, 624*t*
Agentes de venta libre, 1120-1130
  agentes antidiarreicos, 1123*t*-1124*t*
  agentes que cambiaron de prescripción a estado OTC, 1121, 1121*t*
  analgésicos y antipiréticos, 1123*t*
  antiácidos, 1123*t*
  anticonceptivos de emergencia, 1125*t*
  antitusivos, 1124*t*
  ayudas para dejar de fumar, 1127*t*
  ayudas para dormir, 1127*t*
  contraindicaciones para ingredientes específicos en, 1128
  definición y clasificación de, 1120
  descongestionante
    sistémico, 1125*t*
    tópico, 1125*t*
  expectorantes, 1125*t*
  importancia de la familiaridad del médico con, 1121
  ingredientes de, revisión de seguridad y eficacia de la FDA de, 1121
  ingredientes escondidos en, 1129*t*
  laxantes, 1125*t*-1126*t*
  pautas para, 1121
  pediculicidas (piojos), 1126*t*
  preparaciones antifúngicas
    tópicos, 1124*t*
    vaginales, 1124*t*
  preparaciones para la alergia, 1122*t*
  reductores de ácido
    antagonistas de H_2, 1122*t*
    inhibidores de la bomba de protones, 1122*t*
  selección de, 1121-1122
  tratamiento de la vejiga hiperactiva, 1126*t*
  uso de, 1120
  uso excesivo o mal uso de, 1121, 1128
Agentes del virus varicela zóster (VZV, *Varicella-zoster virus*), 864-867
  aciclovir, 865*t*, 866, 866*f*
  docosanol, 865*t*, 867
  famciclovir, 865*t*, 867
  inmunoglobulina varicela zóster, 1181*t*
  penciclovir, 865*t*, 866*f*, 867
  trifluridina, 865*t*, 866*f*, 867
  vacuna contra la varicela, 1178*t*
  valaciclovir, 865*t*, 866-867
  valomaciclovir, 867
Agentes destructores, dermatológicos, 1083. *Véase también* Agentes queratolíticos y destructivos
Agentes inductores de la ovulación
  clomifeno, 739-740
  gonadotropinas, 674-675, 675*f*
Agentes liposolubles, receptores intracelulares para, 27, 27*f*
Agentes osmóticos. *Véase también* Agentes específicos
  naturaleza de, 3
  preparaciones disponibles, 274*t*
Agentes procinéticos, 1096-1098, 1115*t*
  agentes colinomiméticos, 1097
  macrólidos, 1098
  mecanismo de acción de, 1096-1097, 1097*f*
  metoclopramida y domperidona, 1097-1098
  preparaciones disponibles, 1117*t*
Agentes protectores de la mucosa, gástrica
  análogos de la prostaglandina, 1096
  compuestos de bismuto, 1096
  mecanismos de, 1095
  sucralfato, 1095
Agentes queratolíticos y destructivos
  ácido aminolevulínico, 1084
  ácido salicílico, 1082
  fluorouracilo, 1083
  mebutato de ingenol, 1083-1084
  NSAID, 1084
  propilenglicol, 1082
  resina de podófilo y podofilox, 1083
  sinecatequinas, 1083
  urea, 1082-1083
Agentes reductores de ácido, 1157*t*
Agentes retrovirales, 870-884
  en embarazo, 879*t*
  fundamentos de, 870
  inhibidores de entrada, 882-883
  inhibidores de la proteasa, 879-882
  inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida, 876-879
  inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósida y nucleótida, 870-876, 871*t*-872*t*
  inhibidores de transferencia de cadena de integrasa, 883-884
  interacciones medicamentosas de combinaciones de dos fármacos de, 877*t*
Agentes supresores de la ovulación, 726
Agentes tensioactivos de heces (suavizantes), 1098
Agentes tetracíclicos, 549*t*
  farmacocinética de, 540*t*, 541
  farmacodinámica de, 542*t*, 543
  farmacología clínica de
    efectos adversos en, 547
    interacciones medicamentosas en, 548*t*, 549
  preparaciones disponibles, 551*t*
  química de, 538-539, 539*f*
Agentes tricogénicos y antitricogénicos
  bimatoprost, 1085
  eflornitina, 1085
  finasterida, 1085
  minoxidil, 1084-1085
Agentes unicíclicos, para la depresión, 549*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos
  farmacocinética de, 540*t*, 541
  farmacodinámica de, 542*t*, 543
  farmacología clínica de
    efectos adversos en, 547
    interacciones medicamentosas en, 548*t*, 549
  preparaciones disponibles, 551*t*
  química de, 538-539, 539*f*
Agentes uricosúricos, 660*f*, 661
Agitación, antipsicóticos para, 519. *Véase también* Agentes antipsicóticos
Aglutinantes de fosfato, para hueso, 790*t*
Agomelatina, 287*b*
Agonista, 5, 6*f*. *Véase también* Tipos específicos
  completo, 5, 6*f*
  definición de, 3, 20
  fármacos como mediadores de, 20
  inhibición de la molécula de unión por, 5
  inverso, 5-6, 7*f*
  parcial, 5-6, 6*f*, 24-25, 25*f*
  sesgado, 141
    en los receptores beta, 142*b*
  unión al receptor de, curvas de concentración-efecto y, 21-22, 22*f*
Agonista de IGF-I, 672, 682*t*
Agonista inverso del receptor cannabinoide, 589*t*
Agonistas 5-$HT_{1D/1B}$, 289-291, 290*f*, 291*t*
Agonistas completos, 5, 6*f*
Agonistas de estrógenos, 737*f*, 737-738
Agonistas de la dopamina, 679-680
  farmacocinética de, 679
  farmacología clínica de
    acromegalia, 679-680
    hiperprolactinemia, 679, 680*f*
    lactancia, fisiológica, 679
  preparaciones disponibles, 685*t*
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *Gonadotropin-releasing hormone*), 676-678
Agonistas de leuprolida, 972
Agonistas de los receptores adrenérgicos α1 selectivos, 154*t*
Agonistas de los receptores adrenérgicos α2 selectivos, 149, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos, de acción directa
Agonistas de neurotensina, 317*t*
Agonistas del péptido intestinal vasoactivo, 317*t*
Agonistas del receptor B_2, 308
Agonistas del receptor de calcio, 790*t*
  hiperparatiroidismo tratado con, 784, 790*t*
  preparaciones disponibles, 790*t*
Agonistas del receptor de glutamato metabotrópico, 516
Agonistas del receptor de glutamato, metabotrópico, 516

Agonistas del receptor de la dopamina, 154*t*
diabetes mellitus tratada con, 764, 769*t*
dopamina1, 154*t*
dopamina2, 154*t*
enfermedad de Parkinson tratada con, 151, 497-498, 497-499, 508*t*
bromocriptina, 498, 508*t*
efectos adversos de, 499
estrategias farmacológicas para, 494, 498*f*
mecanismo de acción de, 497-499, 498*f*
pergolida, 498
pramipexol, 498, 508*t*
ropinirol, 499, 508*t*
rotigotina, 499
prolactinemia tratada con, 151
Agonistas del receptor de serotonina (5-HT), 289-291, 296*t*, 394*t*
dolores de cabeza por migraña y, 289-291, 290*f*, 291*t*
farmacología clínica de, 288-289
preparaciones disponibles, 297*t*-298*t*
Agonistas del receptor de serotonina 5-HT_4, 1100
Agonistas del receptor de vasopresina, 268, 308, 317*t*, 681-682, 684*t*
en péptidos vasoactivos, 317*t*
preparaciones disponibles, 685*t*
Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, *Glucagon-like peptide-1*), 762, 769*t*
Agonistas del receptor GABA, 387
Agonistas inversos
descripción de, 5-6, 7*f*, 23, 387
fármacos antagonistas de los receptores β como, 162
Agonistas inversos del receptor GABA, 387
Agonistas opioides, 567-569, 572*t*
acciones mixtas de receptor
benzomorfanos, 569
fenantrenos, 569, 572*t*
morfinanos, 569
activación de receptor acoplado a proteína Gio por, 581, 583*f*
diarrea tratada con, 1100
educando a los prescriptores de, 569*b*
fuerte
fenantrenos, 567, 572*t*
fenileptilaminas, 567, 572*t*
fenilpiperidinas, 568, 572*t*
morfinanos, 568
leve a moderado
fenantrenos, 568, 572*t*
fenileptilaminas, 568
fenilpiperidinas, 568
preparaciones disponibles, 573*t*
tapentadol, 570, 572*t*
tramadol, 569-570, 572*t*
Agonistas parciales, 5-6, 6*f*, 24-25, 25*f*
Agonistas selectivos β, 141*t*, 149, 149*f*
Agonistas selectivos β_1, 99*t*, 141*t*, 149, 149*f*, 154*t*
Agonistas selectivos β_2, 154*t*, 362*t*
asma tratada con, 351
estructura de, 149*f*
preparaciones disponibles, 363t
Agonistas selectivos β_3, 154*t*
Agonistas sesgados, 141
en los receptores β, 142*b*
Agranulocitosis, 695
Agua, superoxidada, 900
Ajo (*Allium sativum*), 1135-1136, 1145
Albendazol, para helmintos, 938-940, 939*t*
Albiglutida, 762, 769*t*
Albuterol, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
asma tratada con, 351, 359, 362*t*
estructura de, 350*f*
Alcaloides del ergot, 292-296, 297*t*-298*t*
aplicaciones de
diagnóstico de angina variante, 295
hemorragia posparto, 295
hiperprolactinemia, 295
insuficiencia cerebral senil, 295
migraña, 295
farmacodinámica de, 293*t*, 293-295, 294*f*
ingestión accidental de, 292
orígenes de, 292
preparaciones disponibles, 297*t*-298*t*
química y farmacocinética de, 292-293, 293*t*
Alcaloides muscarínicos, de acción directa, 122*t*
Alcaloides, colinomiméticos, 109, 110*f*. *Véase también* Tipos específicos
Alcalosis metabólica
diurético inducido, 270
hipocaliémica, 263, 265
inhibidores de la anhidrasa carbónica para, 260-261
Alcohol bencílico, 1076
Alcohol etílico, 382. *Véase* Etanol
Alcohol isopropílico (isopropanol)
antisepsia y usos de desinfección de, 898, 898*t*
ingestión de, 405
Alcohol(es), 396-408, 406*t*
alcohol isopropílico, 405
antisepsia y usos de desinfección de, 898, 898*t*
dependencia psicológica en, 400
en agentes OTC, 1129*t*
etanol (alcohol etílico), 396-404. *Véase también* Etanol
etilenglicol, 405-406, 406*t*
interacciones con otros medicamentos, 402, 1157*t*
metanol, 405, 405*f*, 406*t*
Aldactazida, 266*t*
Aldactone, 266*t*
Aldehído deshidrogenasa (ALDH, *Aldehyde dehydrogenase*), 67*t*
Aldehídos, 900
Aldosterona, 703, 714-715
Aldosteronismo, 710-711
Aleatorización, 15*b*
Alelos, 75*t*
Alemtuzumab, 991
Alendronato
enfermedad de Paget del hueso tratada con, 789
hipercalcemia tratada con, 789*t*
metástasis ósea tratada con, 789*t*
osteoporosis tratada con, 780*b*, 786, 789*t*
Alergia inmediata a fármacos (tipo I), 982, 983*f*, 998-999
Aleteo auricular, ECG de, 236*f*
Alfametildopa, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
Alfentanilo, 555*t*, 567, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Alfuzosina, 160
Alilaminas
antifúngico tópico, 860-861, 861*t*
dermatológico tópico, 1073
terbinafina, 861*t*
Alirocumab, 638, 995
Aliskiren
en péptidos vasoactivos, 316*t*
en sistema renina-angiotensina, 305
hipertensión tratada con, 192*t*, 193*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220
Alitretinoína, dermatológica, 1085
Allium sativum, 1135-1136
Almorexant, 390*b*
Almotriptán, 291*t*, 296*t*
Aloe, 1099
Alogliptina, 763, 769*t*
Alopurinol, 71, 83
angina de pecho tratada con, 207, 210*t*
gota tratada con, 661-662, 662*f*
hipercalciuria tratada con, 788
interacciones medicamentosas de, 1157*t*
Alosetrón
estructura química de, 1102*f*
síndrome del intestino irritable tratado con, 1102, 1102*f*
Alprazolam, 384, 385*t*, 390, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
estructura de, 382*f*
temblor tratado con, 503
Alprostadil (PGE_1), 323
disfunción eréctil tratada con, 200*b*, 335
ductus arterioso persistente tratado con, 335
estructura de, 333*f*
Alteplasa, 619
Altretamina, 955*t*
Alvimopan

acción laxante de, 1099-1100
descripción de, 571, 572*t*
Amantadina
influenza tratada con, 892
parkinsonismo tratado con, 501
Ambrisentán, 312, 313*b*, 317*t*. *Véase también* Inhibidores de endotelina
Amenorrea, 726, 735
Amidas, 61*t*
Amikacina
descripción de, 827*f*, 831, 833*t*
tuberculosis tratada con, 843*t*, 848
Amilina, 747
Amiloide de los islotes, 769*t*
Amilorida
diuresis usando, 265*f*, 265-267, 273*t*
interacciones medicamentosas de, 1170*t*-1171*t*
Amina
cuaternaria, 9
primaria, 9, 60*t*
protonación reversible de, 9
secundaria, 9, 60*t*
terciaria, 9, 60*t*
Amina oxidasa, 61*t*
Aminofilina, 352
Aminoglucósidos, 826-832, 833*t*
amikacina, 827*f*, 831
efectos adversos de, 829
estreptomicina, 827*f*, 829-830
farmacocinética y dosificación una vez al día de, 828-829
gentamicina, 827*f*, 830-831
mecanismo de acción de, 826-827, 828*f*
mecanismos de resistencia de, 827-828
neomicina y kanamicina, 831-832
netilmicina, 827*f*, 831
preparaciones disponibles, 833*t*
propiedades físicas y químicas de, 826, 827*f*
tobramicina, 827*f*, 831
usos clínicos de, 829
Aminoglutetimida, 715, 716*f*
Aminopenicilinas, 801. *Véase también* Penicilina(s)
Aminosalicilatos, 1106-1109, 1107*f*, 1116*t*
efectos adversos de, 1108-1109
farmacocinética y farmacodinámica de, 1108
química y formulaciones de, 1106-1108, 1107*f*
usos clínicos de, 1108
Amiodarona, 239*t*, 240*t*, 243-244, 251*t*
Amitriptilina
dosificación de, 546*t*
efectos bloqueadores de, 542*t*
farmacocinética de, 540*t*
profilaxis de la cefalea migrañosa usando, 291
Amlodipino
angina de pecho tratada con, 203*t*, 206. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio
hipertensión tratada con, 179*t*, 187
Amnesia, 447*b*
Amobarbital, 393*t*. *Véase también* Barbitúricos
Amodiaquina, 919*f*, 920*t*, 921
Amoxapina, 540*t*, 541, 542*t*, 546*t*, 549, 550*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos; Agentes tetracíclicos
Amoxicilina, erupción de, 795, 814
AMPA, CNS, 375
Amplificación, 35
Anacetrapib, 638
Anafilaxia
histamina en, 281
simpatomiméticos para, 152-153
Anakinra, 657, 994
Analgesia
en anestesia general, 446
opioides para, 555*t*, 563. *Véase también* Agonistas opioides
Analgesia controlada por el paciente (PCA, *Patient-controlled analgesia*), 564
Analgésicos. *Véase también* Opioide(s); Tipos específicos
acetaminofeno, 56, 64, 65*f*, 73, 659, 664*t*
agentes de la gota, 659-663, 664*t*
agonistas opioides, 567-569, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
en ancianos, 1061
fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, 649-659, 664*t*
ketorolaco, 659
medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, 643-649, 645*t*, 664*t*
nuevos objetivos para, canales de iones y, 560*b*
OTC, 1123*t*
preparaciones disponibles, 664*t*
tramadol, 659
Análogo de péptido 2 similar al glucagón, para el síndrome del intestino corto, 1113
Análogo de pirimidina, 855*f*, 856, 861*t*
Análogos de desoxicitidina
citarabina, 958*t*, 960
gemcitabina, 958*t*, 960
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *Gonadotropin-releasing hormone*), 745
Análogos de la prostaglandina
estructuras de, 333*f*
protección de la mucosa gástrica utilizando, 1096
Análogos de la somatostatina, 672*f*, 672-673
Análogos de meglitinida, 759, 768*t*
Análogos de PGE_1, 200*b*
Análogos de PGI_2, 324*f*, 335
Análogos de platino, 955*t*, 956-957
Análogos de purina, 1109-1110, 1116*t*
Análogos del polipéptido amiloide de los islotes (IAPP, *Islet amyloid polypeptide*), 747, 764, 769*t*
Anastrozol, 739, 971
Ancianos, 1058. *Véase* Farmacología geriátrica
Andexanet alfa, 617
Andrógenos
ovarios, 732
suprarrenales, 715
Andrógenos y esteroides anabólicos, 740-743. *Véase también* Tipos específicos
contraindicaciones y precauciones con, 743
efectos adversos de, 742-743
efectos farmacológicos de, 741
efectos fisiológicos de, 741
esteroides sintéticos con acción androgénica y anabólica, 741, 741*t*
mecanismo de acción de, 741
metabolismo de, 740-741
preparaciones de, 741, 741*t*, 745*t*
síntesis de, 704*f*, 722*f*, 740
usos clínicos de
agentes anabólicos proteicos, 742
anemia, 742
envejecimiento, 742
esteroides androgénicos y abuso de andrógenos, deportes, 742
estimuladores del crecimiento, 742
osteoporosis, 742
terapia de reemplazo de andrógenos, en hombres, 741*t*, 741-742
trastornos ginecológicos, 742
Androstenediona
en mujeres, 732
metabolismo de, 740-741
síntesis de, 740
Anemia
deficiencia de hierro, 592-596, 593*f*, 594*t*
exposición al plomo como causa de, 1022
nutricional, 594*t*, 594-595, 605*t*-606*t*
perniciosa, 598. *Véase también* Deficiencia de vitamina B_{12}
Anemia drepanocítica, hidroxiurea y, 592*b*
Anemia megaloblástica, 591, 607
Anemia perniciosa, 598. *Véase también* Deficiencia de vitamina B_{12}
Anemia por deficiencia de hierro, 592-596, 593*f*, 594*t*
Anemias nutricionales, 594*t*, 594-595, 605*t*-606*t*. *Véase también* Tipos específicos
Anestesia

amnesia en, 447*b*
caso de estudio de, 575, 589
con hipertensión y enfermedad arterial coronaria, 440
concentración alveolar mínima en, 443*t*, 446, 447*b*
conciencia en, 447*b*
cuidado anestésico monitorizado en, 440, 441*b*
efectos primarios de, 440
equilibrada, 440, 449
inmovilidad en, 447*b*
opioides para, 563-564
quirúrgica, 446
sedación en, 441*b*
Anestesia general, 440. *Véase* Anestésicos, general
Anestesia quirúrgica, 446
Anestésicos, generales, 440-458. *Véase también* Tipos específicos
inhalados, 441-449
intravenosos, 449-457
mecanismo de acción de, 440-441
preparaciones disponibles, 458*t*
Anestésicos, inhalados, 441-449
farmacocinética de, 441-446
captación y distribución en, 442-446, 443*f*-445*f*, 443*t*
eliminación en, 443*t*, 445-446
estructuras de, 443*f*
farmacodinámica de
efectos cardiovasculares, 447-448
efectos cerebrales, 446
efectos del músculo liso uterino, 448
efectos renales y hepáticos, 448
efectos respiratorios, 448
objetivos de, putativo, 441, 442*f*
potencia de, 443*t*, 445, 447*b*
toxicidad de, 448-449
volátil vs. gaseoso, 441
Anestésicos, intravenosos, 449-457
analgésicos opioides, 457
anestesia balanceada en, 440, 449
barbitúricos, 442*f*, 450*t*, 451*f*, 453-454
benzodiazepinas, 389, 451*f*, 454-455
dexmedetomidina, 450*t*, 457
etomidato, 450*f*, 450*t*, 455
fospropofol, 452-453
fundamentos de, 449
ketamina, 450*f*, 450*t*, 456-457
práctica clínica actual en, 457
propofol, 450*f*, 450*t*, 450-452
sedantes-hipnóticos, 388-389
Anestésicos, locales, 459-473
de uso común, 460*t*, 462*t*, 469-471, 472*t*
articaína, 460*t*, 469-470
benzocaína, 460*t*, 470
bupivacaína, 460*t*, 462*t*, 470, 472*t*
cloroprocaína, 470, 472*t*
cocaína, 460*t*, 470, 472*t*
EMLA, 471
etidocaína, 470
levobupivacaína, 470
lidocaína, 460*t*, 462*t*, 471, 472*t*
mepivacaína, 460*t*, 462*t*, 471
prilocaína, 462*t*, 471, 472*t*
ropivacaína, 460*t*, 462*t*, 471, 472*t*
desarrollo histórico de, 461*b*
desarrollos futuros en
toxicidad reducida y mayor selectividad en, 471
formulaciones de liberación sostenida en, 471
en agentes OTC, 1129*t*
farmacocinética de, 461-463
absorción en, 462, 463*f*
distribución en, 462-463
estructura y propiedades en, 460*t*, 462*t*
metabolismo y excreción en, 462*t*, 463
farmacodinámica de
características de estructura-actividad en, 464-465
factores neuronales que afectan el bloqueo en, 465
mecanismo de acción en, 462*f*, 463-464
farmacología clínica de, 466-469
características del bloqueo clínico en, 466-467
reanimación con lípidos en, 469*b*
sitios de inyección para, 465, 466*f*
toxicidad de, 463*f*, 467-469
preparaciones disponibles, 472*t*
química de, 459-461, 460*f*
Anfetaminas, 144*f*, 150. *Véase también* Tipos específicos
abuso de, 577*t*, 581
estructura de, 144*f*
liberación de transmisor noradrenérgico por, 95
manejo del envenenamiento por, 1041-1042
unión de aminas biogénicas en, 586*f*, 586-587
Anfotericina B, 853-854, 861*t*
actividad antifúngica y usos clínicos de, 855
dermatológico tópico, 1073
efectos adversos de, 855-856
formulaciones lipídicas de, 854*b*, 854*t*
mecanismos de acción y resistencia a, 854-855, 855*f*
preparaciones disponibles, 862*t*
química y farmacocinética de, 853-854, 854*t*
Angina clásica, 194
Angina de esfuerzo estable, 194, 211
Angina de esfuerzo, 194
Angina de esfuerzo, vasodilatadores para, 208, 208*f*, 209*t*
Angina de pecho, 194-197
definición de, 194
etiología de, 194
fisiopatología de, 195-196
demanda de oxígeno miocárdico en, 195, 195*t*
flujo sanguíneo coronario y suministro de oxígeno al miocardio en, 195
tono vascular en, 195*t*, 195-196, 196*f*, 197*f*
tipos de
clásica, 194
esfuerzo, 194
inestable, 195
vasoespástica, 194
variante
alcaloides ergot para el diagnóstico de, 295
efectos de nitrato en, 201
vasodilatadores para, 194-210, 209*t*-210*t*
Angina de Prinzmetal, 194
Angina inestable, 195, 208-209
Angina variante, 194
alcaloides del ergot para el diagnóstico de, 295
efectos de nitrato en, 201
Angina vasoespástica, 194, 208
Angioedema
descripción de, 284
hereditario, quininas en, 307
Angioedema hereditario, quininas en, 307
Angiotensina, 300-303
biosíntesis de, 300-303, 302*f*
angiotensina I en, 302*f*, 302-303
enzima convertidora en, 303
liberación de renina en, control de, 301-302, 302*f*
renina en, 300-301
en la liberación de renina, 301
inhibición del sistema renina-angiotensina por, 304-305
Angiotensina I, 302*f*, 302-303
Angiotensina II
en el crecimiento celular, 304
en el sistema nervioso central, 304
en la corteza suprarrenal y el riñón, 303
en la presión arterial, 175, 303
Anidulafungina, 859, 861*t*
Anistreplasa, 611*f*
Anorgasmia, 547
Anormalidades del calcio
hipercalcemia, 782-783
hipocalcemia, 783-784
Anquilostomas. *Véase también* Fármacos antihelmínticos
albendazol para, 938-940, 939*t*
mebendazol por, 942
Ansiedad
benzodiazepinas para, 544
rendimiento, antagonistas del receptor β para, 169

sedantes-hipnóticos para, 390-391
Ansiedad de rendimiento, 169
Antagonismo
en fármaco antimicrobiano, 912-913
fisiológico, 25-26
neutral, 6
químico, 25
Antagonismo fisiológico, 25-26
Antagonismo neutro, 6
Antagonismo químico, 25
Antagonista. *Véase también* Tipos específicos
competitivo, 23*f*, 23-24
definición de, 3, 20-21
farmacológico, 5, 6*f*
irreversible, 23*f*, 24
no competitivo, 23*f*, 24
producto químico, 3
Antagonista de oxitocina, 681, 684*t*
Antagonista de prolactina, 679. *Véase* Agonistas de la dopamina
Antagonista no competitivo, 23*f*, 24
Antagonista químico, 3
Antagonistas 5-HT_3, antieméticos, 1103-1105, 1116*t*, 1117*t*
Antagonistas adrenocorticales, 715-717
abiraterona, 716-717
aminoglutetimida, 715, 716*f*
antagonistas mineralocorticoides, 717
etomidato, 715
ketoconazol, 715, 716*f*
metirapona, 716, 716*f*
mifepristona (RU-486), 717
mitotano, 716*f*, 717
preparaciones disponibles, 718*t*
trilostano, 716
Antagonistas competitivos, 23*f*, 23-24
Antagonistas de aldosterona, 224*t*, 226*t*, 265
Antagonistas de folato, 834-837. *Véase también* Tipos específicos
inhibidores de DNA girasa, 837-840, 840*t*
preparaciones disponibles, 840*t*
sulfonamidas, 834-836, 840*t*
Antagonistas de glucocorticoides, 715-717
Antagonistas de la angiotensina, 224*t*
Antagonistas de la hormona del crecimiento, 672-673
análogos de la somatostatina, 672*f*, 672-673
fundamentos de, 672
pegvisomant, 672
Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *Gonadotropin-releasing hormone*), 678-679
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α, 156-162, 170*t*
alfuzosina, 160
clorpromazina y haloperidol, 160
doxazosina, 159, 159*t*
efectos farmacológicos de
cardiovascular, 157, 158*f*
otro, 157, 159
ergotamina y dihidroergotamina, 160
estructura y mecanismo de acción en, 158*f*
farmacología clínica de, 160-162
aplicaciones de antagonistas α_2, 162
disfunción eréctil, 162
emergencias hipertensivas, 161
enfermedad vascular periférica, 161
feocromocitoma, 160-161, 161*f*
hipertensión, crónica, 161
obstrucción urinaria, 161
fenoxibenzamina, 159, 159*t*
fentolamina, 159, 159*t*
hipertensión tratada con, 184, 191*t*
indoramina, 160
labetalol y carvedilol, 160
mecanismo de acción en, 156-157
prazosina, 159, 159*t*
preparaciones disponibles, 171*t*
silodosina, 160
tamsulosina, 159*t*, 159-160
terazosina, 159, 159*t*
trazodona, 160
urapidil, 160
yohimbina, 160
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 selectivos, 179*t*, 184, 193*t*
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2 selectivos, 162
Antagonistas de los receptores de neuroquinina, 1105
Antagonistas de mineralocorticoides
drospirenona, 717
eplerenona, 717
espironolactona, 717
Antagonistas de neuropéptidos Y, 318*t*
Antagonistas de neurotensina, 318*t*
Antagonistas de NMDA
analgésicos, canales de iones y, 560*b*
como abuso de fármacos, 580
Antagonistas de purina
6-tiopurinas, 958*t*, 960-961, 961*f*
cladribina, 958*t*, 961
fludarabina, 958*t*, 961
Antagonistas de urotensina, 318*t*
Antagonistas del receptor B_1, 307
Antagonistas del receptor B_2, 307-308
Antagonistas del receptor de GnRH, 678-679
Antagonistas del receptor de histamina, 281-285, 296*t*
preparaciones disponibles, 297*t*-298*t*
receptor H_1, 281-284
farmacodinámica de, 281-283, 283*t*
farmacología clínica de, 283-284
química y farmacocinética de, 281, 282*f*, 283*t*
receptor H_2, 284-285
receptores H_3 y H_4, 285
Antagonistas del receptor de la dopamina, 516
Antagonistas del receptor de la orexina, 390*b*, 394*t*
Antagonistas del receptor de leucotrienos
asma tratada con, 336, 356*f*, 356-357, 360, 362*t*
preparaciones disponibles, 363*t*
Antagonistas del receptor de serotonina (5-HT), 291-292, 297*t*, 298*t*
Antagonistas del receptor de serotonina 5-HT_3
antiemético, 1103-1105, 1116*t*, 1117*t*
síndrome del intestino irritable tratado con, 1102, 1102*f*
Antagonistas del receptor de vasopresina
descripción de, 268, 273*t*, 308, 682, 684*t*
preparaciones disponibles, 318*t*, 685*t*
Antagonistas del receptor GABA, 387
Antagonistas del receptor H_1, 281-284, 296*t*
farmacodinámica de, 281-283, 283*t*
farmacología clínica de, 283-284
química y farmacocinética de, 281, 282*f*, 283*t*
Antagonistas del receptor H_2, 284-285, 296*t*, 1089-1091. *Véase también* Tipos específicos
comparaciones clínicas de, 1089*t*
efectos adversos de, 1091
farmacodinámica de, 1089*t*, 1090, 1090*f*
interacciones medicamentosas de, 1091
OTC, 1122*t*
preparaciones disponibles, 1117*t*
prevalencia de uso de, 1089
química y farmacocinética de, 1089, 1089*t*
usos clínicos de, 1090-1091
Antagonistas del receptor H_3, 285
Antagonistas del receptor H_4, 285
Antagonistas GP IIb/IIIa, 621
Antagonistas irreversibles, 23*f*, 24
Antagonistas opioides, 570-571, 572*t*, 581
acción laxante de, 1099-1100
preparaciones disponibles, 573*t*
Antiácidos
interacciones medicamentosas de, 1157*t*
OTC, 1123*t*
preparaciones disponibles, 1117*t*
Antiandrógenos, 743-745, 745*t*
conversión de precursores de esteroides a andrógenos en, inhibidores de, 743-744, 744*f*, 745*t*
inhibidores de la síntesis de esteroides, 743, 744*f*, 745*t*
inhibidores de receptores, 744*f*, 744-745, 745*t*

Antiaterogénesis, óxido nítrico para, 342-343, 343*f*
Antibióticos antitumorales
  antraciclinas, 962*t*, 964-965
  bleomicina, 962*t*, 965-966
  mitomicina, 962*t*, 965
Antibióticos de quinolona, 1171*t*-1172*t*
Antibióticos glucopéptidos, 807-810, 812*t*
  dalbavancina, 809-810, 812*t*
  teicoplanina, 809, 812*t*
  telavancina, 809, 812*t*
  vancomicina, 807-809, 812*t*
Antibióticos, 793. *Véase también* Agentes antimicrobianos; Antibiótico específico
  antitumoral
    antraciclinas, 962*t*, 964-965
    bleomicina, 962*t*, 965-966
    mitomicina, 962*t*, 965
  malaria tratada con
    clindamicina, 928
    doxiciclina, 920*t*, 927-928
    espiramicina, 928
Anticoagulantes, 611-618, 624*t*. *Véase también* Fármacos específicos
  farmacología de, básica, 614-617
  inhibidores directos de la trombina
    orales, 618
    parenterales, 617-618
  inhibidores directos del factor Xa, orales, 616-617
  inhibidores indirectos de la trombina, heparina, 612*f*, 612-616
  oral, interacciones medicamentosas de, 1158*t*-1159*t*
  warfarina y otras cumarinas, 614-616
Anticoncepción "de la mañana siguiente", 736, 736*t*
Anticoncepción sólo con progestina, 736
Anticoncepción, hormonal, 732-737
  anticoncepción sólo con progestina, 736
  anticonceptivos poscoitales, 736*t*, 736-737
  contraindicaciones y precauciones con, 736
  efectos adversos de, 734-736
  efectos beneficiosos de, 737
  efectos farmacológicos de, 732-734
  efectos fisiológicos de, 728*t*, 729, 729*f*, 730*t*-731*t*
    CNS, 733
    funciones endocrinas, 733
    hígado, 733
    mama, 733
    metabolismo de carbohidratos, 733
    metabolismo lipídico, 733
    ovario, 732-733
    piel, 734
    sangre, 733
    sistema cardiovascular, 734
    útero, 733
  emergencia, OTC, 1125*t*
  mecanismo de acción de, 732
  monofásico, bifásico y trifásico, 732
  preparaciones de, 730*t*-731*t*, 732
  tipos de, 732
  usos clínicos de, 734
Anticonceptivos de emergencia, 1125*t*
Anticonceptivos orales, 732-737
  efectos beneficiosos de, 737
  efectos fisiológicos de, 728*t*, 729, 729*f*, 730*t*-731*t*
Anticonceptivos poscoitales, 736*t*, 736-737
Anticonvulsivantes, 389. *Véase también* Fármacos antiepilépticos
Anticuerpo digital, para insuficiencia cardiaca, 226*t*
Anticuerpos
  descripción de, 979, 980, 982*f*
  inmunosupresor, 990-991
    antilinfocito y antitimocito, 990
    desarrollo de, 990
    inmunoglobulina intravenosa, 990-991
    inmunoglobulina Rh0(D), 991
    inmunoglobulinas hiperinmunes, 991
    moléculas quiméricas, 990
Anticuerpos monoclonales (MAB, *Monoclonal antibodies*), 978, 991-995
  abciximab, 995
  antitumoral, 991-992
  denosumab, 995
  eculizumab, 995
  entrega de isótopos y toxinas a los tumores, 993
  inmunosupresores y agentes antiinflamatorios, 993-995, 994*f*
  palivizumab, 995
  pegatinib, 995
  ranibizumab, 995
  raxibacumab, 995
Anticuerpos monoclonales antiIgE, tratamiento del asma con, 357, 360, 362*t*
Anticuerpos monoclonales antitumorales, 991-992
Antidepresivos tricíclicos (TCA, *Tricyclic antidepressants*), 549*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos
  envenenamiento con, 1041*t*, 1042
  farmacocinética de, 540*t*, 541
  farmacodinámica de, 542*t*, 542-543
  farmacología clínica de
    efectos adversos en, 547
    interacciones medicamentosas en, 548, 1159*t*
  intoxicación con, 119
  preparaciones disponibles, 551*t*
  química de, 537, 538*f*
Antídotos, 1040, 1041*t*
Antiepilépticos, 409-439. *Véase también* Fármacos anticonvulsivantes
Antiespasmódicos (anticolinérgicos), 1101-1102
Antígeno 4 asociado a linfocitos T (CTLA-4, *T-lymphocyte-associated antigen 4*), 980
Antihelmínticos
  albendazol, 938-940, 939*t*
  bitionol, 939*t*, 940
  citrato de dietilcarbazina, 939*t*, 940-941
  ivermectina, 939*t*, 941-942
  mebendazol, 939*t*, 942
  metrifonato, 939*t*, 943
  niclosamida, 939*t*, 943
  oxamniquina, 939*t*, 943-944
  piperazina, 939*t*, 944
  praziquantel, 939*t*
  preparaciones disponibles, 939*t*, 946
  pamoato de pirantel, 939*t*
  tiabendazol, 939*t*, 946
Antihistamínicos H_1, 1106
Antihistamínicos, 281-285, 1129*t*
Antimetabolitos, 957-961
  análogos de desoxicitidina
    citarabina, 958*t*, 960
    gemcitabina, 958*t*, 960
  antagonistas de purina
    6-tiopurinas, 958*t*, 960-961, 961*f*
    cladribina, 958*t*, 961
    fludarabina, 958*t*, 961
  antifolatos
    metotrexato, 957, 958*t*
    pemetrexed, 957-958, 958*t*
    pralatrexato, 958-959
  desarrollo de, 957
  fluoropirimidinas
    5-fluorouracilo, 958*t*, 959
    capecitabina, 958*t*, 959
Antipiréticos, OTC, 1123*t*
Antipsicóticos glutamatérgicos, 515-516
Antisepsia, 898*t*
Antisépticos urinarios, 902*t*
    hipurato de metenamina, 897, 902*t*
    mandelato de metenamina, 897, 902*t*
    nitrofurantoína, 895-896, 902*t*
Antisépticos, 897. *Véase* Desinfectantes y antisépticos; Tipos específicos
Antitoxina botulínica equina heptavalente, tipos A-G, 1180*t*
Antitrombina (AT, *Antithrombin*), 611, 612, 612*f*
Antitrombóticos
  descripción de, 621, 622*t*, 624*t*
  óxido nítrico, 342, 343*f*
Antitusivos
  opioides, 570, 572*t*, 573*t*
  OTC, 1124*t*
Antitusivos opioides, 570, 572*t*, 573*t*
Antiveneno Crotalidae immune Fab polivalente, 1181*t*
Antiveneno de escorpión de corteza de Arizona, 991

Antiveneno de escorpión, 991
Antiveneno de serpiente de coral, 1181*t*
Antiveneno de víbora pit, 1181*t*
Antiveneno *Latrodectus mactans*, equino, 1180*t*
Antivenenos, 991
Antraciclinas, 962*t*, 964-965
Años
  en el metabolismo de los fármacos, 70
  en la función fisiológica, 1059, 1059*f*
Apamina, 370*t*
Apis mellifera, 1133*t*
Apixabán, 617
Aplicación de nuevos fármacos (NDA, *New Drug Application*), 17
Apolipoproteína B-100
  descripción de, 626, 628*f*
  ligando defectuoso familiar, 629*t*, 630
Apomorfina (clorhidrato), 501, 508*t*
Apraclonidina, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
Apremilast, 1079, 1079*t*
Aprepitant, 314, 317*t*, 1105, 1116*t*. *Véase también* Sustancia P, antagonistas de
Apriso, 1107, 1107*f*
Aprotinina, 308, 624
Aquaporina 2 (AQP2, *Aquaporin*-2), 258, 258*f*
Aquinesia, al final de la dosis, 497
Arcitumomab, 993
Área bajo la curva (AUC, *Area under the curve*), 45
Área bajo la curva de concentración de sangre-tiempo, 47, 47*f*
Área de superficie, en los cálculos de dosificación, 1056-1057, 1057*t*
Área tegmental ventral (VTA, *Ventral tegmental area*), en adicción, 576, 576*f*, 579*b*
Argatroban, 617-618
Arginina vasopresina, 268. *Véase* Vasopresina; Agonistas del receptor de vasopresina
Aripiprazol. *Véase también* Agentes antipsicóticos
  psicosis tratada con, 514*f*, 515, 520*t*, 528*t*
  tics tratados con, 506
Arrestinas, 141
Arritmias cardiacas, 228-253. *Véase* Arritmias, cardiacas
Arritmias, cardiacas
  antagonistas de receptores β para, 168
  base molecular y genética de, 234*b*, 235*f*, 235*t*, 237*f*
  disturbios en la formación de impulsos, 233*f*, 233-234
  fisiopatología de, 228, 229*f*
  ingestión de alcohol como causa de, 401
  mecanismos de, 233-236
  trastornos de la conducción del impulso, 234-236
  tratamiento de
    fármacos en, 236-252
    terapia no farmacológica en, 246*b*
Arroz de levadura roja, 634
Arsénico, 1025-1027
  farmacocinética de, 1021*t*, 1025
  farmacodinámica de, 1025-1026
  formas de intoxicación con
    aguda inorgánica, 1026
    crónica inorgánica, 1026-1027, 1027*f*
    gas arsina, 1027
  historia y epidemiología de, 1025
Arteméter, 922-923
Arteméter-lumefantrina, 922*t*
Artemisininas, 919*f*, 920*t*, 922-923
Artesunato, 922-923
Artesunato-amodiaquina, 922*t*, 922-923
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina, 922*t*, 922-923
Articaína, 460*t*, 469-470. *Véase también* Anestésicos, local
Artritis reumatoide
  descripción de, 649
  tratamiento de, 642-659. *Véase también* Analgésicos; Fármacos específicos
    caso de estudio, 642, 666
    fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, 649-659, 664*t*
    medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, 643-649, 645*t*
Asa de Henle, 255*f*, 256-257, 257*f*, 263
Asacol, 1107, 1107*f*
Asbesto, 1016-1017
Ascariasis. *Véase también* Fármacos antihelmínticos
  albendazol para, 938-940, 939*t*
  mebendazol por, 942
  pamoato de pirantel para, 945-946
  piperazina para, 944
Asenapina, 515
Asma
  cuadro clínico y severidad de, 346-347
  formas de, 347
  infección respiratoria en, 346, 365
  patogénesis de, 347-348, 348*f*
  prevalencia de, 346
  subtipos de, 358
  trastorno pulmonar obstructivo crónico *versus*, 361
Aspartato, 768*t*. *Véase también* Insulina
Astemizol, 284
Astrocitos, 368
AT1, 304
AT2, 304
Ataques atónicos, 430. *Véase también* Convulsiones
Ataques de ausencia, 410
Atazanavir, 74, 87, 871*t*, 879-880
Atención médica alternativa, 3
Atenolol, 164*t*, 165, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
  angina de pecho tratada con, 210*t*
  estructura de, 163*f*
  hipertensión tratada con, 179*t*, 183, 191*t*
Aterogénesis
  descripción de, 627
  profilaxis con óxido nítrico contra, 342-343, 343*f*
Aterosclerosis, 209
Atetosis, 492, 505
Atezolizumab, 992
Atomoxetina, 151
Atorvastatina, 632-634, 639*t*
Atosiban
  descripción de, 681, 684*t*
  trabajo de parto pretérmino con, 206
Atovacuona, 919*f*, 926
Atovacuona-proguanil, 920*t*
Atracurio. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
  estructura de, 476*f*
  farmacocinética de, 477
  propiedades de, 478*t*
Atropina, 124-129, 130*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
  acciones de, 353
  descubrimiento de, 353
  eliminación de, 125
  envenenamiento colinérgico tratado con, 132
  estructura de, 125, 125*f*
  farmacodinámica de, 125-129
  farmacología clínica de, 130-133
  farmacología de, 124-129
  intoxicación con, 119
  química y farmacocinética en, 125, 125*f*
Autacoides, renales, 259
Autoclave, 901
Autocontrol de glucosa en sangre, 753
Autoinmunidad, 984
Autoplex, 623
Autoridad prescriptiva, 1152*t*
Autorreceptores, 100, 102*t*
Avastin, 1065
Aviso de Exención de Investigación Reclamada para un Nuevo Fármaco (IND), 12*f*, 15
Axón, 368
Ayudas para dejar de fumar, OTC, 1127*t*
Ayudas para dormir, OTC, 1127*t*
Azapropazona, 649
Azatioprina
  acciones antirreumáticas de, 650
  enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1109-1110
  TPMT en el metabolismo de, 81

usos inmunosupresores de, 988
Azilsartan, 189
Azitromicina, 820, 824*t*
Azoles, 856-859, 861*t*
dermatológicos
orales, 1073
tópicos, 1072
efectos adversos de, 857-858
fluconazol, 857*f*, 858, 858*t*
interacciones medicamentosas de, 857-858, 1159*t*-1160*t*
itraconazol, 857*f*, 858, 858*t*, 861*t*
ketoconazol, 857*f*, 858, 858*t*, 861*t*
mecanismos de acción y resistencia a, 857
posaconazol, 858*t*, 859
preparaciones disponibles, 862*t*
química y farmacocinética de, 856-857, 857*f*, 858*t*
tópicos, 860-861
usos clínicos de, 857-858
voriconazol, 857*f*, 858*t*, 858-859
Aztreonam, 806, 812*t*
Azúcares o sales no absorbibles, 1098
Azúcares, no absorbibles, 1098
Azufre, 1075
Azul de Prusia, 1033

B

Babesiosis, 924
Bacillus subtilis, 811
Bacitracina, 811, 1070
Baclofeno
acciones espasmolíticas de, 485-487, 486*f*, 489*t*
para la dependencia y la adicción, 588
Balismo, 492, 505
Balsalazida, 1107, 1107*f*
Bambuterol, 351
Bapineuzumab, 1063
Barbitúricos, 393*t*
biotransformación de, 386
clasificación química de, 382, 383*f*
curvas de dosis-respuesta para, 381, 382*f*
estructura de, 383*f*
farmacocinética de
absorción y distribución en, 386
biodisposición en, factores en, 386
excreción en, 386
farmacodinámica de, 386-389
farmacología clínica de, 390*t*
interacciones medicamentosas de, 1160*t*
neurofarmacología de, 386-387
usos de anestesia de, 442*f*, 450*t*, 451*f*, 453-454
Barorreceptor renal, en la liberación de renina, 301
Barorreflejo postural, 175, 175*f*
Barrera hematoencefálica, 368-369
Bases, débiles
captura de, 9, 11*f*
definición de, 9
ejemplos de, 10*t*
ionización de, 9
Basiliximab, 994
Batracotoxina, 370*t*
Bazedoxifeno, 737*f*, 738
BCNU (carmustina), 953*f*
Beclometasona (dipropionato), 355, 362*t*. *Véase también* Corticosteroides, inhalados (aerosol)
Bedaquilina, 843*t*, 849
Belimumab, 658, 994
Benazepril, 179*t*, 187
Benceno, 1009-1010
Bendamustina, 955*t*
Benralizumab, 357, 363*t*
Benzamidas sustituidas, 1106
Benzatropina, 126*f*
Benznidazol, 933*t*, 934
Benzocaína. *Véase también* Anestésicos, local
descripción de, 460*t*, 470, 472*t*
en agentes OTC, 1129*t*
Benzodiazepinas, 393*t*
abuso de, 577*t*
antagonistas de, 390, 393*t*
biotransformación de, 383-386, 384*f*, 385*t*
clasificación química de, 381-383, 382*f*
curvas de dosis-respuesta para, 381, 382*f*
desventajas de, 390
estructura de, 382*f*
extracción aguda de etanol administrado con, 406*t*, 585, 589*t*
farmacocinética de
absorción y distribución en, 386
biodisposición en, 386
excreción en, 386
farmacodinámica de, 386-389
farmacología clínica de, 390*t*, 390-391
ligandos del sitio de unión de, 387-388
manejo de la ansiedad con, 544
manejo de la epilepsia con, 432, 437*t*
propiedades antieméticas de, 1106
receptores ionotrópicos en, 584
reversión de flumazenil de, 392
usos de anestesia de, 389, 451*f*, 454-455
Benzofenonas, 1076
Benzomorfanos, 569
Bepridil, 204. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio
Berilio, 1017
Berinert. *Véase también* Inhibidores de quinina
descripción de, 308, 317*t*
en péptidos vasoactivos, 317*t*
Betabloqueadores, 162. *Véase* Fármacos antagonistas de receptores β
Betametasona, 706*f*, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Betanecol, 109, 109*f*, 118, 122*t*
Betanidina, 181
Betaxolol. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
descripción de, 164*t*, 166, 168, 170*t*
hipertensión tratada con, 183
Bevacizumab, 966*t*, 968, 991-992, 1065
Bexaroteno, dermatológico, 1085
Bezafibrato, 634
BIBP3226, 318*t*. *Véase también* Antagonistas de neuropéptidos Y
Bicalutamida, 744, 972
Bicarbonato de sodio
acciones antiácidas de, 1089
sobredosis de ácido acetilsalicílico tratada con, 1, 19
Bifenilos coplanares, 1015
Bifenilos polibromados (PBBs, *Polybrominated biphenyls*), 1015
Bifenilos policlorados (PCBs, *Polychlorinated biphenyls*), 1006*b*, 1014-1016
Bifosfonatos
enfermedad de Paget del hueso tratada con, 789
hipercalcemia tratada con, 782, 789*t*
homeostasis ósea afectada por, 779*f*, 779-781, 790*t*
metástasis ósea tratada con, 789*t*
osteoporosis tratada con, 780*b*, 786, 789*t*
Biguanidas, 759-760, 768*t*
BIIE0246, 318*t*. *Véase también* Antagonistas de neuropéptidos Y
Bimatoprost
glaucoma tratado con, 337
oftálmico, 1085
Bioacumulación, 1006*b*
Biodisponibilidad, 47-48
eliminación de primer paso en, 47-48
grado de absorción en, 47, 47*f*, 47*t*
tasa de absorción en, 47*f*, 48
Biológicos, para la inflamación, 643
Biomagnificación, 1006*b*
Biosíntesis de prostanoides, 323, 324*f*
Biotransformación, fármaco, 56-73
en disposición de fármacos, 57, 57*f*
en hígado, 57-58
enzimas hepáticas P450 en, 59-61, 62*t*-63*t*
metabolismo de fármacos en
relevancia clínica de, 64-72
para productos tóxicos, 64-65, 65*f*
microbiota intestinal comensal en, 69-70
necesidad para, 56-57
reacciones de fase I en
descripción de, 57, 57*f*
sistema oxidasa microsomal de función mixta y, 58*f*, 58-59
reacciones de fase II en, 57, 57*f*, 63, 64*f*, 64*t*
Biperideno, 501*t*, 508*t*
Bipiridinas, 219, 225*t*

Bisacodilo, 1099
Bismuto subcitrato de potasio, 1096
Bisoprolol. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
  hipertensión tratada con, 183
  insuficiencia cardiaca tratada con, 221, 222, 225*t*
  propiedades de, 164*t*
Bitionol, 939*t*, 940
Bitopertina, 515
Bivalirudina, 617-618
Blanqueador para el hogar, 899
Blefaroespasmo, 106
Bleomicina, 962*t*, 965-966
Bloqueadores de los canales de calcio
  angina de pecho tratada con, 194, 202-206, 210*t*
  arritmia tratada con, 245-246, 251*t*
    diltiazem, 239*t*, 240*t*, 246, 251*t*
    verapamilo, 239*t*, 240*t*, 245-246, 251*t*
  contracción del músculo liso afectado por, 196*f*, 197
  descubrimiento e historia de, 202
  farmacodinámica de, 203*t*, 203-205
  hipertensión tratada con, 179*t*, 186-187, 193*t*
  insuficiencia cardiaca crónica tratada con, 222
  interacciones medicamentosas de, 1162*t*
  manejo del envenenamiento para, 1041*t*, 1043
  mecanismo de acción, 205
  nitratos con, 208, 209*t*
  preparaciones disponibles, 211*t*, 251*t*
  profilaxis de la cefalea migrañosa usando, 291
  química y farmacocinética de, 202-203, 203*t*
  toxicidad de, 205
  uso clínico de, 206
Bloqueadores de los canales de sodio
  angina de pecho tratada con, 207, 210*t*, 211*t*
  arritmia tratada con, 237-243, 239*t*, 240*t*, 250*t*
  clase 1A
    disopiramida, 239*t*, 240*t*, 240-241, 250*t*
    procainamida, 237-239, 239*t*, 240*t*, 250*t*
    quinidina, 239*t*, 240, 240*t*, 250*t*
  clase 1B
    lidocaína, 239*t*, 240*t*, 241*f*, 241-242, 250*t*
    mexiletina, 239*t*, 240*t*, 242, 250*t*
  clase 1C
    flecainida, 239*t*, 240*t*, 242, 251*t*
    moricizina, 243, 251*t*
    propafenona, 239*t*, 240*t*, 242-243, 251*t*
  preparaciones disponibles, 251*t*
Bloqueadores del factor de necrosis tumoral α, 653-656
  adalimumab, 652-654, 654*f*
  certolizumab, 654*f*, 654-655
  efectos adversos de, 655-656
  estructuras de, 654*f*
  etanercept, 654*f*, 655
  golimumab, 654*f*, 655
  infliximab, 654*f*, 655
  para la psoriasis, 1079
Bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB, *Angiotensin receptor blockers*)
  en el sistema renina-angiotensina, 304-305
  en péptidos vasoactivos, 316*t*
  hipertensión tratada con, 179*t*, 189, 192*t*-193*t*
  insuficiencia cardiaca tratada con, 220, 224*t*
    crónica, 222
    preparaciones disponibles, 226*t*
Bloqueadores del receptor muscarínico (antagonistas), 124-129
  anticolinérgicos, 135*t*, 136*t*
  aplicaciones de, 130-133
    cardiovascular, 130-131
    CNS, 130
    envenenamiento colinérgico, 132-133
    gastrointestinal, 131, 131*t*
    oftalmológico, 130, 130*t*
    respiratorio, 126*f*, 130
    urinario, 131*t*, 131-132
  asma tratada con, 353-354, 354*f*. *Véase también* Fármacos específicos
  contraindicaciones para, 133
  descubrimiento de, 353
  efectos adversos de, 133
  efectos del sistema de órganos en, 127-129
    CNS, 127
    glándulas sudoríparas, 129
    ojo, 105*f*, 127, 128*f*
    sistema cardiovascular, 94*f*, 111*f*, 127-129, 128*f*
    sistema respiratorio, 129
    tracto gastrointestinal, 127*t*, 129, 129*f*
    tracto genitourinario, 129, 129*f*
  farmacodinámica de, 125-129
  farmacología clínica de, 130-133
  mecanismo de acción, 125-127, 127*t*, 353, 354*f*
  parkinsonismo tratado con, 501*t*, 508*t*
  preparaciones disponibles, 363*t*
  química y farmacocinética de, 125, 125*f*, 126*f*
  usos clínicos de, 353-354, 359
Bloqueadores ganglionares. *Véase también* Tipos específicos
  aplicaciones clínicas de, 134, 135*t*
  en la respuesta cardiovascular a la fenilefrina, 145, 147*f*
  farmacodinámica de, 134
  farmacología de, 133-134
  hipertensión tratada con, 181, 193*t*
  preparaciones disponibles, 136*t*
  química y farmacocinética de, 133, 134*f*
  toxicidad de, 134, 135*t*
Bloqueo cardiaco, 234-236, 235*f*
Bloqueo nodal AV, 234-236, 235*f*
Bloqueo nodal de rama del haz, 234-236, 235*f*
Bloqueo Wolff-Chaikoff, 689
Bocio
  no tóxico, 699, 700
  tóxico multinodular, 699
  tóxico uninodular, 699
Bocio multinodular tóxico, 699
Bomba de sodio, 214*f*, 217, 230
Bombas de insulina, 756-757
Bopindolol, 166, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Borraja, 1133*t*
Bortezomib, 966*t*, 971
Bosentan. *Véase también* Inhibidores de endotelina
  descripción de, 312, 313*b*, 317*t*
  insuficiencia cardiaca tratada con, 220
Bosutinib, 966*t*, 967
Botánicos, 1131. *Véase* Fármacos a base de hierbas
Brentuximab vedotin, 993
Brexpiprazol, 529*t*
Brimonidina, 154*t*, 1078. *Véase también* Simpatomiméticos
Brinzolamida, 260-261, 272*t*
Brivaracetam, 422-423, 436*t*
Brodalumab, 994
Bromfeniramina, 283*t*
Bromocriptina, 154*t*, 294, 297*t*, 684*t*. *Véase también* Alcaloides del ergot; Simpatomiméticos
  como agonista de la dopamina, 679
  diabetes mellitus tratada con, 764, 769*t*
  enfermedad de Parkinson tratada con, 498, 508*t*
  hiperprolactinemia tratada con, 295
Broncodilatadores, 359. *Véase también* Tipos específicos
Brugia malayi, 941
Brugia timori, 941
Bucindolol, 166, 170*t*
Budesónida. *Véase también* Corticosteroides, inhalados (aerosol)
  asma tratada con, 355, 362*t*
  enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1109
Buenas prácticas de fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practice*), 1132
Bumetanida, para diuresis, 262*t*, 262-264, 273*t*
Bupivacaína, 460*t*, 462, 470, 472*t*. *Véase también* Anestésicos, local

cardiotoxicidad de
descripción de, 461*b*, 468
reanimación con lípidos para la reversión de, 449, 469*b*
desarrollo histórico de, 461*b*
Buprenorfina
acciones de receptor mixto de, 568-569, 572*t*
adicción a los opioides tratada con, 581, 588*t*
propiedades de, 555*t*
Bupropión
abuso de nicotina tratada con, 584
depresión tratada con, 540*t*, 541, 542*t*, 550*t*
dosificación, 546*t*
efectos adversos en, 547
envenenamiento/sobredosis de
manejo de convulsiones en, 1035, 1047
tratamiento de, 1042
farmacocinética de, 540*t*, 541
farmacodinámica de, 542*t*, 543
interacciones medicamentosas en, 548*t*, 549
manejo de la obesidad con, 289*b*
preparaciones disponibles, 551*t*
química de, 538*f*, 538-539
Burimamida, 280
Buserelina 676, 739
Buspirona, 288-289, 383, 394*t*. *Véase también* Agonistas del receptor de serotonina (5-HT)
Busulfán, 953*f*, 955*t*. *Véase también* Agentes alquilantes
Butabarbital, 393*t*
Butenafina, 1073
Butirilcolinesterasa, 69, 132
inhibidores de colinesterasa en, 109
polimorfismos genéticos en, 67*t*, 69
Butirofenonas, 511-524, 513*f*, 529*t*. *Véase también* Agentes antipsicóticos
estructura de, 513*f*
propiedades antieméticas de, 1105-1106
Butorfanol, 555*t*, 556, 569
Butoxamina, 167, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β

C

C6, 133-134, 134*f*. *Véase también* Bloqueadores ganglionares
Cabazitaxel, 963
Cabergolina. *Véase también* Agonistas de dopamina; Alcaloides del ergot
descripción de, 294, 679, 680*f*
hiperprolactinemia tratada con, 295
Cadenas paravertebrales, 91
Cadmio, 1017
Cafeína
asma tratada con, 352-353
en agentes OTC, 1129*t*
estructura de, 352*f*
Calcifediol, 775
Calcimar, 783
Calcimiméticos
en la homeostasis ósea, 781
hiperparatiroidismo tratado con, 784
Calcio
en la actividad eléctrica de membrana, 229-230, 230*f*
en la homeostasis ósea, 773, 773*f*
hiperfosfatemia tratada con, 784
hipocalcemia tratada con, 783-784
oxaluria entérica tratada con, 789
para hueso, 789*t*, 790*t*
Calcipotrieno, 789*t*. *Véase también* Vitamina D
para la homeostasis ósea, 775, 777*t*
psoriasis tratada con, 1078-1079
Calcipotriol, 777*t*
Calcitonina
en la homeostasis ósea, 773, 774*f*, 778
enfermedad de Paget del hueso tratada con, 789
hipercalcemia tratada con, 782-783, 790*t*
osteoporosis tratada con, 787, 790*t*
Calcitonina de salmón, 778
Calcitriol, 775
enfermedad renal crónica tratada con, 785
para la homeostasis ósea, 789*t*. *Véase también* Vitamina D
psoriasis tratada con, 1078-1079
raquitismo tratado con, 788
Cálculos biliares, terapia con ácidos biliares para, 1113-1114, 1116*t*, 1117*t*
Cálculos renales
diuréticos ahorradores de potasio como causa de, 267
inhibidores de la anhidrasa carbónica como causa de, 261
Calicreínas, 306
cAMP (adenosina-3′,5′-monofosfato cíclico), 30, 302, 302*f*
Camptotecinas, 962*t*, 964
Canacinumab, 657, 994
Canagliflozina
descripción de, 261-262, 272*t*, 274*t*
diabetes mellitus tratada con, 763, 769*t*
Canal de cloruro
CFTR, 248*b*
en la fibrosis quística, 248*b*
versatilidad del complejo receptor GABA en, 386, 387*f*, 388*b*
Canal de Na epitelial (ENaC, *Epithelial Na channel*), 258, 258*f*
Canal de sodio, 230
bloqueo antiarrítmico dependiente del estado y del uso de, 236, 238*f*
en potencial de acción cardiaca, 231*f*, 231-232
potencial de reposo de, 233*f*
Canales activados por voltaje, 30, 369*f*, 369-370. *Véase también* Tipos específicos
Canales de calcio, activados por voltaje, 203*t*
Canales de iones, 229. *Véase también* Tipos específicos
en adicción, 576, 577*f*, 577*t*
en el sistema nervioso central, 369*f*, 369-370, 370*b*, 370*t*
ligando-regulado, 29*f*, 29-30, 35
nuevos objetivos analgésicos y, 560*b*
regulado por voltaje, 30
Canales de Na, epiteliales, 258, 258*f*
Canales de potasio, 229
Canales regulados por ligando
descripción de, 29*f*, 29-30, 35
en el sistema nervioso central, 369*f*, 369-370
Cáncer cerebral, 975
Cáncer colorrectal
caso de estudio de, 948, 976
deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa en, 976
Cáncer de mama
de los anticonceptivos hormonales femeninos, 735
quimioterapia para
estadios I y II, 971
estadios III y IV, 972
Cáncer de ovario, quimioterapia para, 974
Cáncer de próstata
agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para, 677-678
degarelix y abarelix para, 679
quimioterapia para, 972
supresión de andrógenos para, 743, 745*t*
Cáncer de pulmón, 973-974
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, *Non-small cell lung cancer*), 973-974
Cáncer hepatocelular, 973
Cáncer testicular, 974
Cáncer. *Véase también* Cáncer específico
causas de, 948-949
de los anticonceptivos hormonales femeninos, 735-736
epidemiología de, 948
modalidades de tratamiento para, 949-950
quimioterapia para, 948-976. *Véase* Quimioterapia
Cánceres gastrointestinales, quimioterapia para, 972-973
Candesartan
en péptidos vasoactivos, 316*t*
hipertensión tratada con, 189

insuficiencia cardiaca tratada con, 224*t*
Candidiasis orofaríngea, 355
Cannabinoides, 577*t*, 581-582
activación del receptor acoplado a proteína Gio por, 577*t*, 581-582, 583*f*
propiedades antieméticas de, 1106, 1116*t*
Cantidad, de exposición, 1005
Capacidad de respuesta a los fármacos
idiosincrásica, 38
variación en, 37-39
variaciones cuantitativas en, 38
Capecitabina
descripción de, 958*t*, 959
dihidropirimidina deshidrogenasa en, 78
Capreomicina, 843*t*, 847
Caproato de hidroxiprogesterona, 728*t*. *Véase también* Progestinas
Capromab pendetida, 993
Capsaicina, 99, 372
Captopril
en el sistema renina-angiotensina, 305
en péptidos vasoactivos, 316*t*
hipertensión tratada con, 179*t*, 187-188, 192*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220, 224*t*
Captura, fármaco, 9, 11*f*
Carbacol, 109, 109*f*, 122*t*
Carbamazepina, 529*t*
convulsiones tratadas con, 413-417, 415*f*, 433*t*, 438*t*
interacciones medicamentosas de, 1162*t*-1163*t*
trastorno bipolar tratado con, 528, 529*t*
Carbapenems, 796*f*, 807, 812*t*
Carbaril, 115, 116*f*
Carbidopa, 495*f*, 508*t*. *Véase también* Parkinsonismo
Carbidopa-levodopa, parkinsonismo, 495, 495*f*, 508*t*
Carbimazol, 693-695, 694*f*
Carbinoxamina, 283*t*
Carbón activado, 1040
Carbón vegetal, activado, 1040
Carbonato de calcio, 1089
Carbonato de lantano, 784
Carboplatino, 955*t*, 956-957
Carboprost trometamina
estructura de, 333*f*
uso de aborto de, 334
Carboximaltosa férrica, 595, 605*t*
Carboxipenicilinas, 801. *Véase también* Penicilina(s)
Cardiopatía isquémica, 167*f*, 167-168, 168*f*
Cardo de leche (*Silybum marianum*), 1138-1139
Carfentanil, 568
Carfilzomib, 966*t*, 971
Caribdotoxina, 370*t*
Cariprazina, 515, 529*t*
Carisoprodol, 488, 489*t*
Carmustina, 953*f*, 955*t*
Carperitida, 310. *Véase también* Péptidos natriuréticos
efectos renales de, 259
en péptidos vasoactivos, 317*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220
Carprofeno, 649
Carteolol, 164*t*, 166, 170*t*, 183. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Carvedilol, 160, 164*t*, 166, 170*t*, 191*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
constantes de disociación y enantiómeros de, 4, 4*t*
hipertensión tratada con, 183
insuficiencia cardiaca tratada con, 221, 222, 225*t*
Cascada 1,4,5-trifosfato-diacilglicerol, 215
Cascada de coagulación, 609-611, 610*f*
complejo del factor tisular-VIIa en, 610-611, 611*f*
fibrinólisis en, 611, 611*f*
fundamentos de, 608, 610*t*, 611*f*
Cáscara, 1099
Caso de estudio
abuso de fármacos, 575, 589
amoxicilina, erupción desde, 795, 814
anemia megaloblástica, deficiencia de vitamina B_{12}, 591, 607
anestesia, 440, 459, 473
artritis reumatoide, 642, 666
asma, infección respiratoria en, 346, 365
atazanavir, 74, 87
blefaroespasmo, 106
cáncer colorrectal estadio III, quimioterapia para, 948, 976
Clostridium difficile, 895, 903
deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa, 976
deficiencia de la hormona del crecimiento, 667, 686
digoxina, 41, 55
diuréticos, lesión renal aguda por el uso crónico de, 254, 275
eicosanoides, 321, 338
enalapril, 300
enfermedad de la arteria coronaria, 194, 211
envenenamiento por alcohol, agudo, 396, 408
envenenamiento por inhibidores de colinesterasa organofosforados, 107, 123
epilepsia (convulsiones), 409, 439
esquizofrenia, 511, 531
falla autonómica, pura, 137, 155
fármacos anticonvulsivos, 409, 439
fármacos para el resfriado, hipertensión de, 1120, 1130
feocromocitoma, 156, 172
fibrilación auricular y disfunción ventricular izquierda, 228, 253
fluoxetina para la depresión, CYP450 e interacciones farmacodinámicas de, 532, 552
frecuencia urinaria e incontinencia después de la prostatectomía, 124, 136
hidrocortisona, 719
hipercolesterolemia familiar heterocigótica, 626, 641
hipertensión pulmonar, 321, 338
hipertensión, 173, 193
con Alzheimer y degeneración macular relacionada con la edad, 1058, 1067
supresión del sistema renina-angiotensina para, 300, 320
HIV y tuberculosis, fármacos antimicobacterianos para, 842, 852
infección del tracto urinario, elección de antibióticos en, 834, 841
insuficiencia cardiaca, 212, 227
insulina, 747, 771
intoxicación alimentaria bacteriana, 1034
intoxicación alimentaria, 1034
leucemia mielógena aguda, 977, 1001
marihuana, 575, 589
neumonía y meningitis adquirida en la comunidad, cefalosporina y vancomicina para, 795, 814
opioides, 553, 574
osteoporosis, 772, 791
problemas para dormir, 381, 395
propranolol, 20, 40
relajantes musculares, para cirugía de trauma de emergencia, 491
seguridad con acetaminofeno, 56, 73
sobredosis de ácido acetilsalicílico, 1, 19
sobredosis de bupropión, manejo de convulsiones en, 1035, 1047
tetraciclinas, 815, 825
tobramicina, 831, 833
toxicología, 1003
toxina botulínica, 89, 106
tratamiento de la enfermedad de Crohn, 1087, 1119
tratamiento de la malaria por *falciparum*, 917, 937
tratamiento HIV más HBV, en fumador alcohólico con metadona, 863, 894
trombosis venosa profunda, heparina para embolia pulmonar de, 608, 625

verapamilo, 20, 40
Caspofungina, 859, 861*t*
Catárticos, para la eliminación de toxinas, 1040
Catecol, 144*f*
Catecolaminas. *Véase también* Tipos específicos
biosíntesis de, 95, 97*f*
endógenas, 146*f*, 146*t*, 148-149
metabolismo de, 96-97, 98*f*
Catecolaminas endógenas, 146*f*, 146*t*, 148-149. *Véase también* Tipos específicos
Catecol-O-metiltransferasa *(COMT, Catechol-O-methyltransferase*), 142-143
inhibidores de, para parkinsonismo, 500, 508*t*
metabolismo de la catecolamina por, 98*f*
Catumaxomab, 992
Cefaclor, 802*f*
Cefadroxilo, 802*f*
Cefalexina, 802*f*, 803*t*
Cefalosporinas, 796*f*, 802-806, 812*t*
cuarta generación, 802*f*, 803*t*, 805-806
dosificación de, 803*t*
efectos adversos de, 806
estafilococos resistentes a la meticilina tratados con, 802*f*, 803*t*, 804-806
preparaciones disponibles, 813*t*
primera generación, 802*f*, 802-804, 803*t*
química y estructura de, 796*f*, 802, 802*f*
segunda generación, 802*f*, 803*t*, 804
tercera generación, 802*f*, 803*t*, 804-805
Cefamicina, 802, 804
Cefazolina, 802*f*, 803*t*
Cefdinir, 802*f*
Cefepima, 802*f*, 803*t*
Cefotaxima, 802*f*, 803*t*
Cefotetan, 802*f*, 803*t*
Cefoxitina, 802*f*, 803*t*
Cefpodoxima, 802*f*
Cefprozil, 802*f*
Ceftarolina, 802*f*
Ceftazidima, 802*f*, 803*t*
Ceftazidima-avibactam, 803*t*
Ceftazidima-tazobactam, 803*t*
Ceftibuteno, 802*f*
Ceftolozano R_1, 802*f*
Ceftriaxona, 802*f*, 803*t*
Cefuroxima axetilo, 804
Cefuroxima, 802*f*, 803*t*
Celecoxib, 645*t*, 647
Celiprolol, 164*t*, 166, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Células asesinas naturales (NK, *Natural killer*), 977, 978
Células asesinas naturales T (NKT, *Natural killer-T*), 977, 978
Células de Sertoli, 740
Células enterocromafines, 285
Células intercaladas, 258, 258*f*
Células madre de sangre periférica (PBSCs, *Peripheral blood stem cell*), 602
Células madre tumorales, 948
Células marcapasos, 229*f*
Células presentadoras de antígeno (APCs, *Antigen-presenting cells*), 979, 979*f*
Células principales, 258, 258*f*
Células Renshaw, 378
Células tipo enterocromafines (ECL, *Enterochromaffin-like*), 1088, 1088*f*
Células yuxtaglomerulares, 301
Certolizumab
descripción de, 993
enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1110-1112, 1111*t*
trastornos reumáticos tratados con, 654*f*, 654-655
Cestodos, 944-945. *Véase también* Fármacos antihelmínticos
Cetirizina, 281, 283, 283*t*, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
Cetoacidosis diabética, 767
Cetonas (inhalantes), receptores ionotrópicos en, 585
Cetrorelix, 678-679
Cetuximab, 966*t*, 967, 992
Cevimelina, 119, 122*t*
cGMP, 302, 302*f*
Chaparral, 1133*t*
CHOP, para el linfoma no Hodgkin, 970
Choque séptico, 343*t*, 343-344
Cianocobalamina, 596, 598, 606*t*
Cianuro, 200, 1041*t*, 1044, 1044*t*
Cianuro de hidrógeno, 1041*t*, 1044, 1044*t*
Ciclesonida, 355
Ciclizina, 283*t*
Ciclo de vida de la malaria, 917, 918*f*
Ciclo de vida del *Plasmodium*, 917, 918*f*
Ciclo de vida del virus de la hepatitis C (HCV, *Hepatitis C virus*), 887
Ciclo menstrual, 720, 721*f*
Ciclo sueño-vigilia, receptores de melatonina en, 384*b*
Ciclobenzaprina, 488, 489*t*
Ciclodienos, 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
Ciclofosfamida, 953*f*, 954. *Véase también* Agentes alquilantes
acciones antirreumáticas de, 650-651
actividad clínica de, 955*t*
metabolismo de, 954, 954*f*
usos inmunosupresores de, 988
Ciclooxigenasas, 322-323, 324*f*
Ciclopentolato, 130*t*, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
Ciclopiroxolamina, dermatológica tópica, 1072
Cicloplejía, de atropina, 127, 128*f*
Cicloserina
descripción de, 811
tuberculosis tratada con, 843*t*, 847
Ciclospasmo, 105*b*
Ciclosporina (ciclosporina A, CSA, *cyclosporin A*), 887
acciones antirreumáticas de, 651
interacciones medicamentosas de, 1164*t*-1165*t*
usos inmunosupresores de, 986
Cidofovir, 86*t*, 869
"Cigarrillo electrónico", 121
Cilastatina, 807
Cilostazol
descripción de, 209, 621
enfermedad de la arteria periférica y claudicación intermitente tratada con, 209
Cimetidina, 1089. *Véase también* Antagonistas del receptor H_2
descripción de, 71, 296*t*, 1089-1091
interacciones medicamentosas de, 1163*t*
Cinacalcet
en la homeostasis ósea, 781
hiperparatiroidismo tratado con, 784, 790*t*
Cinconismo, 924
Cinetosis
antagonistas del receptor H_1 para, 274
bloqueadores del receptor muscarínico para, 130
Cinryze, 308, 317*t*. *Véase también* Inhibidores de quinina
Cipionato de testosterona, 740-743, 741*t*
Ciprofloxacina, 838-839
Ciproheptadina, 282, 283*t*, 291
Ciproterona, 744
Cirrosis, 271
Cirugía de trauma de emergencia, relajante muscular para, 474, 491
Cirugía, náuseas y vómitos después, 1104-1105, 1116*t*, 1117*t*
Cisaprida, 291, 1163*t*-1164*t*
Cisatracurio. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
farmacocinética de, 477
propiedades de, 478*t*, 489*t*
Cisplatino, 955*t*, 956-957
Cisticercosis, 944
Citalopram, 549*t*. *Véase también* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *Selective serotonin reuptake inhibitors*)
dosificación de, 546*t*
efectos bloqueadores de, 542*t*
envenenamiento con, 1042
farmacocinética de, 540*t*
Citarabina (ara-C), para inmunosupresión, 958*t*, 960, 989

Citisina, 584, 588*t*
Citocinas, 996, 997*t*, 998
Citocinas quimioatracantes (quimiocinas), 978
Citomegalovirus (CMV, *Cytomegalovirus*), 867-870
  cidofovir para, 868*t*, 869
  foscarnet para, 868*t*, 869
  fundamentos de, 867
  ganciclovir para, 868, 868*t*
  valganciclovir para, 868*t*, 868-869
Citomegalovirus globulina immune, 1180*t*
Citrato de dietilcarbazina, 939*t*, 940-941
Citrato de magnesio, 1098
Cladribina, 958*t*, 961
Claritromicina, 819*f*, 820, 824*t*
Claudicación intermitente, 209, 211*t*
Clevidipina, 187
Clindamicina, 821-822, 824*t*
  acné tratado con, 1071
  malaria tratada con, 928
Cloasma, 734
Clobazam, 430, 432, 433*t*, 437*t*
CLOCK/BMAL-1, 706
Clofazimina, 843*t*, 851
Clomifeno, 737*f*, 738, 739-740
Clomipramina, 540*t*, 542*t*, 546*t*
Clonazepam, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
  convulsiones tratadas con, 432, 433*t*, 437t
  síndrome de piernas inquietas tratado con, 507
Clonidina. *Véase también* Simpatomiméticos
  descripción de, 149, 154*t*, 191*t*
  hipertensión tratada con, 179*t*, 179-181
  síndrome de abstinencia, 184
  tics tratados con, 506, 508*t*
Clonorquiasis, 944
Clopidogrel
  CYP2C19 en el metabolismo de, 78, 79*t*
  efectos antiplaquetarios de, 620
  enfermedad de la arteria periférica y claudicación intermitente tratada con, 209
Clorambucilo, 953, 953*f*, 955*t*. *Véase también* Agentes alquilantes
Cloranfenicol, 822-823, 824*t*
Clorazepato, 383, 385*t*, 393*t*, 432. *Véase también* Benzodiazepinas
Clordiazepóxido, 72, 385*t*, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
  estructura de, 382*f*
  extracción aguda de etanol tratada con, 406*t*
Clorfeniramina, 282*f*, 283*t*, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
Clorfenosina, 488, 489*t*
Clorhexidina, 898*t*, 898-899
Clorhidrato de colesevelam, 636-637, 640*t*
  diabetes mellitus tratada con, 764, 769*t*
  diarrea tratada con, 1100
Clorhidrato de fingolimod (FH, *Fingolimod hydrochloride*), 989-990
Clorhidrato de trientina, 507
Cloro, 899
Clorofenotano (DDT), 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
Cloroprocaína, 470, 472*t*. *Véase también* Anestésicos, local
Cloroquina, 650, 918-921, 920*t*
  acción antimalárica y resistencia a, 918-919
  contraindicaciones y precauciones con, 921
  efectos adversos de, 920-921
  malaria tratada con, 918-921, 920*t*
  química y farmacocinética de, 918, 919*f*
  usos clínicos de
    absceso hepático amebiano, 920
    quimioprofilaxis, 919, 920*t*
    tratamiento, 919, 920*t*
Clorotiazida, 264-265, 273*t*
Clorotrianiseno, 723, 723*f*. *Véase también* Estrógeno(s)
Clorpromazina, 511, 513*f*. *Véase también* Agentes antipsicóticos
  descripción de, 160
  psicosis tratada con, 513*f*, 514-515, 515*t*, 520*t*, 528*t*
Clorpropamida, 758, 768*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Clortalidona, 177, 264-265, 273*t*
Cloruro (Cl^-), 229-230, 230*f*
Cloruro de benzalconio, 900
Clorzoxazona, 488
Clostridium difficile, 895, 903
Clotrimazol, tópico, 860
  dermatológico, 1072
Clozapina, 514*f*, 515, 520*t*, 529*t*
Coagulación
  estrógenos en, 725
  mecanismos de, 608-609
Coagulación intravascular diseminada (DIC, *Disseminated intravascular coagulation*), 611
Cobalto, 1017
Cobimetinib, 975
Cocaína, 143*f*, 372, 460*t*, 470, 472*t*. *Véase también* Anestésicos, local
  abuso de, 577*t*, 581
  desarrollo histórico de, 461*b*
  en transportador de dopamina, 586, 586*f*
  en NET, 95
  unión de aminas biogénicas en, 585-586, 586*f*
  usos clínicos de, 151
Coccidioides immitis, 862
Codeína, 77, 568, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
  activación del receptor acoplado a proteína Gio por, 581, 583*f*
  actividad de CYP2D6 en el metabolismo de, 77-80, 79*t*
  antitusivo, 570, 572*t*
  propiedades de, 555*t*
Codificación de polimorfismos de un solo nucleótido (cSNP, *Coding single nucleotide polymorphisms*), 75, 75*t*
Coeficiente de partición sangre:gas, 443*t*, 444, 444*f*
Coenzima Q10, 1141-1142
Cohosh negro, 1133*t*
Colchicina, 1164*t*
Colecalciferol, 789*t*. *Véase también* Vitamina D
Colecistoquinina (CCK, *Cholecystokinin*), 92*t*
Colesterol
  en la membrana celular, 854
  pautas para, 629*t*
Colesterol 7α-hidroxilasa, 631
Colestipol
  descripción de, 636-637, 640*t*
  diarrea tratada con, 1100
Colestiramina
  descripción de, 636-637, 640*t*
  diarrea tratada con, 1100
Colina acetiltransferasa (ChAT, *Choline acetyltransferase*), 93, 94*f*
Colinomiméticos, 107-123. *Véase también* Tipos específicos
  actividad procinética de, 1097
  clasificación de, 107
  espectro de acción de, 90*f*, 103*f*, 107-108, 108*f*, 108*t*
  farmacología clínica de, 118-121, 122*t*, 123*t*
  modo de acción de, 94*f*, 108*f*, 109
  toxicidad en
    estimulantes muscarínicos, de acción directa, 120
    estimulantes nicotínicos, acción directa, 120-121
    inhibidores de la colinesterasa, 120-121
  usos clínicos en
    CNS, 120
    corazón, 119
    GI y tracto urinario, 118-119
    intoxicación por fármacos antimuscarínicos, 119-120
    ojo, 105*f*, 118
    unión neuromuscular, 111*f*, 119
Colinomiméticos, acción directa, 109-115, 122*t*
  efectos del sistema de órganos en, 112*t*, 112-115, 113*f*

CNS, 114
glándulas secretoras, 114
ojo, 112
PNS, 103*f*, 114
sistema cardiovascular, 102*f*, 112*t*, 112-114, 113*f*
sistema respiratorio, 114
tracto gastrointestinal, 114
tracto genitourinario, 114
unión neuromuscular, 108*t*, 111*f*, 115
farmacodinámica de, 108*t*, 110-115
mecanismo de acción en, 108*t*, 110-112, 111*f*
modo de acción de, 94*f*, 108*f*, 109
preparaciones disponibles, 123*t*
química y farmacocinética de, 109, 109*f*, 110*f*, 110*t*
Colinomiméticos, acción indirecta, 115-118, 122*t*
farmacodinámica de, 112*t*, 117-118, 479*f*, 480*f*
modo de acción de, 94*f*, 108*f*, 109
preparaciones disponibles, 123*t*
química y farmacocinética de, 115-117, 116*f*, 117*t*
Colinorreceptor(es), 95, 98, 99*t*. *Véase también* Receptores muscarínicos (M); Receptor nicotínico (N)
definición de, 98
subtipos y características de, 107-108, 108*t*
Complejo de gluconato férrico de sodio, para la anemia por deficiencia de hierro, 595, 605*t*
Complejo de hierro sacarosa, 595, 605*t*
Complejo del factor tisular-VIIa, 610-611, 611*f*
Complejo *Mycobacterium avium* (MAC, *Mycobacterium avium complex*), 850, 850*t*
Compuesto 21, 305, 316*t*
Compuesto 48/80, 278, 280
Compuesto de bismuto coloidal, 1100
Compuesto de plomo, 13
Compuestos betalactámicos, 795-807, 812*t*-813*t*. *Véase también* Tipos específicos
carbapenems, 796*f*, 807, 812*t*
cefalosporinas y cefamicinas, 796*f*, 802-806, 812*t*
inhibidores de betalactamasa, 806*f*, 806-807
monobactams, 796*f*, 806, 812*t*
penicilinas, 795-801, 812*t*
preparaciones disponibles, 813*t*
Compuestos de alquitrán, dermatológicos, 1082
Compuestos de amonio cuaternario, 899-900
Compuestos de bismuto, coloidal, 1100
Compuestos de peroxígeno, 900-901
Compuestos perfluorados (PFCs, *Perfluorinated compounds*), 1016
Concentración alveolar mínima (MAC, *Minimum alveolar concentration*), 443*t*, 446, 447*b*
Concentración bactericida mínima (MBC, *Minimal bactericidal concentration*), 906
Concentración de albúmina, en unión a proteínas, 53
Concentración de glucoproteína, alfa 1-ácida, 53
Concentración de α1-glucoproteína ácida, 53
Concentración inhibitoria mínima (MIC, *Minimum inhibitory concentration*), 797, 906
Concentración inspirada, 442-444
Concentración objetivo, 49, 51-52
ejemplos de fármacos de, 43*t*-44*t*
estrategia en, 52*b*
régimen de dosificación racional basado en, 49-51
dosis de carga en, 50-51, 51*f*
dosis de mantenimiento en, 50, 50*b*, 51*f*
variables farmacocinéticas en, 51-52
variables farmacodinámicas en, 52
Concentrado de complejo de protrombina, 616
Conciencia, en anestesia, 447*b*
Condiciones hipersecretoras, inhibidores de bomba de protones para, 1094
Conducción, corazón, 228, 229*f*
Conductancia, potasio activado, 231*b*
Conducto arterioso permeable, 335
Conflictos de intereses, 18
Conivaptán, 308, 682, 684*t*
diuresis usando, 268-269, 273*t*
en péptidos vasoactivos, 317*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 224
Conjugados de fármacos, 63, 64*f*, 64*t*
Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*), 74
Constantes de ionización, 10*t*
Consuelda, 1133*t*
Consumo excesivo de alcohol, 401
Contaminantes ambientales, 1014-1017
asbesto, 1016-1017
bifenilos coplanares, 1015
bifenilos polibromados, 1015
bifenilos policlorados, 1014-1016
compuestos perfluorados, 1016
dibenzofuranos policlorados, 1015
dibenzo-p-dioxinas policloradas, 1015
disruptores endocrinos, 1016
ésteres de bifenilos polibromados, 1015
Contaminantes del aire, 1006-1009
dióxido de azufre, 1007, 1007*t*
fuentes de, 1006
monóxido de carbono, 1006-1007, 1007*t*
óxidos de nitrógeno, 1007*t*, 1008
ozono y otros óxidos, 1007*t*, 1008-1009
valores límite de exposición permisibles de, 1007*t*
Contractilidad cardiaca 216, 216*f*
normal, control de, 213, 215
terapia de modulación para la insuficiencia cardiaca crónica en, 223
Control de ventilación, bloqueadores neuromusculares para, 485
Control glucémico, para diabetes mellitus, 765, 765*b*. *Véase también* Insulina
Conus, 370*b*
Conversiones, para recetas, 1148
Convulsiones, 409. *Véase también* Epilepsia (convulsiones); Convulsión específica
antipsicóticos como causa de, 522
atónicas, 430
caso de estudio en, 409, 439
clasificación de, 409, 410*t*
fármacos para, 309-439
Convulsiones, bloqueadores neuromusculares para, 484
Convulsiones de gran mal, 413-421. *Véase* Convulsiones tónico-clónicas generalizadas; Convulsiones
Convulsiones focales, 410, 433
Convulsiones generalizadas *Véase también* Fármacos anticonvulsivos; Convulsiones
definición de, 410
fármacos para, 426-430
ácido valproico, 426*f*, 426-427, 436*t*
divalproex sódico, 426*f*, 426-427
etosuximida, 428-429, 433*t*, 437*t*
fensuximida y metsuximida, 429*f*
Convulsiones mioclónicas, 410, 430
Convulsiones parciales, 413-421
Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, 413-421. *Véase también* Fármacos anticonvulsivos; Convulsiones
Convulsiones tónico-clónicas, generalizadas, 413-421. *Véase también* Fármacos anticonvulsivos; Convulsiones
Corea, 492
benigna hereditaria, 505
enfermedad de Huntington, 504*f*, 504-505, 508*t*
Coriogonadotropina alfa, 674
Corteza suprarrenal, 303
Corticosteroides
artritis reumatoide tratada con, 658-659
asma tratada con, 354-355, 359, 362*t*, 363*t*

en ancianos, 1064
en la síntesis de eicosanoides, 332
gota tratada con, 663
inhalados (aerosol), 354-355, 359, 362*t*, 363*t*
propiedades antieméticas de, 1105
tópicos, 1079-1081, 1080*t*, 1081*t*
dermatológico, 1079-1082, 1080*t*, 1081*t*
efectos adversos de, 1081
química y farmacocinética de, 1080*t*, 1080-1081
usos inmunosupresores de, 985*t*, 985-986
Corticosteroides, sintéticos
andrógenos suprarrenales, 715
contraindicaciones y precauciones en, 713
farmacocinética de, 706*f*, 709, 709*t*
farmacodinámica de, 709, 709*t*
farmacología clínica de, 709-714
maduración pulmonar fetal, 711
mineralocorticoides
aldosterona, 714-715
desoxicorticosterona, 714-715
fludrocortisona, 715
preparaciones disponibles, 718*t*
selección de fármacos y dosificación en, 713-714
toxicidad en, 712-713
trastornos no suprarrenales, 711-712, 712*t*
usos de hipo e hiperfunción adrenocortical de
aldosteronismo, 710-711
hiperplasia suprarrenal congénita, 710
síndrome de Chrousos, 710
síndrome de Cushing, 710
usos de insuficiencia corticosuprarrenal
aguda, 710
crónica (enfermedad de Addison), 709-710
usos diagnósticos en, 711
Corticotropina, 703
Cortisol, 704-709, 718*t*. *Véase también* Glucocorticoides, de origen natural
Cortisona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Costo, prescripción, 1154
Cotransmisores, 93
autonómicos, 93
en nervios colinérgicos y adrenérgicos, 97-98
Cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2, *Sodium-glucose cotransporter 2*)
descripción de, 256, 256*f*
inhibidores de, 261-262, 272*t*, 274*t*, 763-764, 769*t*
Cotransportador Na^+/Cl^- (NCC, *Na+/Cl-cotransporter*), 257, 257*f*
Cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2 o NK2CL), 257, 257*f*
COX-1, 323, 324*f*
COX-2, 263, 323, 324*f*
Cretinismo, 691, 696*t*
Crioablación, para arritmias cardiacas, 246*b*
Crioprecipitado, 623
Crisaborol, 1081-1082
Criterios de clasificación de heridas del Consejo Nacional de Investigación, 914*b*
Crofelemer, 248*t*, 252*t*, 1099
Cromolín, 281
asma tratada con, 355-356, 360, 362*t*
rinoconjuntivitis alérgica tratada con, 356
Crotamitón, 1075
Cryptosporidium parvum, nitazoxanida para, 933
Cuerpos cetónicos, 753
Cuerpos de Lewy, 493
Cuidado anestésico monitorizado (MAC, *Monitored anesthesia care*), 441*b*
Cumplimiento (adherencia), 1150-1151
Cura radical, 917
Curso del tiempo
de acumulación de fármacos, 46*f*, 46-47
de efecto de fármacos, 48-49
acumulativo, 49
demorado, 49
inmediato, 48-49, 49*f*
de eliminación de fármacos, 46*f*
Curva de concentración sangre-tiempo, 47, 47*f*
Curvas de concentración-efecto, unión al receptor de agonistas en, 21-22, 22*f*
Curvas de dosis-efecto, cuánticas, 37, 37*f*
Curvas de dosis-respuesta
forma de, 36, 36*f*
relaciones graduales en, 36, 36*f*
CYP1A2, 62*t*, 66*t*
CYP2A6, 66*t*
CYP2B6, 62*t*, 64*f*, 66*t*, 69
CYP2C18, 62*t*
CYP2C19, 62*t*, 64*f*, 66*t*, 68, 76*t*, 78, 79*t*
CYP2C8, 66*t*
CYP2C9, 62*t*, 64*f*, 66*t*, 68
características de, 77*t*
efectos poligénicos en, 80*t*, 85-86
CYP2CB, 62*t*
CYP2D6, 62*t*, 64*f*, 66*t*-67*t*, 67, 75-78, 76*t*, 79*t*
CYP2E1, 62*t*
CYP3A4, 67*t*, 384
CYP3A5, 64*f*, 67*t*, 68

D

D_3, para la homeostasis ósea, 789*t*
Dabigatran etexilato mesilato, 618
Dabrafenib, 975
Dacarbazina, 955*t*, 956
Daclatasvir, 888
Daclizumab, 994
Daglutril, 312, 317*t*
Dalbavancina, 803*t*, 809-810, 812*t*
Dalteparina, 612-616. *Véase también* Heparina
Danazol, 738-739
Dantroleno
acciones espasmolíticas de, 486*f*, 487-488, 489*t*
hipertermia maligna tratada con, 449, 488
Dapagliflozina, 261-262, 272*t*, 274*t*, 763
Dapsona, 850, 1072
Daptomicina, 803*t*, 810, 810*f*, 812*t*
Daratumumab, 992
Darbepoetina alfa, 601, 602*t*, 606*t*
Darbufelona, 332
Darifenacina, 131, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
Darunavir, 871*t*, 880
Dasabuvir, 889
Dasatinib, 967
Datos perdidos, 15
Datura, 125. *Véase también* Atropina; Bloqueadores de receptores muscarínicos
Daunorrubicina, 962*t*, 964-965
DDT (clorofenotano), 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
Debrisoquina, 67, 181
Decanoato de nandrolona, 740-743, 741*t*. *Véase también* Andrógenos y esteroides anabólicos
Decloración, 61*t*
Defecto de Hageman, 622*t*
Defecto de Stuart-Prower, 622*t*
Defectos del tubo neural, suplementos de ácido fólico y, 599*b*
Deferasirox, 596, 605*t*, 1032-1033
Deferoxamina, 1032
sobrecarga de hierro tratada con, 596, 605*t*
toxicidad por hierro tratada con, 596
Deficiencia de ácido fólico, 599, 600, 606*t*
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA, *Adenosine deaminase*), 984
Deficiencia de folato, 594*t*, 599, 600
Deficiencia de HDL, 631
Deficiencia de lecitina: colesterol aciltransferasa (LCAT, *Lecithin:cholesterol acyltransferase*), 631
Deficiencia de protrombina, 622*t*
Deficiencia de vitamina B_{12}

anemia megaloblástica de, 591, 607
descripción de, 594*t*, 596, 598
Deficiencia del factor IX, 621-623, 622*t*
Deficiencia del factor V, 622*t*
Deficiencia del factor VII, 622*t*
Deficiencia del factor VIII, 621-623, 622*t*
Deficiencia del factor XIII, 622*t*
Degarelix, 678-679
Degeneración macular neovascular relacionada con la edad, 1065
Degeneración macular, relacionada con la edad, 1058, 1065, 1067
Dehidroemetina, 929*t*, 931
Dehidroepiandrosterona (DHEA, *Dehydroepiandrosterone*), 740
Delavirdina, 871*t*, 877
Delirium tremens, 400
manejo de, 403
sedantes-hipnóticos para, 391
tasa de mortalidad para, 585
Demanda de oxígeno del miocardio, 195, 195*t*
Demeclociclina, 817
Dendritas, 368
Denileucina diftitox, 998
Denosumab, 995
en la homeostasis ósea, 781
osteoporosis tratada con, 775, 780*b*, 787, 790*t*
Dependencia, física, 389, 576-578
alcohol (etanol), 396, 400
benzodiazepina, 584
definición de, 559, 575
en sedantes-hipnóticos, 391
farmacología clínica de, 587-588
opioide, 559, 564-565, 566
retirada, 576-578
sedantes-hipnóticos, 389-390
tolerancia en, 576-578
Depresión
aguda bipolar, antipsicóticos para, 519
de los anticonceptivos hormonales femeninos, 735
fisiopatología de, 533-536
factores neuroendocrinos en, 536
hipótesis de monoaminas en, 533, 534-536, 535*f*
hipótesis neurotrófica en, 533*f*, 533-534
integración de hipótesis en, 536
recurrente, litio para, 526
trastorno depresivo mayor, 526, 532-536. *Véase también* Trastorno depresivo mayor (MDD, *Major depressive disorder*)
unipolar, antipsicóticos para, 519
Depresión medular, 446
Depresión respiratoria, inducida por opioides, 561
Depresión unipolar, antipsicóticos para, 519. *Véase también* Agentes antipsicóticos
Depresores respiratorios, sedantes-hipnóticos, 389
Derecho a prescribir, 1151, 1152*b*
Derivados de butirofenona, 515, 515*t*, 529*t*
Derivados de D-fenilalanina, 759, 768*t*
Derivados de la placenta humana, 1133*t*
Derivados del ácido fíbrico
con resinas de unión a ácidos biliares, 639
descripción de, 634-635, 635*f*
Derivados del ácido retinoico, 1077
Derivados inmunomoduladores de la talidomida (IMiD, *Immunomodulatory derivatives*), 988
Desacoplamiento del receptor, opioide, 559
Desaminación, 60*t*
Desarrollo de nuevos fármacos, 11, 12*f*
Desarrollo fetal, 1049, 1049*f*
Desarrollo y regulación, fármacos, 10-18
avances en, 11
desarrollo de nuevos fármacos en, 11, 12*f*
descubrimiento de fármacos en, 11-13, 12*f*
detección de fármacos en, 12-13
evaluación humana en, 14-18
Administración de Alimentos y Medicamentos en, 15
conflictos de intereses en, 18
ensayos clínicos en IND y NDA, 15-17
factores de confusión en, 14-15
fármacos huérfanos y enfermedades raras en, 18
legislación en, 15, 16*t*
pautas para, 14
reacciones adversas a fármacos en, 18
tipos de evidencia en, 14*b*-15*b*
pruebas de seguridad y toxicidad en, preclínica, 13, 13*t*
Descongestionantes, OTC
sistémicos, 1125*t*
tópicos, 1125*t*
Desconocimiento hipoglucémico, 767
Descontaminación
de paciente intoxicado, 1039-1040
descripción de, 898*t*
Descubrimiento, fármaco, 11-13, 12*f*
Desensibilización, 32, 33*f*
de receptores adrenérgicos, 141
heteróloga, 141
homóloga, 141
membrana, por relajantes musculares, 479*f*, 480
por los receptores quinasas acoplados a proteína G, 141
Desequilibrio de ligamiento, 75*t*
Desfibrilador cardioversor implantable (ICD, *Implantable cardioverter-defibrillator*), 246*b*
Desflurano, 441-449. *Véase también* Anestésicos, inhalados
estructura de, 443*f*
propiedades de, 443*t*
Desgaste, 497
Desinfección, 898*t*
Desinfectantes y antisépticos, 897-901
agua superoxidada, 900
alcoholes, 898, 898*t*
aldehídos, 900
clorhexidina, 898*t*, 898-899
compuestos de amonio cuaternario, 899
compuestos de peroxígeno, 900-901
conservantes, 901
definiciones de, 898*t*
formas de, disponibles, 902*t*
fundamentos de, 897-898
halógenos
cloro, 899
fenólicos, 899
yodo, 899
yodóforos, 899
metales pesados, 901
Desipramina, 537, 546*t*
Desloratadina, 281, 283*t*, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
Desmetildiazepam, 382*f*
Desmopresina
descripción de, 681-682, 684*t*
diuresis usando, 268
estructura de, 681*f*
Desogestrel, 728, 728*t*, 729*f*. *Véase también* Progestinas
Desoxicorticosterona (DOC, *Deoxycorticosterone*), 714-715
Despolarizaciones prematuras, 218
Despolarizaciones tempranas (EAD, *Early after depolarizations*), 233, 233*f*
Desulfuración, 60*t*
Desvenlafaxina, 537, 546*t*, 550*t*. *Véase también* Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)
Detección de fármacos, 12-13
Detemir, 768*t*. *Véase también* Insulina
Dexametasona, 709*t*, 1105. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Dexfenfluramina, 289
Dexlansoprazol, 1091-1095. *Véase también* Inhibidores de bomba de protones (PPI, *Proton-pump inhibitors*)
Dexmedetomidina. *Véase también* Simpatomiméticos
descripción de, 149, 153, 154*t*

uso de anestesia, 450*t*, 457
Dexrazoxano, 965
Dextrometorfano, 570, 572*t*
Diabetes insípida
diuréticos para, 272
nefrogénica
de los antagonistas de ADH, 268-269
de litio, 527
Diabetes insípida nefrogénica
antagonistas de ADH como causa de, 268-269
litio como causa de, 527
Diabetes mellitus
complicaciones agudas de, 767-768
complicaciones crónicas de, 768
complicaciones de, 767-768
gestacional, 752
hipoglucemia causada por, 767
tipo 1, 751-752
tipo 2, 752
tratamiento de
agentes antidiabéticos orales, 757-764, 768*t*-769*t*
control glucémico, 765, 765*b*
dieta, 764
educación utilizada en, 764-765
insulina, 747-749, 768*t*. *Véase también* Insulina
no farmacológico, 764-765
Diabetes mellitus gestacional, 752
Diacetato de etinodiol, 728*t*. *Véase también* Progestinas
Diacetilmonoxima (DAM, *Diacetylmonoxime*), 132
Diacilglicerol (DAG, *Diacylglycerol*), 32, 34, 34*f*, 138*f*, 139, 139*t*
Diálisis peritoneal, 1039*t*, 1040
Diálisis, para envenenamiento, 1039*t*, 1040
Diarrea, 1100-1101, 1123*t*-1124*t*. *Véase también* Agentes antidiarreicos
Diastereómeros, 4, 4*t*
Diazepam, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
acciones espasmolíticas de, 485, 489*t*
convulsiones tratadas con, 432, 437*t*
en neonatos, 1053*t*
estructura de, 382*f*
extracción aguda de etanol tratada con, 406*t*
farmacocinética de, 385*t*, 450*t*
Diazida, 266*t*
Diazóxido, 186, 192*t*
Dibenzofuranos policlorados (PCDFs, *Polychlorinated dibenzofurans*), 1015
Dibenzometanos, 1076
Dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDDs, *Polychlorinated dibenzo-p-dioxins*, dioxinas), 1015
Diciclomina
características de, 135*t*
estructura de, 126*f*
síndrome del intestino irritable tratado con, 1101
Diclegis, 282, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
Diclofenaco. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ((NSAID, *Nonsteroidal antiinflammatory drugs*)
descripción de, 644*f*, 645*t*, 647
queratosis actínicas tratadas con, 1084
Diclorfenamida, 260*t*
Dicumarol, 614*f*
Didanosina, 871*t*, 874-875
Dieta
diabetes mellitus tratada con, 764
en el metabolismo de los fármacos, 70
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD, *Lysergic acid diethylamide*). *Véase también* Alcaloides del ergo*t*
activación de receptor acoplado a proteína Gio por, 577*t*, 582-583
descripción de, 294, 297*t*, 577*t*, 580
Dietilestilbestrol, 723, 723*f*. *Véase también* Estrógeno(s)
Difenhidramina
descripción de, 282*f*, 282-283, 283*t*, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
propiedades antieméticas de, 1106
Difenilhidantoína, 418. *Véase* Fenitoína
Difenoxilato, 568, 1100. *Véase también* Agonistas opioides
Difenoxina, 568. *Véase también* Agonistas opioides
Diferencia de presión parcial alveolar-venosa, 444-445, 445*f*
Diflunisal, 645*t*, 647
Difosfato de adenosina, 608
Difusión
acuosa, 7-8, 8*f*
lípida, 8, 8*f*
Digital, para la insuficiencia cardiaca, 217-219, 218*t*, 219*f*
crónica, 223
interacciones medicamentosas de, 1165*t*
preparaciones disponibles, 226*t*
Digoxina inmune fab, 223
Digoxina, 41, 55
en neonatos, 1053*t*
envenenamiento, 1041*t*, 1044-1045
insuficiencia cardiaca tratada con, 223, 225*t*
interacciones medicamentosas de, 1165*t*
mecanismo de acción de, 215
toxicidad de, 223
Dihidroartemisinina, 922-923
Dihidroartemisinina-piperaquina, 922, 922*t*
Dihidrocodeína, 568. *Véase también* Agonistas opioides
Dihidroergotamina, 160
Dihidropiridinas. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio; Tipos específicos
angina de pecho tratada con, 202-206, 203*t*, 210*t*. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio
hipertensión tratada con, 179*t*, 187
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD, DPYD, *Dihydropyrimidine dehydrogenase*)
deficiencia de, 976
farmacogenómica de, 76*t*, 78, 79*t*, 81
Dihidrotestosterona, síntesis de, 740
Dihidroxifenilalanina (DOPA, *Dihydroxyphenylalanine*), 495*f*
Dihidroxifenilglicol (DHPG, *Dihydroxyphenylglycol*), 142
Dilatadores arteriales, 225*t*
Diltiazem. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio
angina de pecho tratada con, 202-206, 203*t*, 210*t*. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio, angina de pecho tratada con
arritmias tratadas con, 239*t*, 240*t*, 246, 251*t*
en producto doble, 208, 208*f*
hipertensión tratada con, 179*t*, 187, 191*t*
Dimenhidrinato, 283*t*, 284, 1106
Dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol, VAL), 1030, 1030*f*
envenenamiento por arsénico tratado con, 1026
envenenamiento por mercurio tratado con, 1029
envenenamiento por plomo tratado con, 1024
Dimerización, 27
Dimetilbenceno (xileno), 1010
Dimetilfumarato (DFMF, *Dimethyl fumarate*), 989
Dimetilmercurio, 1028
Dimetisterona, 728, 728*t*, 729*f*. *Véase también* Progestinas
Dinitrato de isosorbida
angina de pecho tratada con, 198, 202*t*, 209*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 225*t*
Dinitrato de isosorbida/hidralazina (BiDil), 222
Dinoprostona (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$), 323
aborto usando, 334
estructura de, 333*f*
inducción del parto con, 333*f*, 335
Dinorfinas, 554, 554*t*
Dinutuximab, 992
Dióxido de azufre, 1007, 1007*t*
Dioxinas, 1015

Diphyllobothrium latum
niclosamida para, 943
praziquantel para, 944-945
Dipiridamol, 206*b*, 621
Disbetalipoproteinemia, familiar, 629*t*, 630
Diseño de cruzamiento, 14
Diseño racional de fármacos, 4
Diseños ciegos, 14
Disfunción eréctil
antagonistas de receptores alfa para, 162
fármacos para, 200*b*, 211*t*
Disfunción ventricular izquierda, fibrilación auricular con, 228, 253
Dislipidemia, 626-641
aterogénesis desde, 627
fármacos para la hiperlipidemia, 632-638, 640*t*. *Véase también* Fármacos para la hiperlipidemia
hipercolesterolemias, primaria
colesterol 7α-hidroxilasa, 631
deficiencia de HDL, 631*f*
enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, 629*t*, 631
hipercolesterolemia autosómica recesiva, 631
hipercolesterolemia familiar, 629*t*, 630, 631*f*
hiperlipoproteinemia familiar combinada, 629*t*, 631
ligando apolipoproteína B-100 defectuoso familiar, 629*t*, 630
Lp(a) hiperlipoproteinemia, 629*t*, 631
mutaciones ABCG5 y ABCG8, 631
mutaciones PCSK9, 631
hiperlipoproteinemias, 627-632, 629*t*
fisiopatología de, 627-631
manejo dietético, 632
hipertrigliceridemias, primaria, 629*t*, 629-630
lipoproteínas en, 626
pautas lipídicas, 628, 629*t*
Dismenorrea, 726
Dismorfogénesis, 523, 527
Disopiramida, 239*t*, 240*t*, 240-241, 250*t*
Dispepsia, no ulcerosa
antagonistas del receptor H_2 para, 1091
inhibidores de la bomba de protones para, 1094
metoclopramida y domperidona para, 1097
Dispositivos de infusión continua de insulina subcutánea (CSII, *Continuous subcutaneous insulin infusion*), 756-757
Disquinesia
de levodopa, 497
inducida por fármacos, 506
tardía, 506
Disquinesia tardía, 506, 522
Disrupción, fármacos, 11
Disruptores endocrinos, 1016
Distonía, 492, 505
aguda, de antipsicóticos, 522
tardía, 505
Distribución, fármacos, 7. *Véase también* Fármacos específicos
interacciones medicamentosas en, 1156
modelos de, 45*f*
Disulfiram
alcoholismo tratado con, 404, 406*t*, 407*t*
interacciones medicamentosas de, 1166*t*
Diuresis forzada, para envenenamiento, 1040
Diuresis salina, 782
Diuresis, forzada, 1040
Diuréticos, 191*t*, 254-275, 273*t*-274*t*
acuaréticos, 267-268, 273*t*, 274*t*
agonistas de la hormona antidiurética, 268
ahorro de potasio, 191*t*, 265*t*, 265-267, 266*t*, 273*t*
con diuréticos del túbulo proximal, 269
interacciones medicamentosas de, 1170*t*-1171*t*
preparaciones disponibles, 274*t*
antagonistas de la hormona antidiurética, 268-269, 274*t*
asa, 191*t*, 262*f*, 262*t*, 262-264, 273*t*, 274*t*
combinaciones
agentes de asa y tiazida, 269
ahorro de potasio con diuréticos de asa o tiazida, 269
ahorro de potasio con diuréticos del túbulo proximal, 269
farmacología clínica de, 269-272
estados edematosos, 269-270
cirrosis hepática, 271
edema, idiopático, 270-271
enfermedad renal e insuficiencia renal, 270-271
general, 269-270
insuficiencia cardiaca, 270
estados no edematosos
diabetes insípida, 272
hipercalcemia, 272
hipertensión, 271
nefrolitiasis, 271-272
fundamentos de, 254
hipertensión tratada con, 175, 176-178, 179*t*, 191*t*
mecanismos de acción y efectos hemodinámicos de, 177
toxicidad de, 178
uso de, 177-178, 179*t*
inhibidores de la anhidrasa carbónica, 259-261, 260*t*, 272*t*
inhibidores del cotransportador de la glucosa sódica 2 (SGLT2), 261-262, 272*t*, 274*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220, 224*t*, 227
aguda, 224
crónica, 221-222
preparaciones disponibles, 226*t*
lesión renal de, aguda, 254, 275
osmótico, 267-268, 273*t*, 274*t*
preparaciones disponibles, 274*t*
tiazida, 264-265. *Véase también* Diuréticos de tiazida
transporte en túbulos renales y, 254-259. *Véase también* Mecanismos de transporte en túbulos renales
Diuréticos ahorradores de potasio, 177, 265*f*, 265-267, 266*t*, 273*t*
combinaciones
con diuréticos de asa o de tiazida, 269
con diuréticos del túbulo proximal, 269
interacciones medicamentosas de, 1170*t*-1171*t*
preparaciones disponibles, 274*t*
Diuréticos de asa, 191*t*, 224*t*, 262*f*, 262*t*, 262-264, 273*t*. *Véase también* Diuréticos
con diuréticos ahorradores de potasio, 269
con diuréticos de tiazida, 269
lesión renal de, aguda, 254, 275
preparaciones disponibles, 274*t*
Diuréticos de tiazida, 177, 224*t*, 264*f*, 264-265, 273*t*. *Véase también* Diuréticos
con diuréticos ahorradores de potasio, 269
con diuréticos de asa, 269
en homeostasis ósea, 781
hipercalciuria idiopática tratada con, 788
insuficiencia cardiaca crónica tratada con, 221
insuficiencia cardiaca tratada con, 221
preparaciones disponibles, 274*t*
Diuréticos mercuriales, 262
Diuréticos osmóticos, 267-268, 273*t*, 274*t*
Divalproex sódico, 426*f*, 426-427
División somática, del sistema nervioso autonómico, 89
Diyodotirosina (DIT, *Diiodotyrosine*), 688, 688*f*
DNA guanina, 953
Dobutamina, 141*t*, 149, 149*f*, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
estructura de, 149*f*
insuficiencia cardiaca tratada con, 219, 224, 225*t*
para la prueba de esfuerzo cardiaco, 152
Docetaxel, 962*t*, 963
Docosanol, 865*t*, 867
Docusato, 1098
Dofetilida, 239*t*, 240*t*, 245, 251*t*
Dolasetrón
estructura química de, 1102*f*
propiedades antieméticas de, 1104

Dolor
quininas en, 307
tratamiento de. *Véase* Opioide(s), 553
Dolutegravir, 871*t*, 883
Domperidona, 1097-1098
Donantes de óxido nítrico, 342
Donepezilo, 1063
Dopamina (DA, *Dopamine*), 494
biosíntesis de, 97*f*
en CNS, 374*f*, 376*t*, 378
en la depresión, 534, 535*f*
en parkinsonismo, 494, 494*f*
estructura de, 144*f*
funciones de, 92*t*, 149
hipotalámica, 669, 669*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 225*t*
aguda, 224
metabolismo de, 98*f*
Doripenem, 803*t*, 807, 812*t*
Dorzolamida, 260-261, 272*t*
Dosis. *Véase también* Fármacos específicos
área superficial, edad y peso en el cálculo de, 1056-1057, 1057*t*
cargando, 45*f*, 50-51, 51*f*
en efectos farmacológicos, 20, 21-26
acoplamiento receptor-efector y receptores de repuesto en, 22*f*, 22-23
agonistas parciales en, 24-25, 25*f*
antagonismo fisiológico en, 25-26
antagonismo químico en, 25
antagonistas competitivos e irreversibles en, 23*f*, 23-24
curvas de concentración-efecto y unión a receptores de agonistas en, 21, 22*f*
historial de, para la interpretación de la medición de la concentración del fármaco, 53
mantenimiento, 50, 50*b*, 51*f*
recomendaciones basadas en genes, 79*t*-80*t*
respuesta clínica y, 36-40
en pacientes, 36-37
curvas de dosis-efecto cuánticas en, 37, 37*f*
forma de las curvas de dosis-respuesta en, 36, 36*f*
relaciones de dosis-respuesta graduales en, 36, 36*f*
selectividad y efectos beneficiosos vs. tóxicos en, 39-40
variación en la capacidad de respuesta a los fármacos en, 37-39
Dosis de carga, 50-51, 51*f*
Dosis de mantenimiento, 50, 50*b*, 51*f*
Dosis efectiva, media (ED_{50}), 37, 37*f*
Dosis letal
media (LD_{50}), 13, 37, 37*f*
mínima, 13
Dosis letal media (LD_{50}, *Median lethal dose*), 13, 37, 37*f*
Dosis letal mínima, 13
Dosis media efectiva (ED_{50}, *Median effective dose*), 37, 37*f*
Dosis sin efecto, 13
Dosis tóxica media (TD_{50}, *Median toxic dose*), 37, 37*f*
Doxazosina. *Véase también* Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos
descripción de, 159, 159*t*, 170*t*, 191*t*
hipertensión tratada con, 184
Doxepina, 546*t*, 1084
Doxercalciferol
enfermedad renal crónica tratada con, 785
para la homeostasis ósea, 775, 777*t*, 789*t*. *Véase también* Vitamina D
Doxiciclina, 824*t*, 920*t*, 927-928
Doxilamina, 282, 284, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
Doxorrubicina, 962*t*, 964-965
Dronabinol
como agonista cannabinoide, 582
descripción de, 1106, 1116*t*
Dronedarona, 239*t*, 240*t*, 244, 251*t*
Droperidol, 1106
Drospirenona, 717
Drotrecogina alfa, 624
Droxidopa, 152
D-tubocurarina, 475, 478*t*
Dulaglutida, 762, 769*t*
Duloxetina, 151, 537, 540, 540*t*, 546*t*, 550*t*. *Véase también* Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)
Dupilumab, 357, 363*t*
Duración
de acción de fármacos, 6-7
de exposición, 1005
Dutasterida, 744, 745*t*
Dyrenium, 266*t*

E

Ecallantida, 308, 317*t*. *Véase también* Inhibidores de quinina
Ecamsule, en protector solar, 1076
Echinacea (*Echinacea purpurea*), 1134-1136
Echinococcus
albendazol para, 939*t*, 940
praziquantel para, 944-945
Econazol, 1072
Ecotiofato, 115-116, 116*f*, 122*t*. *Véase también* Inhibidores de colinesterasa organofosforados
Ecotoxicología, 1005
Ectoparasiticidas
alcohol bencílico, 1076
azufre, 1075
crotamitón, 1075
ivermectina, 1075
lindano, 1075
malatión, 1076
permetrina, 1075
spinosad, 1075
Ecuación de Henderson-Hasselbalch
descripción de, 9
para los anestésicos locales, 459
Ecuación de Nernst, 229
Ecuación de Schild, 24
Eculizumab, 995
Edema
estrógenos en, 725
idiopático, 270-271
inducido por histamina, 280
litio como causa de, 527
Edema pulmonar, agudo, 563
Edetato de calcio disódico (ácido etilendiaminotetraacético, EDTA, *ethylenediamine-tetraacetic acid*), 1023, 1029*f*, 1031
Edoxabán, 616-617
Edrofonio, 117, 122*t*
estructura de, 115, 116*f*
miastenia grave tratada con, 119
reversión del bloqueo neuromuscular utilizando, 484
Educación médica continua (CME, *Continuing medical education*), 18
Efavirenz, 871*t*, 877-878
Efecto cronotrópico positivo, 145
Efecto de primer paso
definición de, 58
metabolismo intestinal en, 58
rutas de administración en, alternativa, 48
tasa de extracción y, 48
Efecto dosis-concentración, 41, 42*f*
Efecto dromotrópico positivo, 147
Efecto inotrópico positivo, 147
Efecto máximo, en la concentración objetivo, 52
Efecto posantibiótico (PAE, *Postantibiotic effect*), 828, 910*t*, 910-911
Efectos acumulativos, 49
Efectos adversos, 39
Efectos colaterales, 39. *Véase también* Eventos adversos a medicamentos (ADE, *Adverse drug event*)
Efectos inmediatos, 48-49, 49*f*
Efectos poligénicos, CYP2C9 y VKORC1, 80*t*, 85-86
Efectos retardados, 49
Efectos tóxicos, selectividad y, 39-40
Efedra, 1133*t*
Efedrina, 144*f*, 150
asma tratada con, 350-351
estructura de, 144*f*
transmisor noradrenérgico por, 95
Eficacia

intrínseca, 5
máxima, 36, 36*f*
práctica, 36
Efinaconazol, 1072
Eflornitina
tópica, 1085
tripanosomiasis y leishmaniasis tratadas con, 934
Eicosanoides, 321-338
ácido araquidónico y otros precursores poliinsaturados, 321-322, 322*f*
caso de estudio de, 321, 338
farmacología clínica de, 333-337
estructuras de, 333*f*
sangre, 335-336
sistema cardiovascular, 335-336
sistema gastrointestinal, 336
sistema inmune, 336-337
sistema renal, 335
sistema reproductivo
hombre, 335
mujer, 334-335
sistema respiratorio, 336
manipulación dietética del metabolismo de, 337
mecanismos y efectos de, 326-332
en metabolitos derivados de lipooxigenasa y citocromo P450, 331-332
mecanismos de receptor en, 326-327, 327*f*, 328*t*
prostaglandinas y tromboxanos, 327-331
NSAID en la síntesis de, 332
preparaciones disponibles, 337*t*
síntesis de, 323-326, 324*f*
inhibición de, 332-333
isoeicosanoides, 326
productos de epoxigenasa, 325-326
productos de lipooxigenasa, 323-325, 324*f*
productos de prostaglandina endoperóxido sintasa, 323, 324*f*
Eje de dosis, 36, 36*f*
Eje de respuesta, 36, 36*f*
Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, 533
Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, 689, 691*f*
Elbasvir, 888
Eldecalcitol, 775, 777*t*, 780*b*
Electrocardiograma, 236*f*, 1038
Electrofisiología, 228-233
Elementos de respuesta, 27
Elementos de respuesta de estrógenos (EREs, *Estrogen response elements*), 724
Elementos del receptor de glucocorticoides (GREs, *Glucocorticoid receptor elements*), 705
Eletriptán, 291*t*, 296*t*
Eliminación, 7. *Véase también* Eliminación (CL, *Clearance*)
capacidad limitada, 45-46
curso del tiempo de, 46*f*
dependiente del flujo, 46
modelos de, 45*f*
primer paso, 47-48
tasa de, 45
Eliminación (CL, *Clearance*), 42-46. *Véase también* Fármacos específicos
eliminación de capacidad limitada en, 45-46
eliminación dependiente del flujo en, 46
en la concentración objetivo, 52
para la interpretación de la medición de la concentración del fármaco, 53
predicciones iniciales de, 54
revisión de las estimaciones individuales de, 54
sistémica total, 45
tasa de eliminación en, 45
Eliminación de sodio, para la insuficiencia cardiaca crónica, 221-222
Eliminación sistémica total, 45
Elixir, 1054
Eloctate, 621
Elotuzumab, 992
Eltrombopag, 602*t*, 604-605, 606*t*
Eluxadolina, 1100
Elvitegravir, 871*t*, 883
Embarazo
embarazos múltiples en, 676
farmacología en, 1047-1057
acciones de fármacos tóxicos en el feto en, 1049
farmacocinética de, 1047-1048
farmacodinámica de, 1048-1050
farmacología de la lactancia en, 1055*t*, 1055-1056
teratógenos, 1049*f*, 1049-1050, 1051*t*, 1052*t*
fármacos sedantes-hipnóticos en, 383
hipotiroidismo y, 697
litio en, 527
tirotoxicosis en, 700
Embolia pulmonar
heparina para, 608, 625
trombolíticos para, 619
Emergencias hipertensivas
antagonistas de los receptores alfa para, 161
descripción de, 190-191
Emesis
eliminación de toxinas a través de, 1040
fisiopatología de, 1103, 1104*f*
Emetina, 929*t*, 931
EMLA, 471. *Véase también* Anestésicos, local
Empagliflozina, 272*t*, 763
Empaquetado, 585
Emtricitabina, 871*t*, 875
Emulsión lipídica intravenosa, 469*b*
Enalapril. *Véase también* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI, *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*)
caso de estudio de, 300
efectos inmediatos de, 48-49, 49*f*
en el sistema renina-angiotensina, 305
en péptidos vasoactivos, 316*t*
hipertensión tratada con, 187-188
insuficiencia cardiaca crónica tratada con, 222, 224*t*
Enantato de testosterona, 740-743, 741*t*
Enantiómeros, 4, 4*t*
Endocannabinoides, 372, 377*t*, 379-380
Encefalinas, 92*t*, 554, 554*t*
Encefalopatía hepática, 261
Encefalopatía hipertensiva, 190
Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*), 173
Endocitosis, 8*f*, 9
Endometrio, 724
Endometriosis, 677
Endorfinas, 554, 554*t*
Endotelinas, 311-312
acciones de, 311*f*, 311-312
biosíntesis, estructura y eliminación de, 311
funciones fisiológicas y patológicas de, 312
Enfermedad ácido péptica, 1087
Enfermedad coronaria, 401
Enfermedad de Addison, 709-710
Enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, 629*t*, 631
Enfermedad de Alzheimer, 1062*f*, 1062-1063, 1063*t*
con hipertensión y degeneración macular relacionada con la edad, 1058, 1067
epidemiología de, 1062
fármacos para
antipsicóticos, 519. *Véase también* Agentes antipsicóticos
en personas mayores, 1062*f*, 1062-1063, 1063*t*
tacrina, 120
mecanismos de, 1062, 1062*f*
prevención y tratamiento de, 1062-1063, 1063*t*
Enfermedad de Chagas
benznidazol para, 934
nifurtimox para, 933*t*, 934-935
Enfermedad de Crohn
desregulación tipo 1 de la célula T auxiliar, 1110
tratamiento de, 1087, 1119
Enfermedad de Graves, 698. *Véase también* Hipertiroidismo

neonatal, 700
Enfermedad de Huntington, 504*f*, 504-505, 508*t*
Enfermedad de Kawasaki, 1180*t*
Enfermedad de la arteria coronaria (CAD, *Coronary artery disease*)
angina de pecho de, 194
caso de estudio de, 194, 211
con hiperlipidemia, 194, 211
hipertensión y, anestesia con, 440
mixedema y, 697
tratamiento de, 207
Enfermedad de la arteria periférica (PAD, *Peripheral artery disease*), 209, 211*t*
Enfermedad de Navidad, 621, 622*t*
Enfermedad de Paget del hueso, 788-789
Enfermedad de Parkinson, 127*t*, 130
Enfermedad de Tangier, 631
Enfermedad de úlcera péptica
antagonistas del receptor H_2 para, 1090-1091
inhibidores de la bomba de protones para, 1093-1094
Enfermedad de von Willebrand, 622*t*, 623
Enfermedad de Wilson, 507
Enfermedad del riñón. *Véase también* Tipos específicos
crónica, 785-786
de diuréticos, 254, 275
diuréticos para, 270-271
Enfermedad del sueño, 931. *Véase* Tripanosomiasis africana
Enfermedad hepática alcohólica, 400
Enfermedad hepática, 72. *Véase también* Enfermedad específica
Enfermedad hidatídica. *Véase también* Fármacos antihelmínticos
albendazol para, 939*t*, 940
praziquantel para, 944-945
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *Gastroesophageal reflux disease*)
antagonistas del receptor H_2 para, 1090
inhibidores de la bomba de protones para, 1093
metoclopramida para, 1097
Enfermedad pulmonar, 72. *Véase también* Enfermedad específica
Enfermedad renal crónica, 785-786
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante, 268
Enfermedad renal poliquística, autosómica dominante, 268
Enfermedad respiratoria agravada por ácido acetilsalicílico, 356
Enfermedad vascular periférica, 161
Enflurano, 441-449. *Véase también* Anestésicos, inhalados
estructura de, 443*f*
propiedades de, 443*t*
Enfuvirtida, 872*t*, 882
Enlace
covalente, 3-4
electrostático, 3-4
hidrofóbico, 3-4
receptor de fármaco, 3-4
Enlace de proteínas de capacidad limitada, 53
Enlaces covalentes, 3-4
Enlaces electrostáticos, 4
Enlaces fármaco-receptor, 3-4
Enlaces hidrofóbicos, 3-4
Enmienda Kefauver-Harris, 15, 16*t*
Enmienda sobre fármacos huérfanos de 1983, 16*t*, 18
Enoxacina, 838
Enoxaparina, 612-616. *Véase también* Heparina
Ensayo clínico controlado, 2
Ensayo de betalactamasa, 906
Ensayos clínicos, 15-17
controlados, 2
ensayos controlados con diseño aleatorio, 15*b*
factores de confusión en, 14
fase 1, 16
fase 2, 16
fase 3, 17
fase 4, 17
IND y NDA, 12*f*, 15-17
Ensayos controlados con diseño aleatorio (RCT, *Randomized controlled trails*), 15*b*
Entacapona
estructura de, 495*f*
parkinsonismo tratado con, 500, 508*t*
Entecavir, 886
Entresto, 222, 310
Envejecimiento
andrógenos y esteroides anabólicos para, 742
base molecular de, 1058
farmacología en, 1058-1067. *Véase también* Farmacología geriátrica
Envenenamiento colinérgico, 132-133
Envenenamiento por hongos
bloqueadores del receptor muscarínico para, 132
tipos de, 132-133
Envenenamiento por plomo, 1020-1025
epidemiología de, 1020
farmacocinética de, 1021, 1021*t*
farmacodinámica de, 1021-1023
inorgánico, 1021*t*, 1023-1025
organoplomo, 1023, 1025
prevención de, 1024*b*
quelación para, 1030
tratamiento de, 1025
Enzalutamida, 744
Enzima convertidora de angiotensina (ACE, *Angiotensin-converting enzyme*), 303
Enzima de Ziegler, 61*t*, 69
Enzima(s), 21. *Véase también* Enzimas específicas
Enzimas P450, 59-63
enzimas específicas en, 59, 62*t*-63*t*, 64*f*
inducción enzimática en, 59, 62*t*-63*t*
inhibición enzimática en, 59-61, 62*t*-63*t*
Enzimas transmembrana reguladas por ligando, 27-28, 28*f*
Enzimas transmembrana, reguladas por ligandos, 27-28, 28*f*
Epidofilotoxinas, 962*t*, 964
Epilepsia (convulsiones)
caso de estudio en, 409, 439
clasificación de convulsiones en, 409, 410*t*
desarrollo de fármacos para, 409-410, 412*f*
fármacos para
acetazolamida, 432
benzodiazepinas, 432
convulsiones, 309-439. *Véase también* Antiepilépticos
estado epiléptico, 432-433
prevalencia de, 409
Epinefrina
biosíntesis de, 97*f*
estructura de, 144*f*
funciones de, 146*f*, 146*t*, 148
metabolismo de, 96-97, 98*f*
respuestas cardiovasculares a, 146*t*
Epirubicina, 965
Eplerenona, 191*t*, 224*t*, 717. *Véase también* Antagonistas de aldosterona; Diuréticos
diuresis usando, 265-267, 266*t*, 273*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220
interacciones medicamentosas de, 1170*t*-1171*t*
Epoetina alfa, 601-602, 602*t*, 606*t*
Epoprostenol (análogo de PGI_2), 324*f*
estructura de, 333*f*
hipertensión pulmonar tratada con, 335
Epotilona-D, 1063
Epóxido hidrolasas (EH, *Epoxide hydrolases*), 63, 64*t*
Eprosartán
en péptidos vasoactivos, 317*t*
hipertensión tratada con, 189
Eptifibatida, 621
Equilenina, 723
Equilibrio de Hardy-Weinberg, 75*t*
Equilina, 723
Equinocandinas, 853
caspofungina, 859, 861*t*
preparaciones disponibles, 862*t*
Erección, pene, 344
Eretismo, 1028

Ergocalciferol, 789*t*. *Véase también* Vitamina D
Ergolina, 292
Ergonovina, 294-295, 297*t*. *Véase también* Alcaloides del ergot
Ergosterol, 854
Ergotamina, 160, 294-295, 297*t*
Ergotismo, 292, 292*b*
Eribulina, 963-964
Eritema nudoso leproso, 850
Eritromicina
  acné tratado con, 1071
  actividad procinética de, 1098
  descripción de, 819-820, 824*t*
Eritropoyetina (rHuEPO, EPO), 601-602, 602*t*, 606*t*, 997*t*
Erlotinib, 966*t*, 968
Errores, prescripción, 1148-1149
Ertapenem, 803*t*, 807, 812*t*
Escala analógica visual (VAS, *Visual analog scale*), 562
Escala de calificación numérica (NRS, *Numeric rating scale*), 562
Escala de Wong-Baker, 562
Escalada de dosis, 952
Escalofríos, opioides para, 563
Escitalopram, 540*t*, 542*t*, 546*t*, 549*t*. *Véase también* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *Selective serotonin reuptake inhibitors*)
Esclerostina, 774*f*
Escopolamina, 125, 130*t*, 135*t*, 284. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
  acción de, 127, 128*f*
  propiedades antieméticas de, 1106
Eslicarbazepina (acetato), 417, 433*t*
Esmolol, 164*t*, 167. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
  arritmias tratadas con, 239*t*-240*t*, 243, 251*t*
  hipertensión tratada con, 183
Esomeprazol, 1091-1095. *Véase también* Inhibidores de bomba de protones (PPI, *protonpump inhibitors*)
Esotropia, acomodativa, 118
Espasmolíticos, 485-487, 489*t*
  baclofeno, 485-487, 486*f*, 489*t*
  dantroleno, 449, 486*f*, 487-488, 489*t*
  diazepam, 485, 489*t*
  espasmo muscular local tratado con, 488
  espasticidad y, 485, 486*f*
  gabapentina, 487
  glicina, 487
  idrocilamida, 487
  mecanismos de acción de, 485, 486*f*
  preparaciones disponibles, 490*t*
  progabide, 487
  riluzol, 487
  tizanidina, 486*f*, 487
  toxina botulínica, 487
Espasmos infantiles, 410, 431. *Véase también* Convulsiones
Espasticidad, 485, 486*f*
Especies de oxígeno reactivo (ROS, *Reactive oxygen species*), 63, 65
Espectinomicina, 832-833, 833*t*
Espina bífida, 434
Espiramicina, 928
Espironolactona, 191*t*, 224*t*, 717. *Véase también* Antagonistas de aldosterona; Diuréticos
  acciones antiandrógenas de, 745
  insuficiencia cardiaca tratada con, 220
  interacciones medicamentosas de, 1170*t*-1171*t*
  usos de diuresis de, 265*f*, 265-267, 273*t*
Esquistosomiasis, 944
Esquizofrenia. *Véase también* Agentes antipsicóticos
  antipsicóticos para, 518
  caso de estudio de, 511, 531
  hipótesis de la dopamina de, 512-513
  hipótesis de serotonina de, 512
  hipótesis del glutamato de, 513
  litio para, 526
  naturaleza de, 512
  remedio psicosocial y cognitivo para, 523
Esquizofrenia catatónica, antipsicóticos para, 518. *Véase también* Agentes antipsicóticos
Esquizonticidas sanguíneos, 917, 918*f*
Esquizonticidas, 917-918, 918*f*
Esquizonticidas tisulares, 917, 918*f*
Estabilización del sustrato, 59
Estabilizadores de mastocitos, asma tratada con, 362*t*
Estafilococos resistentes a la meticilina, cefalosporinas para, 802*f*, 803*t*, 804-806
Estatinas
  descripción de, 632-634, 639*t*
  OATP1B1 en el metabolismo de, 83
Estatus epiléptico, 432-433
Estavudina, 873*t*, 875
Estazolam, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
Esterasa blanco de neuropatía (NTE, *Neuropathy target esterase*), 1011
Estereoisomerismo, 4
Ésteres, 61*t*
Ésteres de ácido fumárico, 1079
Ésteres de colesterilo, 626
Ésteres de colina
  acción directa, 122*t*
  descripción de, 109, 109*f*, 110*t*
Esterilización, 898*t*
Esterilizadores, 898*t*, 901
Esteroides anabólicos, 740. *Véase también* Andrógenos y esteroides anabólicos
  abuso de, en los deportes, 742
  preparaciones disponibles, 741*t*, 745*t*
Esteroides, anabólicos, 740-743, 745*t*. *Véase también* Andrógenos y esteroides anabólicos
Estibogluconato de sodio, 930*f*, 932*t*, 933
Estimulación cerebral profunda (DBS, *Deep brain stimulation*), 588
Estimulación de contracción individual, 481
Estimulación de doble ráfaga, 481
Estimulación del nervio vago (VNS, *Vagus nerve stimulation*) para la epilepsia, 411
Estimulación magnética transcraneal (TMS, *Transcranial magnetic stimulation*), 588
Estimulación ovárica, controlada
  GnRH por, 677
  gonadotropinas para, 674, 675*f*
Estimulación tetánica, 49*f*, 481
Estimulación tren de cuatro (TOF, *Train-of-four*), 479*f*, 481
Estimuladores de crecimiento, 742
Estimulantes, 144*f*, 150. *Véase* Anfetaminas; Estimulante específico
Estimulantes de colinorreceptores, 107. *Véase también* Colinomiméticos
Estimulantes muscarínicos, de acción directa, 120
Estimulantes nicotínicos, acción directa, 120-121
Estrabismo, 118
Estradiol. *Véase también* Estrógeno(s)
  natural, 704*f*, 722, 723*f*
  sintético, 723, 723*f*
Estramonio, 125. *Véase también* Atropina; Bloqueadores de receptores muscarínicos
Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), 1153
Estreñimiento, inducido por opioides, 562
Estreptograminas, 822, 824*t*, 825*t*
Estreptomicina
  descripción de, 827*f*, 829-830, 833*t*
  tuberculosis tratada con, 843*t*, 846-847, 851*t*
Estreptoquinasa, 611, 611*f*, 618-619
Estricnina, 370*t*
Estriol
  natural, 704*f*, 722, 723*f*
  sintético, 723, 723*f*. *Véase también* Estrógeno(s)
Estrógeno(s), 722-727. *Véase también* Tipos específicos
  contraindicaciones para, 727

efectos adversos de, 726-727
efectos fisiológicos de, 724-725
coagulación de la sangre, 725
edema, 725
endometrio, 724
maduración femenina, 724
mecanismo de acción en, 707*f*, 724
metabólico y cardiovascular, 724-725
síntesis de receptores de progesterona, 725
sistema de estrés, 725
sistema nervioso simpático, 725
en la homeostasis ósea, 779
farmacocinética de, 723-724
interacciones medicamentosas de, 1166*t*
natural, 722*f*, 722-723
preparaciones y dosificaciones de, 724*t*, 727, 745*t*
sintético, 723, 723*f*
tipos de, 722-723
usos clínicos de
hipogonadismo, primario, 725
supresión de la ovulación, 726
terapia hormonal posmenopáusica, 725-726
Estrona. *Véase también* Estrógeno(s)
natural, 704*f*, 722, 723*f*
sintético, 723, 723*f*
Estroncio, para hueso, 790*t*
Estrongiloidiasis
ivermectina para, 942
tiabendazol para, 946
Estudios de asociación de genoma completo (GWA, *Genome-wide association*), 74
Estudios de sinergia, antimicrobianos, 906
Estudios epidemiológicos analíticos, 15*b*
Estudios epidemiológicos de casos y controles, 15*b*
Estudios epidemiológicos de cohortes, 15*b*
Eszopiclona, 382, 383*f*, 385*t*, 391, 394*t*. *Véase también* Hipnóticos
Etambutol, 842, 843*t*, 845-846, 851*t*
Etanercept
descripción de, 993
psoriasis tratada con, 1079
trastornos reumáticos tratados con, 654*f*, 655
Etanol, 382, 396-404, 406*t*. *Véase también* Fármacos sedantes-hipnóticos
antisepsia y usos de desinfección de, 898, 898*t*
dependencia, 396, 400
en agentes OTC, 1129*t*
farmacodinámica de, 398-402
consumo crónico, 399-402
efectos del hígado y del tracto gastrointestinal, 399-400
riesgo de cáncer, 402
síndrome de alcoholismo fetal, 401
sistema cardiovascular, 401
sistema endocrino y equilibrio electrolítico, 401
sistema inmune, 402
sistema nervioso, 400-401
en el consumo agudo, 398*t*, 398-399
interacciones de alcohol y fármacos en, 402
investigación con animales en, 399*b*
farmacología clínica de, 402-404
alcoholismo, 404, 406*t*, 407*t*
intoxicación aguda con alcohol, 402-403
síndrome de abstinencia del alcohol, 403, 403*f*, 406*t*, 407*t*, 585, 589*t*
interacciones medicamentosas, 402, 1157*t*
intoxicación con, 396, 408, 1045
manejo del síndrome de abstinencia para, 403
curso del tiempo de, 403*f*
fármacos en, 406*t*, 407*t*, 585, 589*t*
prevalencia de uso, 396
tolerancia y dependencia, 396, 400
trastorno por consumo de alcohol, 396
fármacos para, 406*t*, 407*t*
Éteres de bifenilos polibromados (PBDE, *Polybrominated biphenyl ethers*), 1015
Etidocaína, 470. *Véase también* Anestésicos, local
Etidronato, 779*f*, 779-781
Etidronato sódico, para la enfermedad de Paget del hueso, 789
Etilenglicol
descripción de, 405-406, 406*t*
manejo del envenenamiento para, 1041*t*, 1045
Etinilestradiol, 723*f*. *Véase también* Estrógeno(s)
Etionamida, 843*t*, 847
Etiqueta "Datos sobre fármacos", 1127, 1128*f*
Etodolaco, 645*t*, 647
Etomidato
anestesia utilizando, 450*f*, 450*t*, 455
descripción de, 715
Etopósido, 962*t*, 964
Etosuximida, 428-429, 433*t*, 437*t*
Etotoína, 419-420
Etravirina, 872*t*, 878
Euforia, 560
Evento adverso de fármaco (ADE, *Adverse drug event*), 18
Everolimus, 986-987
Evidencia, tipos de, 14*b*-15*b*
Evolocumab, 638, 995
Excitación, en anestesia general, 446
Exemestano, 739
Exenatida, 762, 769*t*
Exocitosis, 8*f*, 9
Expectorantes, 1125*t*
Exposición
cantidad de, 1005
duración de, 1005
intensidad de, 1005
rutas de, 1005
Éxtasis (MDMA)
acamprosato para dependencia en, 589*t*
descripción de, 577*t*, 587
Extracto de *Hedeoma pulegeoides*, 1133*t*
Extracto de *Mentha pulegium*, 1133*t*
Extractos derivados de glándulas, 1133*t*
Extremidad ascendente gruesa, 257, 257*f*
Ezetimiba, 637, 640*t*
con inhibidores de la reductasa, 639
con resinas de unión a ácidos biliares, niacina e inhibidores de la reductasa, 639
Ezogabina, 421, 433*t*, 437*t*

F

Facilitación postetánica, 481
Factor de acumulación, 47
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *Platelet-derived growth factor*), 27
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *Vascular endothelial growth factor*), 968
Factor de crecimiento epidérmico (EGF, *Epidermal growth factor*), 27-28, 28*f*
Factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I, *Insulin-like growth factor-I*), 669
Factor de crecimiento transformante-β (TGF-β, *Transforming growth factor-β*), 27-28
Factor de necrosis antitumoral (antiTNF, *Anti-tumor necrosis factor*), 1110-1112, 1111*t*, 1116*t*
Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α, *Tumor necrosis factor*-α), 997*t*, 998
Factor de protección solar (SPF, *Sun protection factor*), 1076
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *Granulocyte colony-stimulating factor*), 602*t*, 602-604, 603*f*, 606*t*, 997*t*
Factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF, *Granulocyte macrophage colonystimulating factor*), 602*t*, 602-604, 603*f*, 606*t*, 997*t*, 998
Factor estimulante de colonias de macrófagos, 997*t*
Factor extrínseco, 596
Factor inhibidor del conducto mülleriano, en testículo, 740
Factor intrínseco, 596

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *Brain-derived neurotrophic factor*), 533*f*, 533-534
Factor recombinante VIIa (rFVIIa, *Recombinant factor VIIa*), 616, 622*t*, 623, 624*t*
Factor relajante derivado del endotelio (EDRF, *Endothelial-derived relaxing factor*), 339
Factor VIIa, recombinante
  descripción de, 622*t*, 623, 624*t*
  reversión de la warfarina usando, 616
Factores ambientales
  cáncer de, 948
  en el metabolismo de los fármacos, 70
Factores de coagulación, 610*t*, 610-611, 611*f*
Factores de coagulación sanguínea, 610*t*, 610-611, 611*f*
Factores de confusión, 14
Factores de crecimiento de megacariocitos, 604-605, 606*t*
Factores de crecimiento hematopoyético, 600-605, 606*t*
  endógenos, 591
  eritropoyetina, 601-602, 602*t*, 606*t*
  factores de crecimiento de megacariocitos, 604-605, 606*t*
  factores de crecimiento mieloides (G-CSF, GM-CSF), 602*t*, 602-604, 603*f*, 606*t*
  fundamentos de, 600-601
  preparaciones disponibles, 607*t*
  usos clínicos de, 602*t*
Factores de crecimiento mieloides (G-CSF, GM-CSF), 602*t*, 602-604, 603*f*, 606*t*
Factores de crecimiento, hematopoyéticos, 600-605, 606*t*
Factores del huésped, en elección de antimicrobianos, 905
Factores estimulantes de colonias, 600
Factores genéticos, en el metabolismo de los fármacos, 65-69
  polimorfismos enzimáticos de fase I en, 65-69, 66*t*-67*t*, 68*f*, 76*t*, 79*t*
  polimorfismos enzimáticos de fase II en, 64*f*, 69
  pruebas farmacogenéticas en farmacoterapia, 69
Factores hiperpolarizantes derivados del endotelio, 326
Factores paracrinos, 259
Fadrozol, 739
Falla autonómica, pura, 137, 155
Famciclovir
  dermatológico tópico, 1074
  virus del herpes simple tratado con, 865*t*, 867
  virus varicela zóster simple tratado con, 865*t*, 867
Familia ABC (casete de unión a ATP), 8
Familia janus-quinasa (JAK, *Janus-kinase*), 28-29, 29*f*
Famotidina, 1089-1091. *Véase también* Antagonistas del receptor H_2
Fansidar, 835, 926
Fármaco antifolato, 834-837. *Véase también* Fármacos específicos
  inhibidores de DNA girasa, 837-840, 840*t*
  metotrexato, 957, 958*t*
  mezclas de trimetoprima y trimetoprima-sulfametoxazol, 836-837, 840*t*
  pemetrexed, 957-958, 958*t*
  pralatrexato, 958-959
  preparaciones disponibles, 840*t*
  sulfonamidas, 834-836, 840*t*
Farmacocinética multicompartimental, 45*f*, 46
Farmacocinética, 41-48. *Véase también* Fármacos específicos
  acumulación de fármacos en, 46*f*, 46-47
  biodisponibilidad en, 47*f*, 47*t*, 47-48
  concentración de dosis en, 41, 42*f*
  concentración objetivo en, 43*t*-44*t*, 49-52
  de fármacos seleccionados, 43*t*-44*t*
  eliminación en, 42-46. *Véase también* Eliminación (CL, *Clearance*)
  intervención de concentración objetivo en, 51-52
  modelos de, 45*f*
  multicompartimental, 45*f*, 46
  principios de, 7-10
    ecuación de Henderson-Hasselbalch en, 9
    ley de Fick de difusión en, 8-9
    penetración en, 7-9, 8*f*, 8*t*
  relación de extracción en
    efecto de primer paso y, 48
    fórmula para, 47
  vida media en, 45*f*, 46, 46*f*
  volumen de distribución en, 42
Farmacodinámica. *Véase también* Receptor; Fármacos específicos
  dosis-efecto en, 41, 42*f*
  de fármacos seleccionados, 43*t*-44*t*
  de la intervención de concentración objetivo, 52
  principios de, 5-7
    agonistas en, 5, 6*f*. *Véase también* Agonista
    antagonistas en, 5, 6*f*. *Véase también* Antagonista
    dosis de fármaco y respuesta clínica en, 36-40
    duración de la acción del fármaco en, 6-7
    tipos de interacción fármaco-receptor en, 5
    receptores y sitios de unión inertes en, 7
Farmacogenética
  definición de, 38
  pruebas de, en terapia con fármacos, 69
Farmacogenómica, 74-87
  definición de, 2, 74
  direcciones futuras en, 86
  efectos poligénicos en, CYP2C9 y VKORC1, 77*t*, 80*t*, 85-86
  enzimas de fase I en, 75-78
  enzimas de fase II en, 81
  glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, 81-82, 82*t*
  términos en, 75*t*
  variaciones genéticas de la función del sistema inmune en, 83-85
    IFNL3 (IL-28B), 77*t*, 80*t*, 85
    reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos, 83*t*, 83-85, 84*f*
  variaciones genéticas del transportador en, 82-83
  variaciones genéticas enzimáticas en, 75-82
Farmacogenómica de enzima de fase I, 75-78, 76*t*-77*t*, 79*t*-80*t*
  CYP2C19, 76*t*, 78, 79*t*
  CYP2D6, 75-78, 76*t*, 79*t*
  dihidropirimidina deshidrogenasa, 76*t*, 78, 79*t*, 81
Farmacogenómica de enzima de fase II, 76*t*, 79*t*, 81
  tiopurina S-metiltransferasa, 76*t*, 79*t*, 81
  UGT1A1, 74, 76*t*, 79*t*, 81, 87
Farmacogenómica UGT1A1, 74, 76*t*, 79*t*, 81, 87
Farmacología
  definición de, 1
  historia de, 2-3
  médica, 1
  principales áreas de estudio en, 1-2, 2*f*
  principios de, 3-10. *Véase también* Principios, farmacología
Farmacología autonómica, 89-106. *Véase también* Agentes específicos
  en el ojo, 105*b*, 105*f*
  funciones de, 89-90
  modificación farmacológica de la función autonómica en, 103, 104*t*, 105
  neuronas no adrenérgicas, no colinérgicas en, 91*f*, 97
  organización funcional de, 100-103
    efectos directos en sistemas de órganos de, 100, 101*t*
    integración central en, 91*f*, 100, 101*t*, 103
    integración de funciones cardiovasculares en, 100, 102*f*
    regulación postsináptica en, 103, 103*f*

regulación presináptica en, 100, 102*t*, 103
química de neurotransmisores en, 90*f*, 93-98
cotransmisores en nervios colinérgicos y adrenérgicos en, 97-98
cotransmisores en, 93
fibras colinérgicas y noradrenérgicas en, 90*f*, 93
transmisión adrenérgica en, 95-97, 96*f*-97*f*
transmisión colinérgica en, 93-95, 94*f*
receptores en, 98-99, 99*t*
sistema nervioso autonómico en, 90-93. *Véase también* Sistema nervioso autonómico (ANS, *Autonomic nervous system*)
Farmacología dermatológica, 1068-1086
absorción percutánea en, 1068, 1069*f*
agentes antibacterianos, acné tópico
clindamicina, 1071
dapsona, 1072
eritromicina, 1071
metronidazol, 1071
sulfacetamida de sodio, 1071-1072
agentes antibacterianos, tópicos
bacitracina y gramicidina, 1070
fundamentos de, 1070
mupirocina, 1070
neomicina y gentamicina, 1071
retapamulina, 1070
sulfato de polimixina B, 1070-1071
agentes antifúngicos, orales
derivados de azoles, 1073
griseofulvina, 1074
terbinafina, 1074
agentes antifúngicos, tópicos
alilaminas, 1073
butenafina, 1073
ciclopirox olamina, 1072
derivados de azoles, 1072
nistatina y anfotericina B, 1073
tolnaftato, 1073
agentes antiinflamatorios, 1079-1082
compuestos de alquitrán, 1082
corticosteroides, tópicos, 1079-1081, 1080*t*, 1081*t*
agentes antineoplásicos
alitretinoína, 1085
bexaroteno, 1085
romidepsina, 1085
vismodegib, 1085
vorinosta*t*, 1085
agentes antipruríticos
doxepina, 1084
pramoxina, 1084
agentes antiseborreicos, 1084, 1084*t*
agentes antivirales, tópicos, 1074
agentes de melanoma, 1085
agentes de pigmentación, 1076-1077
hidroquinona, monobenzona y mequinol, 1076
trioxsalen y metoxsaleno, 1076
agentes queratolíticos y destructivos
ácido aminolevulínico, 1084
ácido salicílico, 1082
fluorouracilo, 1083
mebutato de ingenol, 1083-1084
NSAID, 1084
propilenglicol, 1082
resina de podófilo y podofilox, 1083
sinecatequinas, 1083
urea, 1082-1083
agentes tricogénicos y antitricogénicos
bimatopros*t*, 1085
eflornitina, 1085
finasterida, 1085
minoxidil, 1084-1085
ectoparasiticidas
alcohol bencílico, 1076
azufre, 1075
crotamitón, 1075
ivermectina, 1075
lindano, 1075
malatión, 1076
permetrina, 1075
spinosad, 1075
fármacos para la psoriasis
acitretina, 1078
agentes biológicos, 1079
ésteres de ácido fumárico, 1079
inhibidores de TNF, 1079
ustekinumab, 1079
calcipotrieno y calcitriol, 1078-1079
tazaroteno, 1078
inmunomoduladores
imiquimod, 1074
tacrolimus y picrolimus, 1074-1075
otros agentes, 1086*t*
preparaciones para el acné
ácido azelaico, 1078
brimonidina, 1078
derivados del ácido retinoico, 1077
isotretinoína, 1077-1078
peróxido de benzoilo, 1078
protectores solares, 1076-1077
reacciones a medicamentos, 1068, 1070*t*
respuesta farmacológica en, 1068
vehículos dermatológicos, 1068-1070
Farmacología geriátrica, 1058-1067
andrógenos y esteroides anabólicos, 742
cambios farmacológicos, 1059*f*, 1059-1061
comportamiento y estilo de vida, 1061
farmacocinética, 1059*t*, 1059-1060
farmacodinámica, 1060-1061
drogadicción por discapacidad física en, 1066
fármacos cardiovasculares
antiarrítmicos, 1064
antihipertensivos, 1063
inotropos positivos, 1064
fármacos oftálmicos
degeneración macular, relacionada con la edad, 1065
glaucoma, 1064
fármacos para el sistema nervioso central, 1061-1063
analgésicos, 1061
antipsicóticos y antidepresivos, 542*t*, 1061-1062
enfermedad de Alzheimer, 1062*f*, 1062-1063, 1063*t*
sedantes-hipnóticos, 1061
fundamentos de, 1058-1059
gastos de, 1065
medicamentos antiinflamatorios, 1064
no adherencia a, 1065
principios para, 1065-1066
reacciones adversas a fármacos, 1065
terapia antimicrobiana, 1064
Farmacología pediátrica, 1050-1054
absorción de fármacos, 1050, 1052, 1052*t*
distribución de fármacos, 1052-1053
dosificación y cálculos de dosificación, 1056-1057, 1057*t*
excreción de fármacos, 1053-1054
farmacodinámica neonatal en, 1054
formas de dosificación y cumplimiento en, 1054
metabolismo de los fármacos, 1053
metabolismo placentario y fetal de los fármacos en, 1048
Farmacología perinatal, 1047-1057. *Véase también* Embarazo, farmacología en
Fármacos a base de hierbas, 1131-1141, 1133*t*
ajo, 1135-1136
aspectos clínicos de, 1132
cardo de leche, 1138-1139
equinácea, 1134-1136
ginkgo, 1136-1137
ginseng, 1137-1138
hechos históricos y regulatorios en, 1132
hierba de San Juan, 1139-1140
historia de, 1132
literatura en, 1131
saw palmetto, 1141
toxicidad de, 3
Fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos, 137-155, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
antagonistas de los receptores α, 156-162, 170*t*-171*t*
antagonistas de los receptores β, 162-170, 170*t*-171*t*
tiroides, acción de los betabloqueadores, 696
Fármacos agonistas de receptores β, 225*t*
Fármacos antagonistas de receptores β

angina de pecho tratada con, 194, 206-207, 210*t*
con nitratos, 208, 209*t*
arritmias tratadas con, 168, 243, 250*t*, 251*t*
como agonistas inversos, 162
elección de, 169
estructura de, 162, 163*f*
farmacocinética de, 162, 164*t*
farmacodinámica de, 162-165
efectos metabólicos y endocrinos en, 164-165
efectos no betabloqueadores en, 164*t*, 165
en el ojo, 164
en el sistema cardiovascular, 162-163, 164*f*
en las vías respiratorias, 163-164
para el glaucoma, 165*b*, 166*t*
farmacología clínica de, 167-169
arritmias cardiacas, 168
cardiopatía isquémica, 167*f*, 167-168, 168*f*
enfermedades neurológicas, 168-169
glaucoma, 168
hipertensión, 167
hipertiroidismo, 168
insuficiencia cardiaca, 168
miscelánea, 169
trastornos cardiovasculares, otros, 168
hemorragia varicosa tratada con, 1114
hipertensión tratada con, 179*t*, 182-183, 192*t*
esmolol, 183
labetalol, carvedilol y nebivolol, 183, 192*t*
metoprolol y atenolol, 179*t*, 183
nadolol, carteolol, betaxolol y bisoprolol, 183
pindolol, acebutolol y penbutolol, 183
propranolol, 179*t*, 182-183
hipertiroidismo tratado con, 696, 698, 700, 701*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 221
crónica, 222
dobutamina, 219
preparaciones disponibles, 226*t*
interacciones medicamentosas de, 1161*t*
latanoprost y agentes relacionados, 337
manejo del envenenamiento para, 1041*t*, 1043
preparaciones disponibles, 171*t*
hipertensión tratada con, 193*t*
tipos de, 164*t*, 165-167
toxicidad de, 169-170
Fármacos anticonvulsivos, 409-439, 433*t*, 435*t*-437*t*
convulsiones generalizadas tratadas con, 428-430
ácido valproico y valproato de sodio, 426*f*, 426-427, 436*t*
etosuximida, 428-429, 433*t*, 437*t*
fensuximida y metsuximida, 429*f*
convulsiones parciales y convulsiones tonicoclónicas generalizadas tratadas con, 413-421
carbamazepina, 413-417, 415*f*, 433*t*, 435*t*
eslicarbazepina, 417, 433*t*, 435*t*
ezogabina (retigabina), 421, 433*t*
felbamato, 425-426, 433*t*
fenitoína, 418*f*, 418-419, 419*f*, 433*t*, 435*t*
fenobarbital, 424, 433*t*, 436*t*
gabapentina y pregabalina, 420, 433*t*, 436*t*
lacosamida, 417-418, 433*t*, 435*t*
lamotrigina, 422, 433*t*, 435*t*
levetiracetam, 422-423, 433*t*, 436*t*
mefenitoína, etotoína, y fenacemida, 419-420
oxcarbazepina, 417, 433*t*, 435*t*
perampanel, 423-424, 433*t*, 437*t*
primidona, 424-425, 425*f*, 433*t*, 436*t*
retigabina, 421, 433*t*, 437*t*
rufinamida, 430, 433*t*, 436*t*
stiripentol, 431, 433*t*
tiagabina, 420-421, 433*t*, 437*t*
topiramato, 427-428, 433*t*, 436*t*
vigabatrina, 431, 433*t*, 437*t*
zonisamida, 428, 433*t*, 436*t*
desarrollo de, inicial, 409-410, 412*f*
desarrollo, 435
epilepsia tratada con
acetazolamida, 432
benzodiazepinas, 432, 437*t*
estructura de, 418*f*
farmacocinética de, 411-413, 412*f*
farmacología clínica de, 432-433, 433*t*
objetivos moleculares para
en excitatoria, sinapsis glutamatérgica, 412*f*
en inhibitoria, sinapsis GABAérgica, 412*f*
preparaciones disponibles, 438*t*
química de, 412*f*
toxicología de
retirada en, 434
suicidio en, 434
teratogenicidad en, 434
Fármacos antihelmínticos, 938-947
Fármacos antimicobacterianos, 842-852, 851*t*
lepra
clofazimina, 851
dapsona y otra sulfona, 850
rifampina, 851, 851*t*
micobacterias atípicas, 849-850, 850*t*
tuberculosis, 842-849. *Véase también* Fármacos para la tuberculosis
Fármacos antimuscarínicos, 124. *Véase* Bloqueadores de receptores muscarínicos (antagonistas)
Fármacos antiprotozoarios, 917-937
amebiasis, 928-931
anfotericina, 932*t*, 935
benznidazol, 933*t*, 934
combinaciones de fármacos para la leishmaniasis visceral, 935
eflornitina, 931*t*, 934
estibogluconato de sodio, 930*f*, 932*t*, 933
malaria, 917-928
melarsoprol, 931*t*, 934
miltefosina, 935
nifurtimox, 933*t*, 934-935
nitazoxanida, 933-934
paromomicina, 932*t*, 935
pentamidina, 931, 932*t*, 933
preparaciones disponibles, 936*t*
suramina, 931*t*, 934
tripanosomiasis africana y otras infecciones por protozoos, 932*t*-933*t*
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *Disease-modifying antirheumatic drugs*), 649-659
abatacept, 649-650
agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral, 653-656
adalimumab, 652-654, 654*f*
certolizumab, 654*f*, 654-655
efectos adversos de, 655-656
estructuras de, 654*f*
etanercept, 654*f*, 655
golimumab, 654*f*, 655
infliximab, 654*f*, 655
azatioprina, 650
belimumab, 658
ciclofosfamida, 650-651
ciclosporina, 651
cloroquina e hidroxicloroquina, 650
fundamentos de, 649
glucocorticoides, 658-659
inflamación tratada con, 643
inhibidores de la interleucina-1
anakinra, 657
canakinumab, 657
efectos adversos de, 658
mecanismo de acción de, 657
rilonacept, 657-658
leflunomida, 651
metotrexato, 651-652
micofenolato mofetilo, 652
preparaciones disponibles, 664*t*
rituximab, 652
sulfasalazina, 652-653
terapia de combinación, 658
tocilizumab, 653
tofacitinib, 656-657

Fármacos antitiroideos, 689-696, 701*t*
agentes bloqueadores de receptor adrenérgico, 696
bocio no tóxico, 700
enfermedad de Graves tratada con, 698
farmacología básica de, 689-692
farmacología clínica de, 696-700
hipertiroidismo, 698-699. *Véase también* Hipertiroidismo
inhibidores de aniones, 695
neoplasias tiroideas, 700
preparaciones disponibles, 701*t*
tioamidas, 693-695, 694*f*, 701*t*
yodo radiactivo, 695-696, 701*t*
yoduros, 695, 701*t*
Fármacos bloqueadores de los colinorreceptores, 124-134, 135*t*
bloqueadores de los receptores muscarínicos, 124-129
farmacología clínica de, 130-133
farmacología de, 124-129
farmacología de fármacos bloqueadores ganglionares en, 133-134
preparaciones disponibles, 136*t*
subgrupos de, 124
Fármacos bloqueadores de acetilcolina, 124,
para parkinsonismo, 501*t*, 501-502, 508*t*
Fármacos bloqueadores neuromusculares, 474-475, 488*t*-489*t*
aumento de la presión intragástrica, 483
aumento de la presión intraocular, 483
despolarizantes
farmacocinética de, 477-478, 478*t*
mecanismo de acción, 478*f*-479*f*, 479*t*, 480
dolor muscular, 483
efectos cardiovasculares, 481-482
enfermedad y envejecimiento en la respuesta neuromuscular, 484
evaluación de la transmisión neuromuscular, 479*f*, 480-481
farmacocinética de, 476-477
farmacología clínica de, 480-485
función neuromuscular normal y, 474-475, 475*f*
fundamentos de, 474
hipercaliemia, 483
historia de, 474
interacciones medicamentosas, 483
mecanismo de acción de, 478*f*-479*f*, 478-480
no despolarizantes
farmacocinética de, 476-477, 478*t*
mecanismo de acción, 475*f*, 478*f*, 478-479, 479*f*, 479*t*
parálisis del músculo esquelético, 480
preparaciones disponibles, 490*t*
química de, 476, 476*f*, 477*f*
reversión del bloqueo no despolarizante en, 483
usos de, 484-485
Fármacos bradicárdicos, 207. *Véase también* Fármacos específicos
Fármacos de club, 587
Fármacos de degeneración macular relacionados con la edad
con Alzheimer e hipertensión, 1058, 1067
en ancianos, 1065
Fármacos de homeostasis mineral ósea, 772, 789*t*
farmacología clínica de, 782-789
enfermedad de Paget del hueso, 788-789
niveles de calcio en, suero anormal
hipercalcemia, 782-783
hipocalcemia, 783-784
niveles de fosfato en, suero anormal
hiperfosfatemia, 784
hipofosfatemia, 784
oxaluria entérica, 789
presentación en, 782
usos de la hormona reguladora de minerales en, 784-788
deficiencia/insuficiencia de vitamina D, nutricional, 785
enfermedad renal crónica, 785-786
hipercalciuria idiopática, 788
hiperparatiroidismo, primario, 784
hipofosfatemia ligada al X y autosómica dominante, 787-788
hipoparatiroidismo, 784-785
osteodistrofia intestinal, 786
osteoporosis, 786-787, 787*f*
raquitismo hereditario resistente a la vitamina D, 788
raquitismo nutricional, 788
raquitismo por deficiencia de pseudovitamina D, 788
síndrome nefrótico, 788
farmacología de, 772-773, 773*f*
preparaciones disponibles, 790*t*
reguladores hormonales, principales, 774-778
factor de crecimiento fibroblástico, 23, 777, 778*t*
hormona paratiroidea, 774*f*, 774-775, 778*t*
interacción entre PTH, FGF23 y vitamina D en, 777-778
vitamina D, 775-777, 776*f*, 777*t*, 778*t*
reguladores hormonales, secundarios
calcitonina, 778
estrógenos, 779
glucocorticoides, 779
reguladores no hormonales, 779-782
bifosfonatos, 779*f*, 779-781, 789*t*
calcimiméticos, 781
denosumab, 781
diuréticos de tiazida, 781
flúor, 781
ranelato de estroncio, 782
vitamina D en, 773, 774*f*, 789*t*
Fármacos del canal de cloruro
arritmias tratadas con, 248
preparaciones disponibles, 251*t*
Fármacos del sistema nervioso central (CNS, *Central nervous system*), en ancianos, 1061-1063
analgésicos, 1061
antipsicóticos y antidepresivos, 1061-1062
enfermedad de Alzheimer, 1062*f*, 1062-1063, 1063*t*
sedantes-hipnóticos, 1061
Fármacos estabilizadores del estado de ánimo, 524-528, 528*t*-529*t*
Fármacos huérfanos, 18
Fármacos metilxantinas. *Véase también* Fármacos específicos
asma tratada con, 352*f*, 352-353, 362*t*
preparaciones disponibles, 363*t*
Fármacos micobacterianos, 842-852, 851*t*. *Véase también* Fármacos antimicobacterianos; Agentes específicos
Fármacos oftálmicos. *Véase también* Tipos específicos
degeneración macular, relacionada con la edad, 1065
en ancianos
glaucoma, 1064
Fármacos para dormir, 390*b*
Fármacos para el asma, 346-365, 362*t*-363*t*. *Véase también* Fármacos específicos
antagonistas de leucotrienos, 356*f*, 356-357, 362*t*
anticuerpos monoclonales antiIgE, 357, 362*t*
antimuscarínicos, 353-354, 354*f*
corticosteroides
inhalados, 354-355, 362*t*
sistémicos, 354-355, 362*t*
cromolín, 355-356, 362*t*
direcciones futuras en, 358
farmacología clínica de, 358-361
antagonistas de leucotrienos, 360
antagonistas muscarínicos, 359
anticuerpo monoclonal antiIgE, 360
broncodilatadores, 359
corticosteroides, 359
manejo del asma aguda, 359
terapias antiinflamatorias, otros, 360
fisiopatología del asma en, 347-348, 348*f*
metilxantinas, 352*f*, 352-353, 362*t*
nedocromil, 355-356, 362*t*
preparaciones disponibles, 362*t*
simpatomiméticos, 349-352, 350*f*, 362*t*
beta2-selectivo, 351
toxicidades de, 351-352
usos preventivos de, 360
Fármacos para el glaucoma, 165*b*, 166*t*

colinomiméticos, 118
Fármacos para el resfriado, hipertensión de, 1120, 1130
Fármacos para el trastorno de la coagulación, 608-625
agentes antiplaquetarios, 619-620, 624*t*
ácido acetilsalicílico, 619-620
antagonistas GP IIb/IIIa, 621
cilostazol, 621
dipiridamol, 621
tienopiridinas, 620
anticoagulantes, 611-618, 624*t*
antitrombótica, 624*t*
factor VIIa, recombinante, 622*t*, 623, 624*t*
fibrinolíticos, 611*f*, 618-619, 624*t*
fracciones de plasma, 621-623, 622*t*, 624*t*
inhibidores fibrinolíticos, 622*t*, 623, 624*t*
vitamina K para trastornos hemorrágicos, 614*f*, 621, 622*t*
Fármacos para la amebiasis, 928-931
emetina y dehidroemetina, 929*t*, 931
furoato de diloxanida, 929*t*, 930*f*, 930-931
metronidazol y tinidazol, 929*t*, 929-930, 930*f*
preparaciones disponibles, 936*t*
sulfato de paromomicina, 929*t*, 931
yodoquinol, 929*t*, 930, 930*f*
Fármacos para la anemia, 591-600. *Véase también* Agentes específicos
ácido fólico, 598-600, 599*b*, 599*f*
andrógenos y esteroides anabólicos, 742
hierro, 592-596, 593*f*, 594*t*
preparaciones disponibles, 607*t*
vitamina B_{12}, 596-598, 597*f*
Fármacos para la dispepsia no ulcerosa
antagonistas del receptor H_2, 1091
inhibidores de la bomba de protones, 1094
metoclopramida y domperidona, 1097-1098
Fármacos para la enfermedad ácido péptica, 1087-1095, 1115*t*
agentes protectores de la mucosa
análogos de la prostaglandina, 1096
compuestos de bismuto, 1096
mecanismos de, 1095
sucralfato, 1095
agentes reductores de la acidez intragástrica, 1087-1095, 1115*t*
antagonistas del receptor H_2, 1089-1091
antiácidos, 1088-1089
inhibidores de la bomba de protones, 1091-1095
secreción ácida, 1087-1088, 1088*f*
Fármacos para la enfermedad gastrointestinal, 1087-1119, 1115*t*-1116*t*. *Véase también* Fármacos específicos
análogo del péptido 2 similar al glucagón para el síndrome del intestino corto, 1113
antidiarreicos, 1100-1101, 1115*t*
antieméticos, 1103-1106, 1116*t*
enfermedad inflamatoria intestinal, 1106-1112, 1116*t*
enfermedades ácido-pépticas, 1087-1095, 1115*t*
estimuladores de la motilidad gastrointestinal, 1096-1098, 1115*t*
hemorragia variceal, 1114, 1116*t*
laxantes, 1098-1100, 1115*t*
preparaciones disponibles, 1117*t*
síndrome del intestino irritable, 1101-1103, 1115*t*
suplementos de enzimas pancreáticas, 1112-1113, 1116*t*
terapia con ácido biliar para cálculos biliares, 1113-1114, 1116*t*
Fármacos para la hemorragia varicosa
fármacos bloqueadores de receptores β, 1114
preparaciones disponibles, 1117*t*
somatostatina y octreótido, 1114, 1116*t*
vasopresina y terlipresina, 1114
Fármacos para la hiperlipidemia, 632-638, 640*t*
activación de la quinasa por AMP, 638
combinaciones
derivados del ácido fíbrico y resinas de unión a ácidos biliares, 639
inhibidores de HMG CoA reductasa y resinas de unión a ácidos biliares, 639
inhibidores de la reductasa y ezetimiba, 639
inhibidores de la reductasa y fenofibrato, 639
inhibidores de niacina y reductasa, 639
resinas de enlace de niacina y ácido biliar, 639
resinas, ezetimiba, niacina e inhibidores de la reductasa, 639
uso de, 638
derivados del ácido fíbrico, 634-635, 635*f*
inhibición antisentido de la síntesis de Apo B-100, 638
inhibición de CETP, 638
inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, 638
inhibidores de HMG-CoA reductasa, competitivas, 632-634, 633*f*, 639*t*
inhibidores de la absorción intestinal de esteroles, 637, 640*t*
niacina, 636, 640*t*
resinas de unión a ácidos biliares, 636-637, 640*t*
Fármacos para la infertilidad
hembra, hormona liberadora de gonadotropina, 677
varón
hCG y hMG, 675
hormona liberadora de gonadotropina, 677
Fármacos para la lepra
clofazimina, 851
dapsona y otra sulfona, 850
rifampicina, 851, 851*t*
Fármacos para la malaria, 917-928
amodiaquina, 919*f*, 920*t*, 921
antibióticos
clindamicina, 927
doxiciclina, 920*t*, 927-928
espiramicina, 928
artemisinina, 919*f*, 920*t*, 922-923
artesunato, 922-923
artesunato-amodiaquina, 922*t*, 922-923
artesunato-sulfadoxina-pirimetamina, 922*t*, 922-923
atovacuona, 919*f*, 926
atovacuona-proguanil, 920*t*
caso de estudio en, 917, 937
clasificación de, 917
cloroquina, 919*f*, 920*t*. *Véase también* Cloroquina
dihidroartemisinina-piperaquina, 922, 922*t*
en viajeros, 920*t*
estructura química de, 919*f*
halofantrina, 919*f*, 920*t*, 928
inhibidores de la síntesis de folato, 926
fansidar, 926
pirimetamina, 919*f*, 926
proguanil, 919*f*, 926
sulfadoxina, 919*f*, 926
sulfadoxina-pirimetamina, 920*t*
lumefantrina, 919*f*, 920*t*, 928
malarone, 920*t*, 926
mayor, 919*f*, 920*t*
mefloquina, 919*f*, 924-925
para el tratamiento, 922*t*
piperacina, 919*f*, 920*t*, 922, 922*t*
preparaciones disponibles, 936*t*
primaquina, 919*f*, 920*t*, 925-926
quimioprofilaxis y tratamiento de, 918, 920*t*-921*t*
quinidina, 923-924
quinina, 919*f*, 920*t*, 923-924
Fármacos para la tripanosomiasis africana
antiprotozoarios, 931-935, 932*t*-933*t*. *Véase también* Fármacos antiprotozoarios
benznidazol, 933*t*, 934
eflornitina, 931*t*, 934
melarsoprol, 931*t*, 934
pentamidina, 931, 931*t*, 933

suramina, 931*t*, 934
Fármacos para la tripanosomiasis americana
benznidazol, 934
nifurtimox, 933*t*, 934-935
Fármacos para la tripanosomiasis, 931-935, 932*t*-933*t*. *Véase también* Fármacos antiprotozoarios
Fármacos para la tuberculosis, 842-849, 851*t*
etambutol, 842, 843*t*, 845-846, 851*t*
isoniazida, 842-845, 843*t*, 851*t*
pirazinamida, 842, 843*t*, 846, 851*t*
preparaciones disponibles, 852*t*
rifampina, 842, 843*t*, 845, 851*t*
segunda línea, 846-849
ácido aminosalicílico, 843*t*, 848
bedaquilina, 843*t*, 849
capreomicina, 843*t*, 847
cicloserina, 843*t*, 847
estreptomicina, 843*t*, 846-847, 851*t*
etionamida, 843*t*, 847
fluoroquinolonas, 848
kanamicina y amikacina, 843*t*, 848
linezolid, 848-849
rifabutina, 843*t*, 849
rifapentina, 843*t*, 849
tipos y dosificación de, 843*t*
Fármacos para leishmaniasis, 931-935, 932*t*-933*t*. *Véase también* Fármacos antiprotozoarios
estibogluconato de sodio, 930*f*, 932*t*, 933
nitazoxanida, 933-934
pentamidina, 931, 933
preparaciones disponibles, 936*t*
visceral
anfotericina, 935
combinaciones de fármacos, 935
miltefosina, 935
paromomicina, 935
Fármacos profilácticos causales, para la malaria, 917
Fármacos que prolongan el potencial de acción (clase 3), arritmia tratada con, 243-245, 251*t*
amiodarona, 239*t*, 240*t*, 243-244, 251*t*
dofetilida, 239*t*, 240*t*, 245, 251*t*
dronedarona, 239*t*, 240*t*, 244, 251*t*
ibutilida, 239*t*, 240*t*, 245, 251*t*
preparaciones disponibles, 252*t*
sotalol, 239*t*, 240*t*, 244-245, 251*t*
Fármacos sedantes-hipnóticos, 381-394, 394*t*
acciones de, 381
acciones hipnóticas, 381
acciones sedativas de, 381
buspirona, 288-289, 383, 385*b*, 394*t*
clasificación química de
barbitúricos, 382, 383*f*
benzodiazepinas, 381, 382*f*
hipnóticos más nuevos, 382-383, 383*f*
curvas dosis-respuesta para, 381, 382*f*
dosis letal de, 392
efectos adversos de, 392
en ancianos, 1061
en el embarazo, 383
farmacocinética de, 383-386
absorción y distribución, 383
biodisposición en, factores en, 386
biotransformación en
barbitúricos, 386
benzodiazepinas, 384*f*, 384-385, 385*t*
hipnóticos más nuevos, 385*t*, 386
excreción en, 386
farmacodinámica de, 386-389
efectos de nivel de órgano en, 388-389
farmacología molecular del receptor GABAA en, 386, 387*f*
heterogeneidad del receptor GABA y selectividad farmacológica en, 387*b*
ligandos del sitio de unión a la benzodiazepina en, 387-388
neurofarmacología en, 386-387
versatilidad del complejo receptor GABA del canal de cloruro en, 386, 387*f*, 388*b*
farmacología clínica de, 390*t*, 390-393
delirium tremens, 391
dosificaciones, 394*t*
estados de ansiedad, 390-391
otros usos terapéuticos, 391-392
problemas para dormir, 391
retirada de la dependencia fisiológica, 393
manejo del envenenamiento para, 1041*t*, 1045
preparaciones disponibles, 394*t*
ramelteón, 382, 384*b*, 394*t*
sobredosis de, 392
tasimelteón, 382
tolerancia y dependencia, 389-390
toxicología de
acciones tóxicas directas, 392
alteraciones de la respuesta farmacológica en, 392-393
interacciones medicamentosas en, 393
Fármacos tiroideos, 689-692, 701*t*. *Véase también* Fármacos antitiroideos; Fármacos específicos
farmacología básica de, 689-692
farmacología clínica de, 696-698
coma mixedematoso, 697
hipotiroidismo, 694*t*, 696*t*, 696-698
preparaciones disponibles, 701*t*
Fasidotrilat, 310, 317*t*
Fasudil, 313*b*
angina de pecho tratada con, 207, 210*t*
hipertensión pulmonar tratada con, 313*b*
FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos, 15
Febuxostat, 662-663
FEIBA, 623
Felbamato, 425-426, 433*t*
Felodipino
angina de pecho tratada con, 203*t*
hipertensión tratada con, 187
Fenacemida, 419-420
Fenantrenos, 567, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
acciones analgésicas de receptores mixtos, 569, 572*t*
agonistas leves a moderados, 568, 572*t*
Fenciclidina (PCP, *Phencyclidine*)
descripción de, 577*t*, 580
receptores ionotrópicos en, 585
Fenelzina, 539*f*, 540*t*, 546*t*, 550*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos; Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOIs, *Monoamine oxidase inhibitors*)
Fenilbutazona, 644*f*. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
Fenilefrina, 141*t*, 146*f*, 149, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
bloqueadores ganglionares en respuesta cardiovascular a, 145, 147*f*
estructura de, 144*f*
respuestas cardiovasculares a, 146*t*
Fenileptilaminas. *Véase también* Agonistas opioides
fuerte, 567, 572*t*
leve a moderado, 568
Feniletilamina, 144*f*. *Véase también* Catecolaminas; Simpatomiméticos
Fenilpiperidinas. *Véase también* Agonistas opioides
fuerte, 568, 572*t*
leve a moderado, 568
Fenitoína
convulsiones tratadas con, 418*f*-419*f*, 418-419, 433*t*, 435*t*
en neonatos, 1053*t*
interacciones medicamentosas de, 1169*t*-1170*t*
Fenindiona, 614*f*
Fenobarbital, 393*t*. *Véase también* Barbitúricos
convulsiones tratadas con, 424, 433*t*, 436*t*
en neonatos, 1053*t*
estructura de, 383*f*
teratogenicidad de, 434
Fenofibrato
con inhibidores de la reductasa, 639
descripción de, 634-635, 635*f*, 639*t*

Fenol, 899
Fenoldopam, 151, 154*t*, 186, 192*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
Fenólicos, 899
Fenómeno de encendido y apagado, 497
Fenómeno de sobreimpulso, 38
Fenómeno Jod-Basedow, 695
Fenoprofeno, 645*t*
Fenotiazinas
  derivados de
  propiedades antieméticas de, 1105-1106
    estructura química de, 513*f*, 514-515, 515*t*
    psicosis tratada con, 513*f*, 514-515, 515*t*
Fenoxibenzamina, 24, 157*f*, 159, 159*t*, 170*t*, 184, 291. *Véanse también* Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos
Fensuximida, 429*f*
Fentanilo. *Véase también* Agonistas opioides
  descripción de, 555*t*, 567-568, 572*t*
  transdérmico, 564
Fentermina + topiramato, 289*b*, 290*t*
Fentolamina, 157*f*-158*f*, 159, 159*t*, 170*t*, 184. *Véase también* Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos
Feocromocitoma
  antagonistas de los receptores alfa para, 160-161, 161*f*
  caso de estudio de, 156, 172
Ferumoxytol, 595, 605*t*
Fesoterodina, 131. *Véase también* Bloqueadores de receptores muscarínicos
Fexofenadina, 281, 282*f*, 283*t*, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
Fibras adrenérgicas, 90*f*, 93
Fibras colinérgicas, 90*f*, 93
Fibras noradrenérgicas, 90*f*, 93
Fibras parasimpáticas preganglionares, 91
Fibratos
  con resinas de unión a ácidos biliares, 639
  descripción de, 634-635, 635*f*, 639*t*
Fibrilación auricular
  agentes antiarrítmicos para, 249*b*
  con disfunción ventricular izquierda, 228, 253
  electrocardiograma de, 236*f*
Fibrilación ventricular, 236*f*
Fibrinólisis, 611, 611*f*
Fibrinolíticos, 618-619, 624*t*
Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23, *Fibroblast growth factor 23*)
  en el intestino, los huesos y los riñones, 778*t*
  homeostasis ósea, 773, 773*f*, 777-778
Fibromas, uterinos, 677
Fibrosis quística
  canales de cloruro en, 248*b*
  corazón y, 248*b*
Fidaxomicina, 896, 902*t*
Fiebre de aguas negras, 924
Fiebre del heno, 283
Fiebre del humo de cadmio, 1017
Fiebre del humo del polímero, 1016
Filantototoxina, 370*t*
Filgrastim, 602*t*, 602-604, 603*f*, 606*t*
Finasterida
  acciones antiandrogénicas de, 743, 744*f*, 745*t*
  uso dermatológico de, 1085
Finerenona, 220, 266
Fisiología experimental, 2
Fisostigmina, 122*t*
  absorción de, 115
  estructura de, 115, 116*f*
  química y farmacocinética de, 115-117
  reversión de intoxicación antimuscarínica utilizando, 120
Flavina monooxigenasa, 61*t*, 69
Flecainida, 239*t*, 240*t*, 242, 251*t*
Flucitosina, 855*f*, 856, 861*t*
Flucloxacilina, 83*t*, 84*f*, 84-85
Fluconazol
  dermatológico, 1073
  descripción de, 857*f*, 858, 858*t*, 861*t*
Fluctuaciones de respuesta, de levodopa, 497
Fludarabina, 958*t*, 961
Fludrocortisona, 709*t*, 715. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Flufenazina
  enfermedad de Huntington tratada con, 505, 508*t*
  psicosis tratada con, 511-524, 513*f*, 520*t*, 528*t*. *Véase también* Agentes antipsicóticos
Flujo de salida sacro simpático, 93
Flujo sanguíneo coronario, 195
Flumazenil, 387, 390, 392, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas, antagonistas de
Flunarizina, 291
Flunisolida, 355, 362*t*. *Véase también* Corticosteroides, inhalados (aerosol); Corticosteroides, sintéticos
Fluocinonida, 1080*t*
Flúor, 781
Fluoropirimidinas
  5-fluorouracilo, 958*t*, 959
  capecitabina, 958*t*, 959
Fluoroquinolonas, 837-840, 840*t*
  actividad antibacteriana de, 837-839, 838*f*, 838*t*
  efectos adversos de, 839-840
  farmacocinética de, 838*t*, 839
  mecanismo de acción de, 837
  preparaciones disponibles, 840*t*
  química de, 836, 838*f*
  resistencia de, 839
  tuberculosis tratada con, 848
  usos clínicos de, 839
Fluoxetina
  acción serotonérgica de, 291
  depresión tratada con, 532, 549*t*, 552
  dosificación de, 546*t*
  efectos bloqueadores de, 542*t*
  envenenamiento con, 1042
  farmacocinética de, 540*t*
Fluoximesterona, 740-743, 741*t*. *Véase también* Andrógenos y esteroides anabólicos
Fluprednisolona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Flurazepam. *Véase también* Benzodiazepinas
  descripción de, 382*f*, 393*t*
  farmacocinética de, 385*t*
Flurbiprofeno, 644*f*, 645*t*, 647. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
Flutamida, 744, 744*f*, 972
Fluticasona, 355, 362*t*. *Véase también* Corticosteroides, inhalados (aerosol)
Fluvastatina, 632-634, 639*t*
Fluvoxamina, 546*t*, 550*t*
Focomelia, inducida por la talidomida, 1049
Folacina, 606*t*. *Véase también* Ácido fólico
Folículos, 721
Folitropina alfa, 674, 683*t*
Folitropina beta, 674, 683*t*
Fomepizol, 405, 406*t*
Fondaparinux, 612-616. *Véase también* Heparina
Forma, fármaco, 4
Formaldehído, 900
Formalina, 900
Formoterol, 351, 362*t*
Fórmula Cockcroft-Gault, 1060
Fosamprenavir, 872*t*, 880
Fosaprepitant, 314, 317*t*, 1105. *Véase también* Sustancia P, antagonistas de
Foscarnet, 868*t*, 869
Fosfato
  en la homeostasis ósea, 773, 773*f*
  hiperfosfatemia sérica anormal, 784
  para hipercalcemia, 783
  para hipofosfatemia, 784

para hueso, 790*t*
Fosfato de sodio, 1098
Fosfato de triortocresilo (TOCP, *Triorthocresyl phosphate*), 121, 1011
Fosfentoína, 418, 435*t*
Fosfoinosítidos
como segundos mensajeros, 32-34, 34*f*
descripción de, 32
Fosfomicina, 810-811
Fosforamidona, 312
Fosforilación, 32, 33*f*, 35
Fosinopril, 187
Fospropofol, 452-453
Fracciones de plasma, 621-623, 622*t*, 624*t*
Frecuencia cardiaca, 216
Frecuencia de alelos, 75*t*
Frecuencia urinaria, después de la prostatectomía, 124, 136
Frovatriptán, 291*t*, 296*t*
Fuego de San Antonio, 292
Fuentes de información, 18-19
Fulvestrant, 739
Fumar cigarrillos, 120
Fumar, 120, 583. *Véase* Nicotina
Fumarato ferroso, 595*t*, 605*t*
Función inmune, sistema nervioso autonómico activado, 89
Función neuromuscular, 474-475, 475*f*
Furanocoumarinas, 72
Furoato de diloxanida, 929*t*, 930*f*, 930-931
Furosemida, 224*t*. *Véase también* Diuréticos
diuresis usando, 262*f*, 262*t*, 262-264, 273*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 221, 224

G

G6PD, 77*t*, 82. *Véase* Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *Glucose 6-phosphate dehydrogenase*)
GABA, 378. *Véase* Ácido gamma (γ)-aminobutírico (GABA, *Gamma (γ)-aminobutyric acid*)
Gabapentina
acciones espasmolíticas de, 487
analgesia usando, 560*b*
convulsiones tratadas con, 420, 433*t*, 436*t*
síndrome de piernas inquietas tratado con, 507
temblor tratado con, 503
Galanina, 92*t*
Galantamina, 1063
Gametocidas, malaria, 917
Gamma-delta T (γδT), 978
Ganaxolone, 435
Ganciclovir, 868, 868*t*
Ganglios pélvicos, 91
Ganglios prevertebrales, 91
Ganirelix, 678-679, 683*t*
Gantacurio, 477. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
Gases, tóxicos, 1041*t*, 1043, 1044*t*
Gasto cardiaco, 174, 444
Gastrinoma, 1094
Gastritis, relacionada con el estrés
antagonistas del receptor H_2 para, 1091
inhibidores de la bomba de protones para, 1091
Gatifloxacina, 838
Gemcitabina, 958*t*, 960, 973
Gemfibrozil, 634-635, 635*f*, 639*t*
Gemifloxacina, 838
Gen CFTR, 248*b*
Gen *SLCO1B1* farmacogenómico, 77*t*, 80*t*, 82-83
Género, en el metabolismo de los fármacos, 69
Genes de resistencia a múltiples fármacos (MDR, *Multidrug resistance*), 38
Genes supresores de tumores, en cáncer, 949
Gentamicina
dermatológico tópico, 1071
descripción de, 827*f*, 830-831, 833*t*
Gerente de beneficios de farmacia privada, 1154
Germander, 1133*t*
Giardiasis, 933-934. *Véase también* Fármacos para la amebiasis
Gigantismo, 672
Ginecomastia, 267
Ginkgo (*Ginkgo biloba*), 1136-1137
Ginseng, 1137-1138
Glándula hipofisaria, 667, 668*f*
Glándula tiroides
autorregulación de, 688*f*, 689
estimuladores anormales de, 689
funcion de
en el metabolismo de los fármacos, 72
evaluación de, 688-689, 690*t*
metabolismo del yoduro en, 687
Glándulas endocrinas, 307
Glándulas exocrinas, 307
Glándulas salivales, 148
Glándulas sudoríparas apocrinas, 148
Glargina, 755, 769*t*. *Véase también* Insulina
Glaucoma agudo de ángulo cerrado, 118
Glía, 368, 368*f*
Gliburida, 758, 769*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Glicentina, 750
Glicina
acciones espasmolíticas de, 487
en CNS, 376*t*, 378
en el cerebro, 373
Gliclazida, 759, 769*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Glimepirida, 759, 769*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Glipizida, 758-759, 769*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Globulina antilinfocítica (ALT, *Antilymphocyte globulin*), 990
Globulina antitimocítica (ATG, *Antithymocyte globulin*), 990
Globulina hiperinmune de serpiente de coral, 991
Glóbulos rojos, 53
Glucagón, 165, 747, 749-751
Glucocorticoides, 1001. *Véase también* Corticosteroides
artritis reumatoide tratada con, 658-659
en la homeostasis ósea, 779
encuadernación de, 27, 27*f*
enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1109
gota tratada con, 663
hipercalcemia tratada con, 783
inflamación tratada con, 643
usos inmunosupresores de, 985*t*, 985-986
Glucocorticoides, de origen natural, 704-709
estructuras de, 706*f*
farmacocinética de, 704-705, 705*f*
secreción circadiana en, 705*f*
vías biosintéticas en, 704*f*
farmacodinámica de
antiinflamatorio e inmunosupresor, 708
catabólico y antianabólico, 708
fisiológico, 707
mecanismo de acción en, 705-707, 707*f*
metabólico, 707-708
preparaciones disponibles, 718*t*
Gluconato ferroso, 595*t*, 605*t*
Glucopirrolato, 126*f*, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
Glucosa
intoxicación aguda con alcohol tratada con, 403
sangre, automonitoreo de, 753
Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *Glucose 6-phosphate dehydrogenase*)
características de, 77*t*
deficiencia de, 82, 82*t*
farmacogenómica de, 82, 82*t*
Glucosa en sangre, automonitoreo de, 753
Glucosamina, 1142-1143
Glucósidos cardiacos, 213. *Véase también* Digital; Digoxina
insuficiencia cardiaca tratada con, 213, 217-220, 219*f*, 225*t*
interacciones medicamentosas de, 1165*t*
Glucósidos digitálicos, interacciones medicamentosas de, 1165*t*
Glucósidos, cardiacos, 217. *Véase también* Digital; Digoxina

insuficiencia cardiaca tratada con, 213, 217-220, 219*f*, 225*t*
interacciones medicamentosas de, 1165*t*
Glufosato, 1013*f*, 1014
Glulisina, 769*t*. *Véase también* Insulina
Glutamato
en CNS, 375, 376*t*, 377*f*
en el cerebro, 373
en la depresión, 534-536
Glutaraldehído, 900
Glutatión transferasas (GSTs, *Glutathione transferases*)
de fase II genéticos en, 67*t*, 69
descripción de, 63, 64*f*, 64*t*
Glutetimida, 383*f*
Golimumab
descripción de, 993
enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1110-1112, 1111*t*
trastornos reumáticos tratados con, 654*f*, 655
Gonadarquía, 721
Gonadorelina, 676
Gonadotropina coriónica humana (hCG, *Human chorionic gonadotropin*)
farmacodinámica de, 674
infertilidad masculina tratada con, 675
propiedades de, 683*t*
química y farmacocinética de, 674
Gonadotropina menopáusica humana (hMG, *Human menopausal gonadotropin*), 673-674. *Véase también* Gonadotropinas
Gonadotropinas, 673-676
farmacodinámica de, 674
farmacología clínica de, 674-675, 675*f*
preparaciones disponibles, 685*t*
química y farmacocinética de, 673-674
toxicidad y contraindicaciones para, 676
Goserelina, 676, 972
Gosipol, 745
Gota
descripción de, 265, 659-660, 660*f*
fármacos para, 659-663
agentes uricosúricos, 660*f*, 661
alopurinol, 661-662, 662*f*
colchicina, 660*f*, 660-661
febuxostat, 662-663
glucocorticoides, 663
inhibidores de la interleucina-1, 663
NSAID, 661
pegloticasa, 663
preparaciones disponibles, 664*t*
Gradiente electroquímico, 231*b*
Grado de delgadez, 22*f*, 23
Gramicidina, 1070
Granisetrón
estructura química de, 1102*f*
propiedades antieméticas de, 1104
Grazoprevir, 890
Grelina, 747
Griseofulvina, 860
dermatológico, 1074
Grupos de fármacos, 10
GSK1440115, 318*t*
Guanabenz, 149, 154*t*, 180. *Véase también* Simpatomiméticos
Guanadrel, 181, 191
Guanethidina, 181-182, 191*t*
Guanfacina, 149, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
hipertensión tratada con, 180
tics tratados con, 506, 508*t*

H

Hachís. *Véase también* Cannabinoides
activación del receptor acoplado a proteína Gio por, 577*t*, 582-583, 583*f*
descripción de, 582
Halofantrina, 919*f*, 920*t*, 928
Halógenos
cloro, 899-900
fenólicos, 899
yodo, 899
yodóforos, 899
Haloperidol, 160
enfermedad de Huntington tratada con, 505, 508*t*
estructura de, 513*f*, 515, 515*t*
psicosis tratada con, 515, 515*t*, 520*t*, 529*t*
tics tratados con, 506, 508*t*
Halotano, 441-449. *Véase también* Anestésicos, inhalados
estructura de, 443*f*
propiedades de, 443*t*
Haplotipos, 75*t*, 142
Hematopoyesis, 591-592
Hemocromatosis, 596
Hemodiálisis, para envenenamiento, 1039*t*, 1040
Hemofilia A, 621-623, 622*t*
Hemofilia B, 621-623, 622*t*
Hemofilia C, 622*t*
Hemoglobina A1c, 752-753
Hemoglobina fetal, 592*b*
Hemorragia posparto, alcaloides del ergot para, 295
Hemorragia subaracnoidea, 205
Henbane, 125. *Véase también* Bloqueadores de receptores muscarínicos
Heparina, 612*f*, 612-616
administración y dosificación de, 613-614
contraindicaciones para, 613
embolia pulmonar tratada con, caso de estudio de, 608, 625
inversión de la acción de, 614
mecanismo de acción de, 612, 612*f*
monitoreo de, 612
química de, 612, 612*f*
toxicidad de, 613
Heparina de alto peso molecular (HMW, *High-molecular-weight*), 612*f*, 612-614. *Véase también* Heparina
Heparina de bajo peso molecular (LMW, *Low-molecular-weight*), 612*f*, 612-614
Heparina no fraccionada (UFH, *Unfractionated heparin*), 612*f*, 612-614. *Véase también* Heparina
Hepatitis
fármacos para, 884*t*, 884-891.
halotano, 449
Hepatitis B
tratamiento de, 863, 894
vacuna para, 1176*t*
Hepatitis por halotano, 449
Hepcidina, 592
Hepoxilinas, 325
Herbicidas, 1013-1014
bipiridilo (paraquat), 1013*f*, 1014
clorofenoxi (2,4-D), 1013*f*, 1013-1014
glifosato, 1013*f*, 1014
Herbicidas bipiridil, 1013*f*, 1014
Herbicidas clorofenoxi, 1013*f*, 1013-1014
Heroína. *Véase también* Agonistas opioides
activación de receptor acoplado a proteína Gio por, 581, 583*f*
descripción de, 567
Heterodímeros, 31
Heterorreceptores, 100, 102*t*
Hexacianoferrato férrico, 1033
Hexaclorociclohexano, 1075
Hexaclorofeno, 899
Hexacloruro de benceno, 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
Hexametonio, 133-134, 134*f*. *Véase también* Bloqueadores ganglionares
Hidralazina
hipertensión tratada con, 179*t*, 184-185, 191*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 222, 225*t*
Hidrato de cloral, 382, 383*f*
Hidrocarburos
alifáticos halogenados, 1009
aromáticos, 1009-1010
inhalantes, receptores ionotrópicos en, 585
Hidrocarburos alifáticos halogenados, 1009
Hidrocarburos aromáticos, 1009-1010
Hidroclorotiazida. *Véase también* Diuréticos
descripción de, 191*t*, 224*t*, 264*f*, 264-265, 273*t*
hipercalciuria tratada con, 788
Hidrocodona, 555*t*, 568, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Hidrocortisona
caso de estudio de, 719

natural, 704-709. *Véase también* Glucocorticoides, de origen natural
preparaciones disponibles, 718*t*
sintético, 709*t*, 710
tópico, 1079-1081, 1080*t*, 1081*t*
Hidrolizados, 61*t*
Hidromorfona, 555*t*, 567, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Hidroquinona, 1076
Hidroxicloroquina
artritis reumatoide tratada con, 650
usos inmunosupresores de, 989
Hidróxido de aluminio, 1089
Hidróxido de magnesio, 1089, 1098
Hidroxiprogesterona, 729*f*
Hidroxiurea, 592*b*
Hidroxizina, 283*t*, 383
Hidroxocobalamina, 596, 598, 606*t*
Hiedra venenosa, 983
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), 70, 71*t*, 1139-1140
Hierro, 592-596, 593*f*, 594*t*
efecto anticonceptivo hormonal femenino en, 733
en la hematopoyesis, 592
farmacocinética de, 592-594, 593*f*, 594*t*
farmacología clínica de, 593*f*, 594-596
indicaciones en, 594*t*, 594-595
terapia con hierro oral, 595, 595*t*
terapia con hierro parenteral, 595-596
toxicidad de, 596
farmacología de, 592
interacciones medicamentosas de, 1167*t*
manejo del envenenamiento por, 1045
preparaciones disponibles, 607*t*
toxicidad de, clínico, 596, 606*t*
Hierro dextrano, 595, 605*t*
Hígado
anticonceptivos en, hormonales femeninos, 733
biotransformación en, 57-58
efecto de primer paso, 48
enfermedad de. *Véase también* Hepatitis; *tipos específicos*
en el metabolismo de los fármacos, 72, 72*t*
Higiene de las manos, 897
Hiosciamina. *Véase también* Atropina; Bloqueadores de receptores muscarínicos
descripción de, 125, 135*t*
síndrome del intestino irritable tratado con, 1101
Hioscina, 125. *Véase también* Bloqueadores de receptores muscarínicos
acción de, 127, 128*f*
propiedades antieméticas de, 1106
Hiperalgesia inducida por opioides, 559
Hipercalcemia
descripción de, 782-783
diuréticos para, 272
Hipercalciuria idiopática, 788
Hipercaliemia, 231*b*
bloqueadores neuromusculares como causa de, 483
diuréticos ahorradores de potasio como causa de, 266-267
diuréticos de asa para, 263
manitol como causa de, 267-268
Hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH, *Autosomal recessive hypercholesterolemia*), 631
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica, 626, 641
Hipercolesterolemia familiar, 629*t*, 630, 631*f*
Hipercolesterolemias, primaria
colesterol 7α-hidroxilasa, 631
deficiencia de HDL, 631
enfermedad de almacenamiento de éster de colesterilo, 629*t*, 631
hipercolesterolemia autosómica recesiva, 631
hipercolesterolemia familiar, 629*t*, 630, 631*f*
hiperlipoproteinemia familiar combinada, 629*t*, 631
ligando apolipoproteína B-100 defectuoso familiar, 629*t*, 630
Lp(a) hiperlipoproteinemia, 629*t*, 631
manejo dietético para, 632
mutaciones ABCG5 y ABCG8, 631
PCSK9, 631
Hiperfosfatemia, 784
Hiperglucemia
antipsicóticos como causa de, 522
diuréticos de tiazida como causa de, 265
Hiperhidrosis, 133
Hiperlipidemia, 627-632. *Véase también* Hiperlipoproteinemias
antipsicóticos como causa de, 522
diuréticos de tiazida como causa de, 265
enfermedad de la arteria coronaria con, 194, 211
Hiperlipoproteinemia familiar combinada, 629*t*, 630, 631
Hiperlipoproteinemia(s), 627-631, 629*t*
definición de, 626
fisiopatología de, 627-631, 628*f*
manejo dietético, 632
secundaria, 631
Hipernatremia, 267-268
Hiperparatiroidismo, primario, 784
Hiperplasia prostática benigna (BPH, *Benign prostate hyperplasia*)
antagonistas de los receptores alfa para, 159, 161
saw palmetto para, 1141
Hiperplasia suprarrenal congénita, 710
Hiperprolactinemia
agonistas de la dopamina para, 679, 680*f*
alcaloides del ergot para, 295
antipsicóticos como causa de, 522
Hiperreactivo, 38
Hipersensibilidad a la tuberculina, 983
Hipersensibilidad de contacto, 983
Hipersensibilidad de tipo retardada (DTH, *Delayed-type hypersensitivity*), 983, 984*f*
Hipersensibilidad tipo I, 982, 983*f*, 998-1000
Hipersensibilidad tipo II, 982-983
Hipersensibilidad tipo III, 983, 999-1000
Hipersensibilidad tipo IV, 983, 984*f*
Hipertensión
agentes para, 173-193
antagonistas del receptor β para, 167
caso de estudio en, 173, 193
clasificación de, 173-174, 174*t*
consumo de alcohol y, 401
diagnóstico de, 173-174
diuréticos para, 271
enfermedad de la arteria coronaria y, anestesia con, 440
esencial, 174
etiología de, 174
factores de riesgo para, 174
inhibidores de la anhidrasa carbónica para, 259-260
maligna, 190
portal, 1114
pulmonar
eicosanoides para, 335
óxido nítrico para, 344
preparaciones disponibles, 318*t*
tratamiento de, 313*b*
resistente, polifarmacia y, 177*b*
secundaria, 174
suplementos nutricionales para, 1141
supresión del sistema renina-angiotensina para, 300, 320
Hipertensión diastólica, 174
Hipertensión maligna, 190
Hipertensión portal, 1114
Hipertensión pulmonar
caso de estudio de, 321, 338
eicosanoides para, 335
óxido nítrico para, 344
preparaciones disponibles, 318*t*
tratamiento de, 313*b*
Hipertensión sistólica, 174
Hipertensión sistólica aislada, 174
Hipertermia maligna, 288*t*
anestésicos como causa de, 449, 483
dantroleno para, 449, 488
succinilcolina como causa de, 449, 483
Hipertiroidismo, 698-699
bocio multinodular tóxico, 699
bocio uninodular tóxico, 699
dermopatía, 699

enfermedad de Graves, 698
neonatal, 700
manifestaciones de, 694*t*
oftalmopatía, 699
subclínico, 700
tiroiditis subaguda, 699
tirotoxicosis en el embarazo, 700
tirotoxicosis inducida por amiodarona, 700
tormenta tiroidea, 699
Hipertrigliceridemia
familiar, 629*t*, 630
primaria, 629*t*, 629-630
disbetalipoproteinemia familiar, 629*t*, 630
fundamentos de, 629
hiperlipoproteinemia familiar combinada, 630
hipertrigliceridemia familiar combinada, 629*t*
hipertrigliceridemia familiar, 629*t*, 630
quilomicronemia primaria, 629*t*, 629-630
secundaria, 629*t*
Hipertrigliceridemia familiar, 629*t*, 630
Hipertrigliceridemia familiar combinada, 629*t*
Hipertrofia miocárdica, 216
Hiperuricemia, 659-660
de diuréticos de asa, 263
tratamiento de. *Véase* Gota
Hipnóticos, 381, 394*t*. *Véase también* Fármacos sedantes-hipnóticos; Tipos específicos
farmacocinética de
absorción y distribución, 386
biodisposición, 386
biotransformación, 385*t*, 386
excreción, 386
farmacodinámica de, 386-389
farmacología clínica de, 390*t*
Hipocalcemia, 783-784
Hipocaliemia, 231*b*, 270
Hipoclorito de sodio, 899
Hipofibrinogenemia, 622*t*
Hipofosfatemia autosómica dominante, 787-788
Hipofosfatemia ligada a X, 787-788
Hipofosfatemia, 784
autosómica dominante, 787-788
ligada a X, 787-788
Hipoglucemia, 767
Hipogonadismo, primario, 725
Hipomagnesemia, a partir de diuréticos de asa, 263
Hiponatremia
de diuréticos de tiazida, 265
de manitol, 268
Hipoparatiroidismo, 784-785
Hiporreactivo, 38
Hipotálamo
descripción de, 667, 668*f*
hormonas y receptores de, 668*f*, 668-670, 669*t*
Hipotensión ortostática, 157, 1061
Hipotensión, respuesta renal a, 175
Hipótesis de la amina, para la depresión, 533, 534-536, 535*f*
Hipótesis de la dopamina
de esquizofrenia, 512-513
de la adicción, 579*b*
Hipótesis de monoamina, 533, 534-536, 535*f*
Hipótesis del glutamato, de la esquizofrenia, 513
Hipótesis Log-kill, 950, 950*f*
Hipótesis neurotrófica, para la depresión, 533*f*, 533-534
Hipotiroidismo, 696-698
coma mixedematoso, 697
congénito (cretinismo), 691, 696*t*
embarazo y, 697
en el metabolismo de los fármacos, 72
etiología y patogénesis de, 696, 696*t*
gestión de, 696-698
inducido por fármacos, 692*t*, 696*t*, 697-698
manifestaciones de, 691, 694*t*, 696
mixedema y enfermedad de la arteria coronaria, 697
subclínico, 697
Hipurato de metenamina, 897, 902*t*
Hirsutismo, 726, 734
Hirudin, 617
Histamina y agonistas de histamina, 277-281
almacenamiento y liberación de, 278
en CNS, 376*t*, 379
farmacodinámica de, 279-280
historia de, 278
química y farmacocinética de, 278
usos clínicos de, 281
Histrelina, 676
HIV, 870. *Véase* Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *Human immunodeficiency*)
HMG-CoA reductasa, 628*f*
Hoja de pedido del médico (POS, *Physician's order sheet*), 1147
Homatropina, 130*t*, 135*t* *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
Homeostasis mineral ósea
1,25-dihidroxivitamina D en, 773, 774*f*
calcio y fosfato en, 772, 773*f*
calcitonina en, 773, 774*f*
Homodímeros, 31
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *Adrenocorticotropic hormone*), 668*f*, 668-669, 669*t*
usos diagnósticos de, 670*t*
versus esteroides adrenocorticales, 713
Hormona antidiurética (ADH, *Antidiuretic hormone*), 268. *Véase* Vasopresina
Hormona del crecimiento (GH, *Growth hormone*), 668*f*, 668-669, 669*t*, 682*t*
deficiencia de, 667, 670-671, 686
farmacodinámica de, 670
farmacología clínica de, 671*t*
AIDS, 671
antienvejecimiento, 671
deficiencia de la hormona del crecimiento, 670-671
pacientes pediátricos de estatura corta, 671
síndrome del intestino corto, 671
química y farmacocinética de, 670
toxicidad y contraindicaciones para, 672
Hormona folículo-simuladora (FSH, *Follicle-simulating hormone*), 668*f*, 668-669, 669*t*
en la función ovárica, 720
en testículos, 740
farmacodinámica de, 674
química y farmacocinética de, 674
Hormona liberadora de corticotropina (CRH, *Corticotropin-releasing hormone*), 669, 669*t*
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *Gonadotropin-releasing hormone*), 669, 669*t*, 676-678, 739
acciones de, 676
en la función ovárica, 720
farmacodinámica de, 676-677
farmacología clínica de, 677-678
química y farmacocinética de, 676
toxicidad de, 678
usos de, 676
Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH, *Growth hormone-releasing hormone*), 669, 669*t*
Hormona liberadora de tirotropina (TRH, *Thyrotropin-releasing hormone*), 669, 669*t*
Hormona luteinizante (LH, *Luteinizing hormone*), 668*f*, 668-669, 669*t*
diagnóstico de la capacidad de respuesta de, GnRH en, 677
en la función ovárica, 721
farmacodinámica de, 674
química y farmacocinética de, 674
Hormona paratiroidea (PTH, *Parathyroid hormone*)
deficiencia de, 784
en el intestino, los huesos y los riñones, 778*t*
en la homeostasis mineral ósea, 774*f*, 774-775
Hormona simuladora de la tiroides (TSH, *Thyroid-simulating hormone*, tirotropina), 668*f*, 668-669, 670*t*

Hormonas
descripción de, 3. *Véase también* Hormonas específicas
secreción de, efecto de catecolaminas en, 148
Hormonas de la hipófisis anterior, 668-680, 682*t*-684*t*.
Hormonas de la hipófisis posterior, 680-682, 684*t*, 685*t*
agonistas de la dopamina, 679-680, 684*t*, 685*t*
antagonistas de la hormona del crecimiento, 672-673
análogos de somatostatina, 672*f*, 672-673
fundamentos de, 672
pegvisomant, 672
antagonistas del receptor de GnRH, 678-679
clasificación de, 668*f*, 668-669
fundamentos, 667
gonadotropinas, 673-676
farmacodinámica de, 674
farmacología clínica de, 674-675, 675*f*
preparaciones disponibles, 685*t*
química y farmacocinética de, 673-674
toxicidad y contraindicaciones para, 676
hormona del crecimiento, 670-672, 671*t*, 682*t*
hormona liberadora de gonadotropina y análogos, 676-678
acciones de, 676
farmacodinámica de, 676-677
farmacología clínica de, 677-678
química y farmacocinética de, 676
usos de, 676
mecasermina, 672, 682*t*
preparaciones disponibles, 685*t*
prolactina, 679
Hormonas de la hipófisis, para la anticoncepción masculina, 745
Hormonas de la hipófisis, posterior, 680-682, 684*t*
agonistas del receptor de vasopresina, 681-682, 684*t*, 685*t*
antagonista de oxitocina, 681
antagonistas del receptor de vasopresina, 682, 684*t*, 685*t*
estructuras de, 681*f*
oxitocina, 680-681, 681*f*, 684*t*
preparaciones disponibles, 685*t*
Hormonas gonadales e inhibidores, 720-746
ovarios, 720-732, 745*t*
para la anticoncepción en mujeres, 732-737
preparaciones disponibles, 745*t*
testicular, 740-745
andrógenos y esteroides anabólicos, 740-743, 741*t*, 745*t*
antiandrógenos, 743-745, 745*t*
anticoncepción masculina, 745
preparaciones, 741, 741*t*, 745*t*
supresión de andrógenos, 743, 744*f*, 745*t*
Hormonas ováricas, 720-732. *Véase también* Tipos específicos
andrógenos, 732
anticonceptivos, hormonales, en mujeres, 732-737
estrógenos, 722-727
funciones de, normal, 720-721
inhibina y activina, 732
preparaciones disponibles, 745*t*
progestinas, 727-731
relaxina, 732
Hormonas pancreáticas, 747-751
fundamentos de, 747
insulina, 747-749. *Véase también* Insulina
Hormonas testiculares, 740-745, 745*t*. *Véase también* Hormonas específicas
andrógenos y esteroides anabólicos, 740-743, 741*t*, 745*t*
antiandrógenos, 743-745, 745*t*
anticoncepción en hombres, química
acetato de ciproterenona, 745
fundamentos de, 745
gosipol, 745
preparaciones disponibles, 745*t*
supresión de andrógenos, 743, 744*f*, 745*t*
Hormonas tiroideas, 689-692
biosíntesis de, 687-688, 688*f*
efectos de, 691, 692*t*
farmacocinética de, 689*t*, 690, 692*t*
mecanismo de acción de, 690-691, 693*f*
metabolismo de, periférico, 688, 689*f*
preparaciones de, 691-692
química de, 689*f*, 689-690
transporte de, 688
Humo, 901
Hymenolepis nana, 945
Hypericum perforatum, 1139-1140

I

Ibandronato
en la homeostasis ósea, 779-781, 789*t*
metástasis ósea e hipercalcemia tratadas con, 789*t*
osteoporosis tratada con, 786, 789*t*
Ibritumomab tiuxetán, 993
Ibuprofeno. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
descripción de, 644*f*, 645*t*, 647-648
en la síntesis de eicosanoides, 332
Ibutilide, 239*t*, 240*t*, 245, 251*t*
Icatibant. *Véase también* Inhibidores de quinina
descripción de, 187, 307, 317*t*
en péptidos vasoactivos, 316*t*
Idarubicina, 962*t*, 965
Idarucizumab, 618
Idelvion, 621
Idrocilamida, 487
IFNL3 (IL-28B), 77*t*, 80*t*, 85
Ifosfamida, 953. *Véase también* Agentes alquilantes
IL-28B, 77*t*, 80*t*, 85
Íleo paralítico, 119
Iloprost (análogo de PGI2), 324*f*
estructura de, 333*f*
hipertensión pulmonar tratada con, 335
Imatinib, 35, 966*t*, 967
Imipenem, 803*t*, 807, 812*t*
Imipramina, 537, 540*t*, 542*t*, 550*t*
Véase también Bloqueadores de receptores muscarínicos; Antidepresivos tricíclicos (TCA, *Tricyclic antidepressants*)
dosificación de, 546*t*
trastornos urinarios tratados con, 132
Imiquimod, 893, 1074
Inamrinona, 219, 225*t*
Incontinencia, urinaria, 124, 136
IND, 12*f*, 17
Indacaterol
asma tratada con, 351
enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratada con, 152
Índice terapéutico, 37
Indinavir, 872*t*, 880-881
Indometacina, 648. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
en la síntesis de eicosanoides, 332
estructura y propiedades de, 644*f*, 645*t*
Indoramina, 160
Inducción enzimática
en el sistema del citocromo P450, 59, 62*t*-63*t*
fármacos en, 70, 71*t*
Industria farmacéutica, 11
Infarto agudo del miocardio
de los anticonceptivos hormonales femeninos, 735
trombolíticos para, 619, 619*b*
Infarto del miocardio, agudo
anticonceptivos hormonales femeninos como causa de, 735
trombolíticos para, 618-619, 619*b*
Infección del tracto urinario, 834, 841
Infecciones por gusanos, 938-947, 939*t*. *Véase también* Antihelmínticos
Infecciones por helmintos, 938
fármacos para, 938-947, 939*t*

Infecciones por trematodos
niclosamida para, 943
praziquantel para, 944-945
Inflamación, 977, 979*f*
ácido acetilsalicílico para, 336
crónica, 643
estrategias terapéuticas para, 643. *Véase también* Analgésicos
NSAID para, 643
quininas en, 307
Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, *Inflammatory bowel disease*), 1106-1112, 1116*t*. *Véase también* Agentes específicos
aminosalicilatos para, 1106-1109, 1107*f*, 1116*t*
análogos de purina para, 1109-1110, 1116*t*
glucocorticoides para, 1109, 1116*t*
metotrexato para, 1110, 1116*t*
pirámide terapéutica para, 1106, 1107*f*
terapia antiintegrina para, 1112
tratamiento con factor de necrosis antitumoral para, 1110-1112, 1111*t*
Infliximab
enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1110-1112, 1111*t*, 1116*t*
psoriasis tratada con, 1079
trastornos reumáticos tratados con, 654*f*, 655
Influenza
fármacos para, 891-892
amantadina y rimantadina, 892
investigativo, 892
oseltamivir y zanamivir, 891-892
vacunas para
Haemophilus influenzae tipo b conjugado (Hib), 1176*t*
inactivadas, 1176*t*
vivas atenuadas, 1177*t*
Ingesta diaria aceptable (ADI, *Acceptable daily intake*), 1004
Inhalantes, receptores ionotrópicos en, 585
Inhalar, 585
Inhibición antisentido de la síntesis de Apo B-100, 638
Inhibición de CETP, 638
Inhibición enzimática
en el sistema del citocromo P450, 59-61, 62*t*-63*t*
fármacos en, 71*t*, 71-72
Inhibidor alostérico, 5, 6*f*
Inhibidor competitivo, 5, 6*f*
Inhibidor de alcohol deshidrogenasa, para envenenamiento con metanol, 405, 406*t*
Inhibidor de C1 esterasa, 307
Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP, *Microsomal triglyceride transfer protein*), 638
Inhibidor de la vía del factor tisular, 610
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI, *Plasminogen activator inhibitor*), 611, 611*f*
Inhibidores de 5-LOX, 332
Inhibidores de angiotensina, 176, 187-189
bloqueadores del receptor de angiotensina, 179*t*, 189, 192*t*, 193*t*, 304-305
inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 179*t*, 187-189, 192*t*-193*t*
mecanismos y sitios de acción de, 187, 188*f*
Inhibidores de angiotensina II, para la hipertensión, 187-189
Inhibidores de aniones, tiroides, 695
Inhibidores de betalactamasa, 806*f*, 806-807
Inhibidores de colinesterasa
absorción, distribución y metabolismo de, 115-117, 116*f*, 117*t*
actuación intermedia, 122*t*
de acción corta, 122*t*
duraciones de la acción de, 117*t*
enfermedad de Alzheimer tratada con, 1063
estructura de, 115, 116*f*
farmacodinámica de, 117-118
envenenamiento con
caso de estudio de, 107, 123
manejo de, 1041*t*, 1043-1044
mecanismo de acción de, 117
modo de acción de, 94*f*, 108*f*, 109
toxicidad de, 120-121
uso de guerra química de, 121
usos terapéuticos de, 117*t*
Inhibidores de colinesterasa organofosforados, 122*t*
absorción, distribución y metabolismo de, 115-117
envejecimiento de, 117
envenenamiento con, caso de estudio encendido, 107, 123
estructura de, 115, 116*f*
farmacodinámica de, 117-118
Inhibidores de COX
conducto arterioso con retraso del cierre tratado con, 335
síndrome de Bartter tratado con, 335
Inhibidores de COX-2
azapropazona, 649
carprofeno, 649
celecoxib, 645*t*, 647
diclofenaco, 644*f*, 645*t*, 647
diflunisal, 645*t*, 647
efectos adversos de, 643
etodolaco, 645*t*, 647
flurbiprofeno, 644*f*, 645*t*, 647
ibuprofeno, 644*f*, 645*t*, 647-648
indometacina, 644*f*, 645*t*, 648
ketoprofeno, 645*t*, 648
meclofenamato, 649
meloxicam, 645*t*, 647
nabumetona, 644*f*, 645*t*, 648
naproxeno, 645*t*, 648
no selectivos, 647-648
oxaprozin, 645*t*, 648
piroxicam, 644*f*, 645*t*, 648
selectivos, 645*t*, 645-647
sulindac, 645*t*, 648-649
tenoxicam, 649
tolmetina, 644*f*, 645*t*, 649
Inhibidores de DNA girasa, 837-840, 838*f*, 838*t*, 840*t*
Inhibidores de endotelina, 312
Inhibidores de entrada, 882-883
enfuvirtida, 872*t*, 882
fundamentos de, 882
maraviroc, 872*t*, 882-883
Inhibidores de esteroides suprarrenales
antagonistas mineralocorticoides, 265, 717
inhibidores de la síntesis y antagonistas de glucocorticoides, 715-717
preparaciones disponibles, 718*t*
Inhibidores de HMG-CoA reductasa
competitivos, 632-634, 633*f*, 639*t*
con ezetimiba, 639
con fenofibrato, 639
con niacina, 639
con resinas de unión a ácidos biliares, 639
interacciones medicamentosas de, 1166*t*-1167*t*
sitios de acción de, 631*f*, 632-633
Inhibidores de HMG-coenzima A (CoA) reductasa, OATP1B1 en, 83
Inhibidores de la absorción de esteroles, 637, 640*t*
Inhibidores de la absorción intestinal de esteroles, 637, 640*t*
Inhibidores de la acetilcolinesterasa, 5, 120
Inhibidores de la anhidrasa carbónica, 259-261, 260*t*, 272*t*, 274*t*, 432
Inhibidores de la bomba de protones (PPI, *Proton-pump inhibitors*), 1091-1095
efectos adversos de, 1094-1095
farmacodinámica de, 1093
interacciones medicamentosas de, 1095
OTC, 1122*t*
preparaciones disponibles, 1117*t*
química y farmacocinética de, 1091-1093, 1092*f*, 1092*t*
usos clínicos de, 1093-1094
Inhibidores de la calcineurina
ciclosporina, 986
tacrolimús, 986

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4, *Dipeptidyl peptidase-4*), 762-763, 769*t*
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI, *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*). *Véase también* Tipos específicos
efectos inmediatos de, 48-49, 49*f*
en el sistema renina-angiotensina, 304-305
en péptidos vasoactivos, 316*t*
hipertensión tratada con, 179*t*, 187-189, 192*t*, 193*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 212, 220, 224*t*, 227
crónica, 222
preparaciones disponibles, 226*t*
preparaciones disponibles, 193*t*
Inhibidores de la fosfodiesterasa, 363*t*. *Véase también* Fármacos específicos
Inhibidores de la interleucina-1
anakinra, 657
artritis reumatoide tratada con, 657-658
canakinumab, 657
efectos adversos de, 658
gota tratada con, 663
mecanismo de acción de, 657
rilonacept, 657-658
Inhibidores de la liberación, histamina en, 281
Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOIs, *Monoamine oxidase inhibitors*)
depresión tratada con, 550*t*
farmacocinética de, 540*t*, 541
farmacodinámica de, 542*t*, 543
farmacología clínica de
efectos adversos en, 547
interacciones medicamentosas en, 549
preparaciones disponibles, 551*t*
química de, 539
envenenamiento con, tratamiento, 1042
interacciones medicamentosas de, 1168*t*
parkinsonismo tratado con, 498*f*, 499-500, 508*t*
Inhibidores de la polimerasa, 889
Inhibidores de la proteasa (PIs, *Protease inhibitors*)
atazanavir, 871*t*, 879-880
darunavir, 871*t*, 880
en embarazo, 879*t*
fosamprenavir, 872*t*, 880
fundamentos de, 879
hepatitis C tratada con, 889-891, 890*f*
indinavir, 872*t*, 880-881
lopinavir, 872*t*, 881
nelfinavir, 872*t*, 881
ritonavir, 872*t*, 881
saquinavir, 872*t*, 881-882
simeprevir, 890-891
sofosbuvir, 889
tipranavir, 873*t*, 882
virus de la inmunodeficiencia humana tratado con, 879-882
Inhibidores de la recaptación de catecolaminas, 143*f*, 151
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), 550*t*
descripción de, 537
dosificación de, 546*t*
farmacocinética de, 540, 540*t*
farmacodinámica de, 542, 542*t*
farmacología clínica de
efectos adversos en, 547
interacciones medicamentosas en, 548
preparaciones disponibles, 551*t*
química de, 536
Inhibidores de la reductasa, 632. *Véase* Inhibidores de HMG-CoA reductasa
Inhibidores de la RNA polimerasa NS5B, 889
Inhibidores de la señal de proliferación, 986-987
Inhibidores de la síntesis de esteroides, 743, 745*t*
Inhibidores de la síntesis de folato, 926
fansidar, 926
pirimetamina, 919*f*, 926
proguanil, 919*f*, 926
sulfadoxina, 919*f*, 926
sulfadoxina-pirimetamina, 920*t*
Inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, 341-342
Inhibidores de la síntesis de pirimidina, 988-989
Inhibidores de la tirosina hidroxilasa, 171*t*
Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, *Tyrosine kinase inhibitors*), 966*t*, 967
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida (NNRTI, *Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*), 876-879
delavirdina, 871*t*, 877
efavirenz, 871*t*, 877-878
en embarazo, 879*t*
etravirina, 871*t*, 878
fundamentos de, 874*f*, 876-877
nevirapina, 872*t*, 878
rilpivirina, 872*t*, 878-879
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósida y nucleótida (NRTI, *Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors*), 870-876, 871*t*-872*t*
abacavir, 870, 871*t*
didanosina, 871*t*, 874-875
emtricitabina, 871*t*, 875
en embarazo, 879*t*
estavudina, 873*t*, 875
fundamentos de, 870
lamivudina, 872*t*, 875
tenofovir, 873*t*, 875-876
zidovudina, 873*t*, 876
Inhibidores de la α-glucosidasa, 761, 768*t*
Inhibidores de neprilisina, 225*t*, 312
Inhibidores de NS5A, 888-889
Inhibidores de PDE-5, para la disfunción eréctil, 200*b*
Inhibidores de quinina, 307-308, 317*t*
en péptidos vasoactivos, 316*t*
preparaciones disponibles, 318*t*
Inhibidores de renina
en el sistema renina-angiotensina, 302*f*, 305
en péptidos vasoactivos, 316*t*
hipertensión tratada con, 192*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220
preparaciones disponibles, 318*t*
Inhibidores de transferencia de cadena de integrasa (INSI, *Integrase strand transfer inhibitors*), 883-884
dolutegravir, 871*t*, 883
elvitegravir, 871*t*, 883
fundamentos de, 883
raltegravir, 872*t*, 884
Inhibidores de trombina
directos, 617-618
indirectos, 612*f*, 612-614. *Véase también* Heparina
Inhibidores de xantina oxidasa, 83
Inhibidores del factor Xa, oral directo, 616-617
Inhibidores del óxido nítrico, para choque séptico, 343*t*, 343-344
Inhibidores del receptor de andrógenos, 744*f*, 744-745, 745*t*
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *Epidermal growth factor*), 966*t*, 967-968
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento, 966*t*, 967-969
bevacizumab, 966*t*, 968
cetuximab y panitumumab, 966*t*, 967-968
erlotinib, 966*t*, 968
pazopanib, 966*t*, 969
sorafenib, 966*t*, 969
sunitinib, 966*t*, 969
ziv-aflibercept, 966*t*, 968
Inhibidores del suicidio, 61
Inhibidores directos de la trombina
oral, 618
parenteral, 617-618
Inhibidores directos del factor Xa, 616-617
Inhibidores fibrinolíticos, 611*f*, 622*t*, 623, 624*t*

Inhibidores indirectos de la trombina, 612*f*, 612-614. *Véase también* Heparina
Inhibidores irreversibles de la colinesterasa, 117
Inhibidores NS3/4A, 889-891, 890*f*
Inhibidores ováricos
  agentes inductores de la ovulación, 723*f*, 739-740
  anastrozol, 739
  danazol, 738-739
  exemestano, 739
  fadrozol, 739
  fulvestrant, 739
  GnRH y análogos, 739
  inhibidores y antagonistas de estrógenos y progesterona, 737-740
  letrozol, 739
  mifepristona, 738
  tamoxifeno y estrógenos parciales agonistas relacionados, 737*f*, 737-738
Inhibidores pFOX, angina de pecho tratada con, 207
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *Selective serotonin reuptake inhibitors*), 546*t*, 549*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos
  dosificación de, 546*t*
  efectos adversos en, 546-547
  farmacocinética de, 539-540, 540*t*
  farmacodinámica de, 541-543, 542*t*
  interacciones medicamentosas en, 548, 548*t*, 1172*t*
  preparaciones disponibles, 551*t*
  síndrome de discontinuación asociado con, 547
  teratogenicidad de, 547
Inhibidores. *Véase también* Antagonista; Tipos específicos
  acetilcolinesterasa, 5
  alostérico, 5, 6*f*
  competitivo, 5, 6*f*
  suicidio, 61
Inhibidores y antagonistas de estrógeno y progesterona, 737-740
  anastrozol, 739
  danazol, 738-739
  fadrozol, 739
  fulvestrant, 739
  GnRH y análogos, 739
  letrozol, 739
  mifepristona, 738
  tamoxifeno y estrógenos agonistas parciales relacionados, 737*f*, 737-738
Inhibina
  en ovario, 732
  en testículos, 740
Inmovilidad, en anestesia, 447*b*
Inmunidad humoral, 979
Inmunidad mediada por células, 979
Inmunización, 1175-1182. *Véase también* Vacunas específicas
  activa, 1175, 1176*t*-1178*t*
  infantil de rutina, esquema recomendado para, 1175, 1179*t*
  para viajeros, 1182
  pasiva, 1175, 1180*t*-1181*t* 1181
  reacciones adversas a, responsabilidad legal por, 1181-1182
Inmunización activa
  definición de, 1175
  infancia, esquema recomendado para, 1175, 1179*t*
Inmunización pasiva, 1175, 1179, 1180*t*-1181*t*, 1181
Inmunodeficiencia. *Véase también* Inmunodeficiencia específica
  descripción de, 984-985
  trastornos primarios de, inmunoglobulina intravenosa para, 990
Inmunofarmacología, 977-1001
  preparaciones disponibles, 1000*t*
  reacciones inmunológicas a fármacos y alergia a fármacos, 998-1000
    alergia inmediata a fármacos (tipo I), 982, 983*f*, 998-1000
    enfermedad del suero y reacciones de vasculitis (tipo III), 999-1000
    reacciones medicamentosas autoinmunes (tipo II), 982-983, 999
    tipos de, 998
  sistema inmune en, 977-985
  terapia de inmunomodulación, 996-998
  terapia inmunosupresora, 985-995
    usos clínicos de, 995-996
Inmunoglobulina (IM, *Immune globulin*)
  rubeola tratada con, 1181*t*
  sarampión tratado con, 1180*t*
Inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG, *Hepatitis B immune globulin*), 1180*t*
Inmunoglobulina antitetánica, 1181*t*
Inmunoglobulina botulínica, 1180*t*
Inmunoglobulina de variolovacuna, 1181*t*
Inmunoglobulina intravenosa (IGIV, *Immune globulin intravenous*), 990-991
  complicaciones de, 1175
  en niños infectados por HIV, 1180*t*
  enfermedad de Kawasaki tratada con, 1180*t*
  hepatitis A tratada con, 1180*t*
  hepatitis B tratada con, 1180*t*
  leucemia linfocítica crónica tratada con, 1180*t*
  púrpura trombocitopénica idiopática tratada con, 1180*t*
  rabia tratada con, 1180*t*
  trastornos de la inmunodeficiencia tratados con, 1180*t*
  usos de trasplante de médula ósea de, 1180*t*
Inmunoglobulina Rh0(D), 991
Inmunoglobulina varicela-zóster, 1181*t*
Inmunoglobulinas
  hiperinmune, 991
  humanas, 1175, 1179
Inmunoglobulinas hiperinmunes, 991
Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV, *Intravenous immunoglobulins*), 990-991
Inmunomoduladores, terapéuticos, 996, 998
  citocinas, 996, 997*t*, 998
  dermatológicos
    imiquimod, 1074
    tacrolimús y picrolimús, 1074-1075
Inositol-1,4,5-trifosfato (IP3, InsP3), 33, 34*f*, 138*f*, 139, 139*t*
Inotropos, positivos
  en ancianos, 1064
  insuficiencia cardiaca tratada con, 219-221
    agonistas del receptor adrenérgico β, 219
    aguda, 224
    bipiridinas, 219
    digital, 217-219, 218*t*, 219*f*, 226*t*
    en investigación, 219-220
    istaroxima, 219
    levosimendan, 219
    omecamtiv mecarbil, 219-220
Insecticidas
  organofosforados, 115-117, 116*f*
  tiofosfatos, 116*f*, 117
Inserciones/eliminación (*indel*), 75*t*
Insomnio
  fármacos OTC para, 1127*t*
  melatonina para, 1143-1144
  sedantes-hipnóticos para, 391
Inspra, 266*t*
Insuficiencia adrenocortical
  aguda, 710
  crónica (enfermedad de Addison), 709-710
Insuficiencia cardiaca aguda, 223-224. *Véase también* Insuficiencia cardiaca
Insuficiencia cardiaca diastólica, 212, 223
Insuficiencia cardiaca sistólica *Véase también* Insuficiencia cardiaca
  descripción de, 212
  insuficiencia cardiaca diastólica *versus*, 222*t*
Insuficiencia cardiaca, 212-217
  aguda, 223-224
  antagonistas de los receptores β para, 168

control de la contractilidad cardiaca, 213, 214*f*, 215
crónica, 221*t*, 221-224
diastólica, 212, 222*t*, 223
diuréticos para, 227, 270
enzima convertidora de angiotensina, 212, 227
fisiopatología de, 215*f*, 215-216
fisiopatología del rendimiento cardiaco en, 216*f*, 216-217
signos y síntomas de, 215
sistólica, 212, 222*t*
suplementos nutricionales para, 1141
tratamiento de, 217-226, 224*t*-225*t*
bloqueadores β y bloqueadores de los canales iónicos, 222
digital, 223
eliminación de sodio, 221-222
inhibidores de la ACE y ARB, 222
inotropos positivos, 219-221
agonistas del receptor adrenérgico β, 219
bipiridinas, 219
digital, 217-219, 218*t*, 219*f*, 226*t*
en investigación, 219-220
istaroxima, 219
levosimendan, 219
omecamtiv mecarbil, 219-220
no inotrópico
bloqueadores del receptor adrenérgico β, 221
bloqueadores del receptor de angiotensina, 220
diuréticos, 220
inhibidores de la ACE, 220
preparaciones disponibles, 226*t*
resincronización cardiaca, 223
sistólico vs. diastólico, 222*t*
terapia de modulación de la contractilidad cardiaca, 223
terapias en, 212-213, 213*t*
vasodilatadores, 222
Insuficiencia cerebral, senil, 295
Insuficiencia pancreática exocrina, 1112
Insuficiencia renal
de diuréticos ahorradores de potasio, 267
de los antagonistas de ADH, 269
diuréticos de asa para, 263
diuréticos para, 270-271
Insuficiencia renal aguda
de diuréticos ahorradores de potasio, 267
diuréticos de asa para, 263
Insulina, 747-749, 769*t*
actuación intermedia, 755-756
alergia a, 757
caso de estudio de, 747, 771
cetoacidosis diabética tratada con, 767
circulación, 748
de acción corta, 753-754
de acción prolongada, 750*t*, 755-756
de acción rápida, 754
degludec, 753*t*-754*t*, 755
degradación de, 748
detemir, 753*t*-754*t*, 755
duraciones de la acción, 754
inhalada, 757
mezclas de insulinas, 756
preparaciones disponibles, 753*t*-754*t*, 753-756
química de, 747-748
receptores de tirosina quinasa para, 28
regímenes para, 766
regulación de la liberación de, 758*t*
resistencia inmune a, 757, 771
secreción de, 748, 749*f*
síndrome hiperglucémico hiperosmolar tratado con, 766
sistemas de entrega para
dispositivos de infusión subcutánea continua, 756-757
inyectores de pluma portátiles, 756
tipos de, 754
Integración central, autonómica, 91*f*, 100, 101*t*, 103
Integrinas, 1112
Intensidad de exposición, 1005
Interacciones fármaco-cuerpo, 5-10
principios farmacocinéticos en, 7-10
ecuación de Henderson-Hasselbalch en, 9
ley de Fick de difusión en, 8-9
penetración en, 7-9, 8*f*, 8*t*
principios farmacodinámicos en, 5-7
agonistas en, 5, 6f
agonistas parciales y agonistas inversos, 5-6, 6*f*
agonistas que inhiben moléculas de unión en, 5
antagonistas en, farmacológico, 5, 6*f*
duración de la acción del fármaco en, 6-7
receptores y sitios de unión inertes en, 7
tipos de interacción fármaco-receptor en, 5
Interacciones fármaco-receptor, 5
Interacciones medicamentosas, 1156-1173, 1157*t*-1172*t*
de la biotransformación, 58
en el metabolismo de los fármacos, 70-72, 71*t*
mecanismos farmacodinámicos de, 1173
previsibilidad de los mecanismos farmacocinéticos en, 1156, 1173
toxicidad combinada en, 1173
Interacciones receptor-fármaco, 5
Intercambiador Na^+/H^+ (NHE3), 255, 256*f*
Intercambiador sodio-calcio, 213, 230
Interferón pegilado. *Véase también* Interferones
con ribavirina, 80*t*, 85
preparaciones disponibles, 893*t*-894*t*
Interferones, 996, 997*t*
condiloma acuminado tratado con, 892
preparaciones disponibles, 893*t*-894*t*, 893-894
Interferón-α
descripción de, 996, 997*t*
hepatitis tratada con, 884*t*, 884-885, 893*t*-894*t*
Interleucina-11 (IL-11, *Interleukin-11*), 604-605, 606*t*
Interleucina-1α, 657
Interleucinas, 997*t*
Intoxicación alimentaria, 1034
Intoxicación alimentaria bacteriana, 1034
Intubación endotraqueal, bloqueadores neuromusculares para, 484-485
Intubación, endotraqueal, 484-485
Inversión de epinefrina, 157
Investigación. *Véase también* Temas específicos
básica, 14*b*
traslacional, 12
Inyectores de pluma portátiles, insulina, 756
Inyectores de pluma, insulina portátil, 756
Ion de calcio (Ca^{2+})
como segundo mensajero, 32-34, 34*f*
descripción de, 30
Ion de potasio (K^+)
efectos de, 231*b*
en gradiente electroquímico, 231*b*
en la actividad eléctrica de la membrana, 229-230, 230*f*
en la conductancia, 231*b*
Iones, 229-230, 230*f*. *Véase también* Iones específicos
Ionización, de ácidos y bases débiles, 9
Ipilimumab, 974, 992
Ipragliflozina, 261
Ipratropio (bromuro). *Véase también* Bloqueadores de receptores muscarínicos (antagonistas)
asma tratada con, 353-354
características de, 135*t*
enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratada con, 130
Irbesartán
en péptidos vasoactivos, 317*t*
hipertensión tratada con, 189
Irinotecán
descripción de, 962*t*
UGT1A1 en el metabolismo de, 79*t*, 81
Irinotecán liposomal, 964
Irrigación intestinal total, para toxicidad por hierro, 596
Irrigación, intestino entero, 596
Isavuconazol, 859, 861*t*

Isocarboxazida, 546*t*
Isoeicosanoides, 326
Isoflurano, 441-449. *Véase también* Anestésicos, inhalados
  estructura de, 443*f*
  propiedades de, 443*t*
Isoniacida
  activación de fase II de, 57, 57*f*
  tuberculosis tratada con, 842-845, 843*t*, 851*t*
Isoprostanos, 326
Isoproterenol, 146*f*, 146*t*, 149. *Véase también* Simpatomiméticos, acción directa
  asma tratada con, 351, 362*t*
  estructura de, 144*f*, 350*f*
  respuestas cardiovasculares a, 146*t*
Isotretinoína, 1077-1078
Isoxazolilpenicilinas, 801
Isradipina
  angina de pecho tratada con, 203*t*
  hipertensión tratada con, 187
Istaroxima, por insuficiencia cardiaca, 219
Itraconazol, 857*f*, 858, 858*t*, 861*t*
  dermatológico, 1073
Ivabradina
  angina de pecho tratada con, 207, 210*t*
  arritmia tratada con, 247
  insuficiencia cardiaca crónica tratada con, 222
Ivacaftor, 24, 248*b*, 252*t*
Ivermectina
  acción ectoparasiticida de, 1075
  helmintos tratados con, 939*t*, 941-942
Ixabepilona, 963
Ixekizumab, 994

J
Jalea real, 1133*t*
Jarabe de ipecacuana, 1040
Jet lag, 1143-1144
Jin Bu Huan, 1133*t*
Jublia, 1072
Junta de revisión institucional (IRB, *Institutional review board*), 16

K
Kanamicina, 831-832, 848
Kava-kava, 1133*t*
Ketamina
  abuso de, 577*t*, 580
  depresión tratada con, 535-536
  enantiómeros de, 4
  receptores ionotrópicos en, 585
  usos analgésicos de, 560*b*
  usos de anestesia de, 450*f*, 450*t*, 456-457, 535
Ketanserina, 292, 297*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor de serotonina (5-HT)
Ketoconazol, 1072
  acción antagonista adrenocortical de, 715, 716*f*
  como antiandrógeno, 743-745
  como antifúngico, 857*f*, 858, 858*t*, 861*t*
  dermatológico, tópico, 1072
  tópico, 861*t*
Ketólidos, 820-821, 824*t*
Ketoprofeno, 645*t*, 648
Ketorolaco, 659
Kisspeptina, 720

L
Labetalol, 160, 164*t*, 166, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Lacosamida, 417-418, 433*t*, 435*t*
Lactancia, 1056
  agonistas fisiológicos, dopaminérgicos para, 679
  estimulación posparto de, domperidona para, 1098
  farmacología de, 1055*t*, 1055-1056
Lactulosa, 1098
Lamivudina
  descripción de, 872*t*, 875
  hepatitis B tratada con, 886-887
Lamotrigina, 529*t*
  convulsiones tratadas con, 416*f*, 422, 433*t*, 435*t*
  trastorno bipolar tratado con, 528, 529*t*
Lanreotida, 673, 683*t*
Lansoprazol, 1091-1095. *Véase también* Inhibidores de bomba de protones (PPI, *Protonpump inhibitors*)
Lapatinib, 972
Latanoprost (derivado de $PGF_{2\alpha}$), 323, 327
Larva migrans cutánea. *Véase también* Fármacos antihelmínticos
  albendazol para, 939*t*, 940
  tiabendazol para, 946
Lavado gástrico, 1040
Laxantes, 1098-1100, 1115*t*
  activadores del canal de cloruro, 1099
  agentes tensioactivos de heces, 1098
  agonistas del receptor de serotonina 5-HT4, 1100
  antagonistas de los receptores opioides, 1099-1100
  estimulantes, 1099
  formadores de masa, 1098
  osmóticos
    azúcares o sales no absorbibles, 1098
    polietilenglicol equilibrado, 1099
  OTC, 1125*t*-1126*t*
  preparaciones disponibles, 1117*t*
Laxantes derivados de antraquinona, 1099
Laxantes derivados de difenilmetano, 1099
Laxantes estimulantes, 1099
Laxantes formadores de masa, 1098, 1117*t*
Laxantes osmóticos
  azúcares o sales no absorbibles, 1098
  polietilenglicol equilibrado, 1099
LCAT, 631
L-DOPA, 369
Lebrikizumab, 358
Leche de magnesia, 1098
Ledipasvir, 888
Leflunomida, 651, 988-989
Legislación, fármacos, 15, 16*t*
Leiomioma uterino (fibroides), 677
Lejía, hogar, 899
Lenalidomida
  mieloma múltiple tratado con, 971
  usos inmunosupresores de, 988
Lenograstim, 602-603
Lepirudina, 617
Lesión renal aguda, 254, 275
Letrozol, 739
Leucemia
  aguda
    adulto, 969
    infancia, 969
  crónica
    linfocítica, 970
    mielógena, 969-970
Leucemia linfoblástica aguda (ALL, *Acute lymphoblastic leukemia*), 969
Leucemia linfocítica crónica (CLL, *Chronic lymphocytic leukemi*)
  descripción de, 970
  inmunización para, 1180*t*
Leucemia mielógena aguda (AML, *Acute myelogenous leukemi*), 969, 974, 977
Leucemia mielógena crónica (CML, *Chronic myelogenous leukemia*), 969-970
Leucotrieno, 324*f*, 324-325
Leucotrieno B_4 (LTB_4, *Leukotriene* B_4), 326, 332, 356
Leucotrieno C_4 (LTC_4, *Leukotriene* C_4), 324-325, 325*f*, 332
Leucotrieno D_4 (LTD_4, *Leukotriene* D_4), 325*f*, 332
Leuprolida, 676, 683*t*
Levetiracetam, 422-423, 433*t*, 436*t*
Levobunolol, 166. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Levobupivacaína, 460*f*, 470. *Véase también* Anestésicos, local
Levodopa, 151, 494-497, 508*t*
  contraindicaciones para, 497
  descanso de fármacos desde, 497
  efectos adversos de, 495-497
  farmacocinética de, 494, 496*f*
  interacciones medicamentosas de, 497, 1167*t*
  mecanismo de acción de, 494
  prolactinemia tratada con, 151
  química de, 494
  uso clínico de, 494-495

Levofloxacina, 838-839, 843*t*
Levometadona, 588*t*
Levomilnacipran, 537, 540, 550*t*. *Véase también* Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)
Levopropoxifeno, antitusivo, 570, 572*t*
Levorfanol, 555*t*, 568. *Véase también* Agonistas opioides
Levosimendan
  en la sensibilidad al calcio, 213
  insuficiencia cardiaca tratada con, 219, 224
Levotiroxina (T_4), 690-692, 701*t*, 702. *Véase también* Fármacos tiroideos
Lewisita, 1025
Ley de Fick de difusión, 8-9
Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible (ACA, *Affordable Care Act*), 1155
Ley de Salud y Educación sobre Suplementos Dietéticos (DSHEA, *Dietary Supplement Health and Education Act*), 1132
Lialda, 1107
Licarbazepina, 417
Lidocaína, 460*t*, 462, 471, 472*t*. *Véase también* Anestésicos, local
  arritmia tratada con, 239*t*, 240*t*, 241*f*, 241-242, 250*t*
  desarrollo histórico de, 461*b*
  en canales iónicos, 560*b*
Ligando apolipoproteína B-100 defectuoso familiar, 629*t*, 630
Ligando RANK (RANKL, *RANK ligand*)
  descripción de, 775
  inhibidores de, para hiperparatiroidismo, 790*t*
Ligando receptor, endógeno, 38
Ligandos del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR-γ, *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), 760-761
Linaclotida, 1099, 1103
Linagliptina, 763, 769*t*
Lindano, 1075
Linestrenol, 728*t*. *Véase también* Progestinas
Linezolid
  descripción de, 823, 824*t*
  tuberculosis tratada con, 843*t*, 848-849
Linfocitos B, 950
Linfocitos T auxiliadores (TH1, TH2), 980
Linfocitos T CD8, 979*f*, 980
Linfocitos T, 979, 979*f*, 980, 981*f*
Linfoma
  Hodgkin, 970
  no Hodgkin, 970
Liotironina (T3), 690-692, 701*t*. *Véase también* Fármacos tiroideos
Lipemia mixta, 630
Lípido
  difusión de, 8, 8*f*
  metabolismo de, anticonceptivos hormonales femeninos en, 733
  niveles en sangre de, pautas, 628, 629*t*
Lípido: coeficiente de partición acuoso, 8
Lipodistrofia, 757
Lipoproteína (a) (Lp[a], *Lipoprotein (a)*), 626-627
Lipoproteína de alta densidad (HDL, *High-density lipoprotein*), 626, 627-628, 628*f*
Lipoproteína lipasa (LPL, *Lipoprotein lipase*), 627
Lipoproteína, 626
  de alta densidad, 626, 627-628, 628*f*
  estructura de, 627
  muy baja densidad, 626, 627, 628*f*
  síntesis y catabolismo de, 627-628
  tipos de, 626
Lipoproteínas de baja densidad (LDL, *Low-density lipoproteins*), 165, 626, 627, 628*f*
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *Intermediate-density lipoproteins*), 626
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *Very-low-density lipoproteins*), 165, 626, 627, 628*f*
Lipooxigenasa (LOX, *Lipoxygenase*), 323-325, 325*f*
  efectos de, 332
  productos de, 323-325, 325*f*
Lipoxinas, 324, 331
Liraglutida, 290*t*, 762, 769*t*
Lispo, 768*t*. *Véase también* Insulina
Litio, 268, 524-528, 529*t*
  depresión mayor aguda tratada con, 526
  depresión recurrente tratada con, 526
  efectos adversos y complicaciones de, 527
  en ancianos, 1061
  en la leche materna, 1056
  esquizofrenia tratada con, 526
  farmacocinética de, 524, 524*t*
  farmacodinámica de, 524-526, 525*f*, 525*t*
  farmacología clínica de, 526-528
  interacciones medicamentosas, 527, 1167*t*
  monitoreo de tratamiento en, 526
  sobredosis de, 527-528
  trastorno afectivo bipolar tratado con, 524, 526
  trastorno esquizoafectivo tratado con, 526
  tratamiento de mantenimiento en, 526-527
L-norgestrel, 728*t*. *Véase también* Progestinas
Loa loa, 941
Lobelina, 109, 110*f*
Lombrices intestinales. *Véase también* Antihelmínticos
  albendazol para, 938-940, 939*t*
  mebendazol por, 942
  pamoato de pirantel para, 945-946
Lomefloxacina, 838
Lomitapida, 638
Lomustina, 953*f*, 955*t*
Loperamida, 568, 1100. *Véase también* Agonistas opioides
Lopinavir, 872*t*, 881
Loratadina, 283*t*, 296*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor H_1
Lorazepam, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
  convulsiones tratadas con, 432, 437*t*
  delirium tremens tratado con, 391
  estructura de, 382*f*
  extracción de etanol tratado con, 406*t*, 585, 589*t*
  farmacocinética de, 385*t*, 450*t*
Lorcaserina
  descripción de, 289, 296*t*
  obesidad tratada con, 289*b*, 290*t*
Losartán. *Véase también* Bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB, *Angiotensin receptor blockers*)
  en el sistema renina-angiotensina, 305
  hipertensión tratada con, 179*t*, 189, 192*t*
  insuficiencia cardiaca tratada con, 220, 222, 224*t*
Lovastatina, 632-634, 633*f*, 639*t*
Loxapina, 514*f*, 520*t*
Lp(a) hiperlipoproteinemia, 629*t*, 631
Lp(a) lipoproteína, 626-627
Lubiprostona, 1099, 1103
Lumacaftor, 30
Lumefantrina, 919*f*, 920*t*, 928
Lurasidona, 529*t*
Lutropina alfa, 674

M

Macitentán, 312, 313*b*, 317*t*. *Véase también* Inhibidores de endotelina
Macrobid, 897
Macrólidos, 818-821, 824*t*
  actividad procinética de, 1098
  azitromicina, 820, 824*t*
  cetólidos, 820-821, 824*t*
  claritromicina, 819*f*, 820, 824*t*
  eritromicina, 819-820, 824*t*
  interacciones medicamentosas de, 1168*t*
  preparaciones disponibles, 825*t*
Macrólidos polienos, 853-854, 861*t*. *Véase también* Tipos específicos
Macugen, 1065
Mácula densa, en la liberación de renina, 301
Maduración femenina, estrógenos activados, 724

Maduración pulmonar, fetal, corticosteroides para, 711
Maduración, mujer, estrógenos en, 724
Magnesio, 247, 251*t*
Ma-huang, 1133*t*
Mal de montaña agudo, 260-261
Malaoxon, 116*f*
Malarone, 920*t*, 926
Malatión, 116*f*, 122*t*, 1076. *Véase también* Inhibidores de colinesterasa organofosforados
Maleato de trimipramina, 546*t*
Mandelato de metenamina, 897, 902*t*
Mandíbula, osteonecrosis de, 780
Manejar el péptido de la región, 304
Manejo de pacientes envenenados, 1035-1046. *Véase también* Toxicología; Venenos específicos
  epidemiología de, 1035
  inicial, 1037-1040
    antídotos, específicos, 1040, 1041*t*
    descontaminación, 1039-1040
    ECG e imágenes, 1038-1039, 1039*f*
    historial y examen físico, 1037-1038
    laboratorio, 1038*t*, 1038-1039
    mejora de la eliminación
      diálisis, 1039*t*, 1040
      diuresis forzada, 1040
      manipulación del pH urinario, 1040
    pruebas de detección toxicológica, 1039, 1039*t*
  mecanismos de muerte en, 1036-1037
  síndromes tóxicos, 1040-1046
  toxicocinética de
    eliminación, 1035-1036
    volumen de distribución, 1035
  toxicodinámica de, 1036
Manejo del envenenamiento de serpiente de cascabel, 1045
Manganeso, 1017
Manipulación del pH urinario, para envenenamiento, 1040
Manitol, 267, 273*t*, 274*t*
Maprotilina, 540*t*, 542*t*, 546*t*, 547, 549, 550*t*
Maraviroc, 872*t*, 882-883
Marca registrada, 17
Marihuana, 581-582
  activación del receptor acoplado a proteína Gio por, 581, 582, 583*f*
  caso de estudio de, 575, 589
Marinobufagenina, 217
Materia médica, 2
Máxima eficacia, 36*f*, 36-37
Maxzide, 266*t*
MDMA
  acamprosato para dependencia, 589*t*
  descripción de, 587
Mebendazol, 939*t*, 942
Mebutato de ingenol, 1083-1084
Mecamilamina, 133-134, 134*f*. *Véase también* Bloqueadores ganglionares
Mecanismos de señalización, acción de fármacos y, 26-35
  canales controlados por ligando y voltaje en, 29*f*, 29-30
  de enzimas transmembrana reguladas por ligando, 27-28, 28*f*
  fosforilación en, 35
  interacción entre, 34-35
  mecanismos de, transmembrana, 26, 26*f*
  proteínas G en, 31*t*
  proteínas G y segundos mensajeros en, 30*f*, 30-32, 31*f*
  receptor tirosina quinasa en, 27-28, 28*f*
  receptores de citocina en, 28-29, 29*f*
  receptores intracelulares para agentes liposolubles en, 27, 27*f*
  regulación del receptor en, 32, 33*f*
  segundos mensajeros en
    cAMP, 32, 34, 34*f*
    cGMP, 34, 343*f*
    fosfoinosítidos y calcio, 32-34, 34*f*
Mecanismos de transporte en túbulos renales, 254-259
  autacoides renales en, 259
  en el asa de Henle, 255*f*, 256-257, 257*f*
  en el túbulo contorneado distal, 255*f*, 257, 257*f*
  en el túbulo proximal, 254-256, 255*f*
  en la recopilación del sistema de túbulos, 255*f*, 257-259, 258*f*
  segmentos y funciones de nefronas en, 256*t*
Mecasermina, 672, 682*t*
Meclinertant, 314, 318*t*. *Véase también* Antagonistas de neurotensina
Meclizina, 283*t*, 1106
Meclofenamato, 649
Mecloretamina, 953, 953*f*, 955*t*. *Véase también* Agentes alquilantes
Mediadores prostanoides, del ácido araquidónico, 646*f*
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), 643-649, 645*t*
  ácido acetilsalicílico (salicilatos), 645, 645*t*, 646*f*
  efectos adversos de, 645
  elección de, 649
  en ancianos, 1064
  en la síntesis de eicosanoides, 332
  farmacodinámica de, 643-645, 646*f*
  inhibidores de COX-2, selectivos, 645*t*, 645-647
    celecoxib, 645*t*, 647
    meloxicam, 645*t*, 647
  inhibidores de COX-2, no selectivos, 647-648
  interacciones medicamentosas de, 1169*t*
  preparaciones disponibles, 664*t*
  química y farmacocinética de, 643, 644*f*, 645*t*
  salicilatos no acetilados, 645*t*
  usos clínicos de
    dermatológicos, 1084
    dismenorrea, 335
    gota, 661
    inflamación, 643
Medicare, 1154
Medicina complementaria, 3
Medicina de precisión, 38, 74
Medicina estratificada, 74
Medicina personalizada, 38, 74
Mediciones de concentración
  eliminación en, 53
    historial de dosificación en, 53
    predicciones iniciales en, 54
    revisión de las estimaciones individuales de, 54
    tiempo de las muestras para la medición de, 53-54
    volumen de distribución en, 54
  en efectos farmacológicos, 20, 21-26. *Véase también* Dosis, en efectos farmacológicos
Medroxalol, 166, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Medroxiprogesterona (acetato), 728, 728*t*. *Véase también* Progestinas
  estructura de, 729*f*
  usos clínicos de, 731
Mefenitoína, 419-420
Mefloquina, 919*f*, 924-925
Mefobarbital, 393*t*. *Véase también* Barbitúricos
Mejora de la eliminación, para pacientes intoxicados
  diálisis, 1039*t*, 1040
  diuresis forzada, 1040
  manipulación del pH urinario, 1040
Mejora de leucocitos posantibióticos (PALE, *Postantibiotic leukocyte enhancement*), 911
Melagatran, 617
Melanoma maligno, 974-975
Melarsoprol, 934
Melatonina, 285*f*, 287*b*, 1143-1144
Melfalan, 953*f*, 955*t*. *Véase también* Agentes alquilantes
Meloxicam, 645*t*, 647
Memantina, 1063
Membrana celular cardiaca, activa, 230-232, 231*f*
Memoria, 447*b*
Meningitis
  cefalosporina y vancomicina para, 795, 814

hongos iatrogénicos, 859*b*
Meningitis fúngica, iatrogénica, 859*b*
Menopausia, 720
Menotropinas, 673-674
Meperidina, 568, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Mepivacaína. *Véase también* Anestésicos, local
activación de receptor acoplado a proteína Gio por, 581, 583*f*
descripción de, 460*t*, 462, 471
Mepolizumab, 357, 363*t*, 994
Meprednisona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Meprobamato, 383*f*, 392, 425*f*
Mequinol, 1076
Mercaptopurina, 71
"Mercurio", 1027
Mercurio, 1027-1029
exposición aguda a, 1029
exposición crónica a, 1029
farmacocinética de, 1021*t*, 1028
historia y epidemiología de, 1027-1028
intoxicación con, 1028-1029
tratamiento de, 1029
Meropenem, 803*t*, 807, 812*t*
Mesalamina, 1107, 1116*t*
Mescalina, 582-583
Mesilato de benzatropina, 501*t*, 508*t*
Mesna, 988
Mesotelioma, 1017
Mestranol, 723*f*. *Véase también* Estrógeno(s)
Metaanálisis, 15*b*
Metabolismo de fármacos fetales, 1048. *Véase también* Embarazo, farmacología en
Metabolismo del ácido úrico, 265
Metabolismo intestinal, en el efecto de primer paso, 58
Metabolismo placentario de fármaco, 1048. *Véase también* Embarazo, farmacología en
Metabolismo ultrarrápido, 67
Metabolismo, fármaco
a productos tóxicos, 64-65, 65*f*
diferencias individuales en, 65
factores genéticos en, 65-69
polimorfismos enzimáticos de fase I en, 65-69, 66*t*-67*t*, 68*f*
polimorfismos enzimáticos de fase II en, 64*f*, 69
inhibidores de fármacos, 71*t*, 72
interacciones medicamentosas en, 1173
mejora de fármacos, 70, 71*t*
relevancia clínica de, 64-72
dieta y factores ambientales en, 70
edad y sexo en, 70
enfermedades en, 72, 72*t*
interacciones fármaco-compuesto endógeno en, 72
interacciones medicamentosas en, 70-72, 71*t*
microbiota intestinal comensal en, 69-70
ultrarrápido, 67
variaciones genéticas en, 75-82
enzimas de fase I, 74-81
enzimas de fase II, 81
Metabolismo, intermedio
receptores adrenérgicos en, 148
simpatomiméticos en, 148
Metabolitos derivados del citocromo P450, 331-332
Metabolizador
extenso, 68, 75*t*
pobre, 67, 75*t*
ultrarrápido, 67, 75*t*
Metabolizador extenso (EM, *Extensive metabolizer*), 68, 75*t*
Metabolizador pobre (PM, *Poor metabolizer*), 67, 75*t*
Metabolizador ultrarrápido (UM, *Ultrarapid metabolizer*), 67, 75*t*
Metacolina, 109, 109*f*
Metadona, 555*t*, 556, 567, 572*t*, 581, 588*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Metahemoglobina, 199
Metalenestril, 723, 723*f*. *Véase también* Estrógeno(s)
Metales, pesados, 901, 1020-1029
arsénico, 1021*t*, 1025-1027, 1027*f*
manejo del envenenamiento por, 1045
mercurio, 1021*t*, 1027-1029
plomo, 1020-1025, 1021*t*
queladores para, 1029-1033, 1033*t*. *Véase también* Queladores
Metales, tóxicos
berilio, 1017
cadmio, 1017
manejo del envenenamiento por, 1045
nanomateriales, 1017-1018
Metaloproteínas, 340, 340*f*
Metanfetamina, 11*f*, 150. *Véase también* Metilendioximetanfetamina (MDMA, *Methylenedioxymethamphetamine*)
Metanol
descripción de, 405, 405*f*, 406*t*
manejo del envenenamiento para, 1041*t*, 1045
Metaproterenol
asma tratada con, 351, 362*t*
estructura de, 350*f*
Metástasis, 948
Metaxalona, 488
Metazolamida, 260*t*
Metformina, 759-760, 768*t*, 1058
Meticilina, 801
Metilbenceno (tolueno), 1010
Metilcelulosa, 1098
Metildopa. *Véase también* Simpatomiméticos, de acción directa
descripción de, 149, 191*t*
hipertensión tratada con, 179*t*, 179-180
Metilendioximetanfetamina (MDMA, *Methylenedioxymethamphetamine*), 587, 589*t*
Metilfenidato, 150
Metilmercurio, 1028
Metilnaltrexona (bromuro), 571, 572*t*, 1099
Metilprednisolona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
asma tratada con, 355, 362*t*
propiedades antieméticas de, 1105
Metiltestosterona, 740-743, 741*t*. *Véase también* Andrógenos y esteroides anabólicos
Metimazol, 693-695, 694*f*, 701*t*, 702
bocio multinodular tóxico tratado con, 699
enfermedad de Graves tratada con, 698
tirotoxicosis en el embarazo tratado con, 700
tormenta tiroidea tratada con, 699
Metirapona, 716, 716*f*
Metirosina, 95, 161, 171*t*
Mexiletina
arritmia tratada con, 239*t*, 240*t*, 242, 250*t*
en canales iónicos, 560*b*
Metisergida, 295
Metocarbamol, 488, 489*t*
Metoclopramida, 1097-1098, 1106
Metohexital, 450*t*
Metolazona, 264*f*, 264*t*, 269, 273*t*
Metoprolol, 164*t*, 165, 170*t*, 191*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
angina de pecho tratada con, 210*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
estructura de, 163*f*
hipertensión tratada con, 179*t*, 183
insuficiencia cardiaca tratada con, 221, 222, 225*t*
Metotrexato (MTX, *Methotrexate*)
artritis reumatoide tratada con, 651-652
asma tratada con, 360
cáncer tratado con, 957, 958*t*
enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1110, 1116*t*
usos inmunosupresores de, 989
Metoxamina, 144*f*
Metoxi-polietilenglicol-epoetina beta, 601, 606*t*
Metoxsaleno, 1076
Metrifonato, 939*t*, 943
Metronidazol, 895-896, 902*t*
acné tratado con, 1071

amebiasis tratada con, 929*t*, 929-930, 930*f*
Metsuximida, 429*f*
Mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA, *Eutectic mixture of local anesthetics*), 471
Miastenia grave
edrofonio por, 119
fisiopatología de, 119
inhibidores de colinesterasa para, 119
Mibefradil, 204. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio
Micafungina, 859, 861*t*
Micobacterias, 842
Micofenolato mofetilo (MMF, *Mycophenolate mofetil*)
artritis reumatoide tratada con, 652
usos inmunosupresores de, 987
Miconazol, 1072
Microbiota intestinal comensal, 69-70
Microglía, 368
MicroRNA (miRNA, *Micro-RNA*), 2, 39
Microsomas, 58
Midamor, 266*t*
Midazolam, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
convulsiones tratadas con, 432
uso de anestesia de, 450*f*, 450*t*, 455
Midodrina, 149, 154*t*. *Véase también* Simpatomiméticos
Midriasis, 127, 128*f*
Miedo escénico, antagonistas del receptor β para, 169
Mieloma múltiple, 970-971
Mifepristona (RU-486), 334, 717, 738
Miglitol, 761, 768*t*
Migraña
agonistas de serotonina para, 289-291, 290*f*, 291*t*
alcaloides del ergot para, 295
antagonistas de los receptores β para, 168-169
profilaxis, 291
propranolol para, 168, 291
Milnacipran, 151, 537, 540*t*, 546*t*, 550*t*. *Véase también* Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, *Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*)
Milrinona, 219, 225*t*
Miltefosina, 935
Miméticos de incretina
agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, 762
inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, 762-763, 769*t*
péptido 1 similar al glucagón y, 762
Mineralocorticoides
aldosterona, 714-715
deoxicorticosterona, 714-715
fludrocortisona, 715
preparaciones disponibles, 718*t*
Minociclina, 817, 824*t*
Minoxidil
hipertensión tratada con, 179*t*, 185, 191*t*
tópico, 1084-1085
Miosis, 561
Mipomersen, 638
Mirabegron, 140, 154*t*, 289*b*. *Véase también* Simpatomiméticos
Mirtazapina, 540*t*, 541, 542*t*, 546*t*, 547, 549, 550*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos; Agentes tetracíclicos
Misoprostadil, 323
Misoprostol
estructura de, 333*f*
profilaxis de úlcera péptica inducida por NSAID utilizando, 336
uso de aborto de, 334
usos de la protección de la mucosa gástrica, 1096
Mitiglinida, 768*t*
Mitomicina (mitomicina C), 962*t*, 965
Mitotano, 716*f*, 717
Mitoxantrona, 965
Mixedema, 697
MK-0557, 318*t*. *Véase también* Antagonistas de neuropéptidos Y
Modafinilo, 150
Modelo gompertziano, 951
Moduladores alostéricos, 21
negativos, 5, 6*f*, 24
positivos, 5, 6*f*, 24
Moduladores alostéricos negativos, 24
Moduladores alostéricos positivos, 24
Moduladores del receptor 5-HT, 550*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos
farmacocinética de, 540*t*, 541
farmacodinámica de, 542*t*, 543
farmacología clínica de
efectos adversos en, 547
interacciones medicamentosas en, 548-549
preparaciones disponibles, 551*t*
química de, 538
Moduladores del receptor de serotonina (5-HT), para la depresión, 550*t*. *Véase también* Agentes antidepresivos
farmacocinética de, 540*t*, 541
farmacodinámica de, 542*t*, 543
farmacología clínica de
efectos adversos en, 547
interacciones medicamentosas en, 548-549
preparaciones disponibles, 551*t*
química de, 538
Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, *Selective estrogen receptor modulators*), 724, 737, 737*f*
osteoporosis tratada con, 780*b*, 786, 790*t*
para hueso, 790*t*
preparaciones disponibles, 790*t*
Moduretic, 266*t*
Moexipril, 187
Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *Major histocompatibility complex*), 979*f*, 979-980
Moléculas portadoras especiales, 8, 8*f*
Moléculas quiméricas, 990
Molindona
estructura química de, 514*f*, 515
psicosis tratada con, 515
Mometasona (furoato), 355, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Monoaminooxidasa (MAO, *Monoamine oxidase*)
metabolismo de la catecolamina por, 98*f*
sustituciones de carbono alfa en, 143-144, 144*f*
Monobactámicos, 796*f*, 806, 812*t*
Monobenzona, 1076
Monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *Cyclic adenosine monophosphate*)
descripción de, 32, 34, 34*f*
en broncodilatación, 349, 350*f*
Monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *Cyclic guanosine monophosphate*), 34, 343*f*
Mononitrato de isosorbida, 198, 202*t*, 209*t*. *Véase también* Nitratos y nitritos
Monooxigenasas, 58
Monóxido de carbono
descripción de, 1006-1007, 1007*t*
envenenamiento, 1041*t*, 1043, 1044*t*
Monoyodotirosina (MIT, *Monoiodotyrosine*), 688, 688*f*
Montelukast, 332. *Véase también* Antagonistas del receptor de leucotrienos
asma tratada con, 336, 356-357, 360, 362*t*
estructura de, 356*f*
Mordedura de araña viuda negra, 1180*t*
Morfina, 567. *Véase también* Agonistas opioides
activación de receptor acoplado a proteína Gio por, 581, 583*f*
descripción de, 78, 555*t*, 567, 572*t*
Morfinanos, 568, 569. *Véase también* Agonistas opioides
Moricizina, 239*t*, 243, 251*t*
Motilidad gastrointestinal
estimuladores de, 1096-1098, 1115t
sistema nervioso entérico en, 92, 1096-1097, 1097*f*

agentes colinomiméticos, 1097
macrólidos, 1098
mecanismo de acción de, 1096-1097, 1097*f*
metoclopramida y domperidona, 1097-1098
preparaciones disponibles, 1117*t*
Moxifloxacina, 838, 843*t*
Moxonidina, 149. *Véase también* Simpatomiméticos, acción directa
Muerte dependiente de la concentración, 828, 910
Muerte dependiente del tiempo, 910
Muerte sinérgica 828
Mupirocina, 896, 1070
Muscarina, 109, 110*f*
Músculo cardiaco
efectos bloqueadores de los canales de calcio, 204-205
sarcómero de, 213, 214*f*
Músculo esquelético
efecto de metilxantinas en, 353
efectos del bloqueador de los canales de calcio en, 205
Músculo liso
contracción de, fármacos bloqueadores del canal de calcio en, 196*f*, 197
efecto de metilxantinas en, 353
efecto de tromboxanos, 327
efecto de prostaglandinas en, 327
efectos del alcohol en, 398
efectos del bloqueador de los canales de calcio en, 204
Músculo liso bronquial, 147
Músculo liso vascular, 198-199
Mutación ABCG5, 631
Mutación ABCG8, 631
Mutación factor V Leiden, 611
Mutaciones de CFTR, 248*b*
Mutaciones PCSK9, 631
Mycobacterium avium, 850*t*
Mycobacterium intracellulare, 850, 850*t*
Mycobacterium kansasii, 850, 850*t*
Myrcludex B, 887

N

Na^+/K^+-ATPasa, 229
digital en, 217
en la contractilidad cardiaca, 213, 215
Nabilona, 582, 1106
Nabiximols, 582
Nabumetona, 644*f*, 645*t*, 648. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
N-acetilcisteína, 65, 73
N-acetiltransferasas (NAT, *N-acetyltransferases*), 63, 64*f*, 67*t*
Nadolol, 162, 164*t*, 166, 170*t*, 183. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
NADPH-citocromo P450 oxidorreductasa (POR, *P450 oxidoreductase*), 58, 60*t*-61*t*
Nafarelina, 676, 739
Nafcilina, 799
Naftidrofurilo, 209
Naftifina, 861
Nalbufina, 555*t*, 556, 569, 572*t*
Nalmefeno, 570, 572*t*
Naloxona, 570-571, 572*t*, 581, 588*t*, 659
Naltrexona, 289*b*, 570-571, 572*t*, 588*t*
alcoholismo tratado con, 404, 406*t*, 407*t*
dependencia y adicción, 588
Naltrexona/bupropión, 290*t*
Nanomateriales, tóxicos, 1017-1018
Nanopartículas, como vehículos de fármacos, 7
Naproxeno, 645*t*, 648
Naratriptán, 291*t*, 296*t*
Natalizumab, 995, 1112
Nateglinida, 759, 768*t*
Natpara, 775, 784
Naturaleza de los fármacos, 3-5
diseño racional de fármacos en, 4
forma en, 4
naturaleza física en, 3
nomenclatura del receptor en, 4-5
reactividad y enlaces fármaco-receptor en, 3-4
tamaño en, 3
Náusea matutina, antagonistas del receptor H_1 para, 274
Náuseas y vómitos
en el embarazo, antagonistas del receptor H_1 para, 274
fisiopatología de, 1103, 1104*f*
Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, 1104, 1116*t*, 1117*t*
Náuseas y vómitos posoperatorios, 1104-1105, 1116*t*, 1117*t*
NDA, 15-17, 17
Nebivolol, 164*t*, 166, 170*t*, 191*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
estructura de, 163*f*
hipertensión tratada con, 179*t*, 183
insuficiencia cardiaca tratada con, 221, 222, 225*t*
Necitumumab, 968, 992
Necrosis epidérmica tóxica (TEN, *Toxic epidermal necrosis*), 83, 83*t*
Nedocromil, 281
asma tratada con, 355-356, 360
rinoconjuntivitis alérgica tratada con, 356, 362*t*
Nefazodona, 538, 540*t*, 542*t*, 546*t*, 547, 550*t*. *Véase también* Moduladores del receptor 5-HT
Nefrolitiasis, diuréticos para, 271-272
Nefrona, 256*t*
Nefropatía por "cambios mínimos", 270
Nelfinavir, 872*t*, 881
Neomicina
dermatológico tópico, 1071
descripción de, 831-832, 833*t*
Neonicotinoides, 120
Neoplasias tiroideas, 700
Neostigmina, 119, 122*t*
actividad procinética de, 1097
estructura de, 115, 116*f*
reversión del bloqueo neuromuscular utilizando, 483-484
Neprilisina, 309
Nervio vago
en la función cardiovascular, 100
en la función inmune, 89
Nervios colinérgicos, 97-98
Nervios motores autonómicos, 90*f*
Nervios motores somáticos, 90*f*
Nesiritida (BNP), 310. *Véase también* Péptidos natriuréticos
en el riñón, 259
en péptidos vasoactivos, 317*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220, 225*t*
Netilmicina, 827*f*, 831
Neumocistosis, pentamidina para, 931, 933
Neumonía adquirida en la comunidad, cefalosporina y vancomicina para, 795, 814
Neurocisticercosis. *Véase también* Antihelmínticos
albendazol para, 939*t*, 940
praziquantel para, 944-945
Neuroestimulador sensible, 411
Neuroglia, 368, 368*f*
Neurohipófisis, 667, 668*f*
Neuroleptoanestesia, 519
Neuromedina N, 314
Neuronas, 368, 368*f*
circuito local, 373, 373*f*
retransmisión (proyección), 373, 373*f*
Neuronas adrenérgicas
cotransmisores en, 97-98
descripción de, 95, 96*f*-97*f*
Neuronas de circuito local, 373, 373*f*
Neuronas de proyección, 373, 373*f*
Neuronas de retransmisión, 373, 373*f*
Neuronas dopaminérgicas, 494, 494*f*
Neuronas no adrenérgicas, no colinérgicas (NANC, *Nonadrenergic, noncholinergic*), 99-100
Neuropatía periférica, 1022
Neuropéptido Y (NPY, *Neuropeptide Y*), 92*t*, 315-316
Neuropéptidos, SNC, 379
Neuroquinina A, 313
Neuroquinina B, 313

Neurotensina, 314
Neurotransmisores de aminoácidos, CNS, 375. *Véase también* Tipos específicos
  GABA y glicina, 375-378, 376*t*
  glutamato, 375, 376*t*, 377*f*
Neurotransmisores del sistema nervioso central (CNS, *Central nervous system*), 375-380
  acetilcolina, 374*f*, 376*t*, 378
  aminoácidos, 375-378
    GABA y glicina, 376*t*, 378
    glutamato, 375, 376*t*, 377*f*
  endocannabinoides, 377*t*, 379-380
  monoaminas
    5-hidroxitriptamina, 374*f*, 376*t*, 379
    dopamina, 374*f*, 376*t*, 378
    histamina, 376*t*, 379
    norepinefrina, 374*f*, 376*t*, 378-379
  neuropéptidos, 379
  orexinas, 377*t*, 379
  óxido nítrico, 380
  péptidos opioides, 377*t*
  purina, 380
  taquiquininas, 377*t*
Neurotransmisores monoamina
  5-hidroxitriptamina, 374*f*, 376*t*, 379
  dopamina, 374*f*, 376*t*, 378
  histamina, 376*t*, 379
  norepinefrina, 374*f*, 376*t*, 378-379
Neurotransmisores, 90*f*, 93-98, 375-380
  acetilcolina, 374*f*, 376*t*, 378
  aminoácidos, 375-378
    GABA y glicina, 376*t*, 378
    glutamato, 375, 376*t*, 377*f*
  autonómicos
    cotransmisores en nervios colinérgicos y adrenérgicos en, 97-98
    cotransmisores en, 93
    fibras colinérgicas y noradrenérgicas en, 90*f*, 93
    transmisión adrenérgica en, 95-97, 96*f*-97*f*
    transmisión colinérgica en, 93-95, 94*f*
  endocannabinoides, 377*t*, 379-380
  monoaminas
    5-hidroxitriptamina, 374*f*, 376*t*, 379
    dopamina, 374*f*, 376*t*, 378
    histamina, 376*t*, 379
    norepinefrina, 374*f*, 376*t*, 378-379
  neuropéptidos, 379
  orexinas, 377*t*, 379
  óxido nítrico, 380
  péptidos opioides, 377*t*
  purina, 380
  taquiquininas, 377*t*
Neutropenia
  cáncer inducido por quimioterapia, G-CSF para, 603, 603*f*, 606*t*
  descripción de, 592
Neutropenia inducida por quimioterapia, G-CSF para, 603, 603*f*, 606*t*
Nevirapina, 872*t*, 878
Niacina
  con ezetimiba, 639
  con inhibidores de la reductasa, 639
  con resinas de unión a ácidos biliares, 639
  dislipidemia tratada con, 639*t*
Niaspan, 636
Nicardipina
  angina de pecho tratada con, 202-206, 203*t*, 210*t*
  hipertensión tratada con, 187
Niclosamida, 939*t*, 943
Nicorandil, 202
Nicotina, 122*t*
  abuso de, 577*t*
  en pesticidas, 1012
  estructura de, 109, 110*f*
  mecanismo de acción de, 583-584
  prevalencia de adicción a, 583
  receptores ionotrópicos en, 583-584
  toxicidad, 120-121
  tratamiento para, 584, 588*t*
  usos analgésicos de, 560*b*
Nifedipina *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio
  angina de pecho tratada con, 202-206, 210*t*
  hipertensión tratada con, 187, 191*t*
Nifurtimox, 933*t*, 934-935
Nilotinib, 967
Nilutamida, 744, 972
Nimodipina, 202-206, 210*t*. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio
Nirvanol, 420
Nisoldipina
  angina de pecho tratada con, 203*t*
  hipertensión tratada con, 187
Nistatina, tópico, 860
  dermatológico, 1073
Nitazoxanida, 933-934
Nitrato de galio, 783
Nitrato de plata, 901
Nitratos y nitritos
  angina de pecho tratada con, 197-202, 202*t*, 209*t*
  como donantes de óxido nítrico, 342
  farmacocinética de, 198
  farmacodinámica de
    mecanismo de acción en músculo liso en, 197*f*, 198
    efectos del sistema de órganos en, 198-200, 199*f*
  inhalantes, receptores ionotrópicos en, 585
  insuficiencia cardiaca tratada con, 222
  mecanismo de acción de, 195, 197*f*
  mecanismos de efecto clínico de, 201, 201*t*
  nitratos solos *versus* bloqueadores de los canales de calcio o β en, 208, 209*t*
  orgánico, 342
  preparaciones disponibles, 211*t*
  química de, 197
  tolerancia a, 200-201
  toxicidad de
    carcinogenicidad de derivados en, 201
    efectos adversos agudos en, 200
  uso clínico de, 201-202, 202*t*
Nitrazepam
  convulsiones tratadas con, 432
  estructura de, 382*f*
Nitrendipina, 203*t*
Nitrito de amilo, 198, 202*t*. *Véase también* Nitratos y nitritos
Nitritos, 342. *Véase también* Nitratos y nitritos
Nitrofurantoína, 895-896, 902*t*
Nitroglicerina
  angina de pecho tratada con, 197-202, 202*t*, 209*t*
  insuficiencia cardiaca tratada con, 224
  mecanismo de acción de, 197*f*
Nitroprusiato, 342
  hipertensión tratada con, 185-186, 192*t*
  insuficiencia cardiaca tratada con, 224, 225*t*
Nitroprusiato de sodio, 342
Nitrosotioles, 197*f*
Nitrosoureas, 953*f*, 954, 956
Nitrovasodilatadores, angina de pecho tratada con, 202
Nivolumab, 975, 992
Nizatidina, 1089-1091. *Véase también* Antagonistas del receptor H_2
Nizoral, 1072
NMDA, 375
N-metil-D-aspartato, 375
No adherencia, en ancianos, 1065-1066
Nodo auriculoventricular (AV, *Atrioventricular*), 228, 229*f*
Nodo sinoatrial (SA, sinoatrial), 127, 228, 229*f*
Norepinefrina (NE, *Norepinephrine*)
  biosíntesis de, 97*f*
  curvas de dosis-respuesta a, 158*f*
  en CNS, 374*f*, 376*t*, 378-379
  en la depresión, 534, 535*f*
  en la liberación de renina, 301
  estructura de, 144*f*
  funciones de, 92*t*, 149
  metabolismo de, 96-97, 98*f*
Noretindrona (acetato), 728*t*, 729*f*. *Véase también* Progestinas
Noretinodrel, 728*t*. *Véase también* Progestinas
Norfloxacina, 838

Nortriptilina, 546*t*
Noscapina, 570
Novocaína, 460*f*
NovoSeven, 623
N-Oxidación, 60*t*
NPH, 755, 768*t*. *Véase también* Insulina
NT69L, 317*t*
NT79, 317*t*. *Véase también* Agonistas de neurotensina
Nuevo medicamento en investigación (IND, *Investigational New Drug*), 12*f*, 15-17
Número de dibucaína, 478
Nutracéuticos, toxicidad de, 3

O
o-Bencil-p-clorofenol, 899
Obesidad, 289*b*, 290*t*
Obidoxima, 132
Obiltoxaximab, 995
Objetivo, fármaco, 10-11. *Véase también* Fármacos específicos
Obstrucción urinaria, antagonistas de receptores alfa para, 161
Octopamina, 97*f*
Octreótido, 672*f*, 673, 683*t*
  diarrea tratada con, 1101
  hemorragia variceal tratada con, 1114, 1116*t*
Odanacatib, 780*b*
Ofatumumab, 970, 992-993
o-Fenilfenol, 899
Ofloxacina, 838
Ojo
  farmacología autonómica de, 105*b*, 105*f*
  receptores β en, 148
Olanzapina
  enfermedad de Huntington tratada con, 505
  estructura de, 514*f*
  psicosis tratada con, 515, 520*t*, 529*t*
Olcegepant, 315, 318*t*. *Véase también* Péptido relacionado con el gen de calcitonina
Oligodendrocitos, 368
Oligonucleótidos antisentido (ANO, *Antisense oligonucleotides*), 2
Olmesartán
  en péptidos vasoactivos, 316*t*
  hipertensión tratada con, 189
Olodaterol, 152, 351
Olsalazina, 1107, 1107*f*
Omalizumab, 357, 360, 362*t*, 995
Omapatrilat, 310, 317*t*
Ombitasvir, 888-889
Omecamtiv mecarbil (CK-1827452)
  en proteínas contráctiles, 213
  insuficiencia cardiaca tratada con, 219-220
Omega conotoxina, 370*t*
Omeprazol, 1091-1095. *Véase también* Inhibidores de bomba de protones (PPI, *protonpump inhibitors*)
Omisión, errores de, 1149-1150
Oncocercosis, ivermectina para, 941-942
Oncogenes, 949
Ondansetrón, 292, 297*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor de serotonina (5-HT)
  estructura química de, 1102*f*
  propiedades antieméticas de, 1104
Opioide(s), 553-554, 572*t*. *Véase también* Abuso de fármacos; Tipos específicos
  abuso de, 577*t*
  adicción, 566
  agonista-antagonista mixto, 553
  analgésicos, intravenosos, 457
  caso de estudio de, 553, 574
  clasificación y química de, 553-554, 554*t*
  contraindicaciones y precauciones con, 566
  dependencia, 564-565, 566
  depresión respiratoria causada por, 561
  efectos del sistema de órganos, de morfina y sustitutos, 559-562
    CNS, 559-562, 561*t*
    periférico, 560-561
  en CNS, 377*t*
  en la leche materna, 1056
  estreñimiento causado por, 562
  farmacocinética de, 554-556, 555*t*
  farmacodinámica de, 556-562
  fuente de, 553
  interacciones medicamentosas de, 566*t*, 566-567, 1169*t*
  manejo del envenenamiento para, 1041*t*, 1045
  mecanismo de acción en, 557-559
    acciones celulares, 556, 557*f*
    distribución del receptor y analgesia, 557*f*, 557-559, 559*f*
    hiperalgesia, 559
    tipos de receptores y efectos fisiológicos, 554*t*, 555*t*, 556-557
    tolerancia y dependencia, 559, 561*t*
  péptidos opioides endógenos, 554, 554*t*
  preparaciones disponibles, 573*t*
  sobredosis, 566
  tolerancia, 561*t*, 564-565
  toxicidad y efectos no deseados de, 564*t*, 564-567
  uso clínico de, 563-564
    analgesia, 555*t*, 563
    analgesia controlada por el paciente, 564
    anestesia, 563-564
    diarrea, 563
    edema pulmonar, agudo, 563
    escalofríos, 563
    intranasal, 564
    parche transdérmico de fentanilo, 564
    supositorios rectales, 564
    transmucosa bucal, 564
Opioides agonistas-antagonistas mixtos, 553
Opistorquiasis, 944
Oprelvekina, 604-605, 606*t*
Optimización compuesta, 13
Órdenes de gráficos, 1147. *Véase también* Prescripciones
  abreviaturas en, 1149*t*
  errores de omisión en, 1149-1150
Orexinas, en CNS, 377*t*, 379
Orfanina FQ, 554
Orfenadrina, 488, 489*t*, 501*t*, 508*t*
Organizaciones de atención administrada, 1155
Órganos circunventriculares, 369
Oritavancina, 803*t*
Orlistat, 289*b*, 290*t*
Ortoftalaldehído (OPA, *Ortho-phthalaldehyde*), 900
Oseltamivir, 891-892
Osimertinib, 968, 974
Osteodistrofia intestinal, 786
Osteonecrosis de la mandíbula, 780
Osteoporosis, 786-787, 787*f*
  andrógenos y esteroides anabólicos para, 742
  caso de estudio de, 772, 791
  definición de, 786
  epidemiología de, 786
  tratamiento de, 780*b*, 786-787, 787*f*. *Véase también* Fármacos de homeostasis mineral ósea
Ouabaína, 217
Ovario, 720-722
  anticonceptivos, hormonales femeninos, 732-733
  ciclo normal de, 720-721, 721*f*
Oxaliplatino, 955*t*, 956-957
Oxaluria entérica, 789
Oxamniquina, 939*t*, 943-944
Oxandrolona, 740-743, 741*t*. *Véase también* Andrógenos y esteroides anabólicos
Oxazepam, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
  estructura de, 382*f*
  extracción de etanol tratado con, 585, 589*t*
  farmacocinética de, 385*t*
Oxazolidinonas, 823, 824*t*, 825*t*
Oxcarbazepina, 417, 433*t*, 435*t*
Oxibutinina, 131. *Véase también* Bloqueadores de receptores muscarínicos
Oxicodona. *Véase también* Agonistas opioides

activación de receptor acoplado a proteína Gio por, 581, 583*f*
descripción de, 555*t*, 568, 572*t*
Oxiconazol, 1072
Oxidación de debrisoquina-esparteína, 65
Oxidación del fármaco microsomal, 58-59, 60*t*-61*t*
Oxidación, fármacos, 58-59, 60*t*-61*t*
Oxidasas de función mixta (MFOs, *Mixed function oxidases*), 58, 58*f*
Óxido de etileno, 901
Óxido nítrico (NO, *Nitric oxide*), 34, 339-345, 345*t*
aumento de fármacos, mecanismo de acción de, 197*f*
en CNS, 380
en la enfermedad
choque séptico, 343*t*, 343-344
efectos vasculares, 342-343, 343*f*
infección e inflamación, 344
sistema nervioso central, 344
sistema nervioso periférico, 344
trastornos respiratorios, 344
endógeno, descubrimiento de, 339
funciones de, 92*t*
inactivación de, 341
inhalación de, 342
isoformas de, 339, 340*t*
manipulación farmacológica de
donantes de óxido nítrico, 342
inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, 341-342
mecanismos de señalización de, 339-341, 340*f*
metaloproteínas en, 340, 340*f*
nitración de tirosina en, 341, 341*t*
tioles en, 340-341
preparaciones disponibles, 345*t*
síntesis de, 339-340, 340*f*
Óxido nítrico sintasa (NOS, *Nitric oxide synthase*), CNS, 380
Óxido nitroso, 441-449. *Véase también* Anestésicos, inhalados
estructura de, 443*f*
propiedades de, 443*t*
Oxidorreductasa del citocromo P450 (POR, CYP), 60*t*-61*t*
Óxidos, 1007*t*, 1008-1009
Óxidos de nitrógeno, 341, 341*t*, 1007*t*, 1008
Oximetazolina, 149. *Véase también* Simpatomiméticos
Oximetolona, 740-743, 741*t*. *Véase también* Andrógenos y esteroides anabólicos
Oximorfona, 555*t*, 567, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Oxistat, 1072
Oxitocina, 680-681, 681*f*, 684*t*
Oxprenolol, 166, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Ozono, 1007*t*, 1008-1009

P
Paclitaxel, 962*t*, 963
Pagar para retrasar, 18
Paliperidona, 515
Palivizumab
descripción de, 893, 995
virus sincicial respiratorio tratado con, 1181*t*
Palonosetrón, propiedades antieméticas de, 1104
Palosuran, 316, 318*t*. *Véase también* Antagonistas de urotensina
Pamidronato
en la homeostasis ósea, 779*f*, 779-781
hipercalcemia tratada con, 782
osteoporosis, metástasis ósea e hipercalcemia tratadas con, 789*t*
p-amilfenol terciario, 899
Pamoato de pirantel, 939*t*, 945-946
Páncreas, endocrino, 747
Pancreatina, 1112, 1116*t*
Pancreatitis crónica, 400
Pancrelipasa, 1112, 1116*t*
Pancuronio. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
descripción de, 119
estructura de, 476*f*, 477*f*
propiedades de, 478*t*
Panitumumab, 966*t*, 967-968, 992
Pantoprazol, 1091-1095. *Véase también* Inhibidores de bomba de protones (PPI, *Protonpump inhibitors*)
Parabenos, 901
Paragonimiasis, 944
Parametasona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
Paraoxón, 116*f*
Paraquat, 1013*f*, 1014
Paratión, 116*f*, 122*t*. *Véase también* Inhibidores de colinesterasa organofosforados
Parcopa, 495
Pared celular bacteriana, penicilinas en, 797, 797*f*
Paricalcitol. *Véase también* Vitamina D
enfermedad renal crónica tratada con, 785
para la homeostasis ósea, 775, 777*t*, 789*t*
Paritaprevir, 890
Parkinsonismo, 493-503
antipsicóticos como causa de, 522
circuitos funcionales de, 493*f*
fármacos para, 502-503. *Véase también* Fármacos específicos
agonistas del receptor de la dopamina, 497-499, 508*t*
amantadina, 501
apomorfina, 501, 508*t*
fármacos bloqueadores de acetilcolina, 501*t*, 501-502, 508*t*
inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, 500, 508*t*
inhibidores de la monoaminooxidasa, 495*f*, 498*f*, 499-500, 508*t*
levodopa, 494-497, 508*t*
inducido por fármacos, 503
patogénesis de, 493-494, 495*f*
procedimientos quirúrgicos para, 502
terapia de manifestación no motora en, 502
terapia génica para, 502
terapia neuroprotectora para, 502
Paromomicina (sulfato), 831-832
amebiasis tratada con, 929*t*, 930*f*, 931
tripanosomiasis y leishmaniasis tratadas con, 932*t*, 935
Paroxetina, 540*t*, 542*t*, 549*t*. *Véase también* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *Selective serotonin reuptake inhibitors*)
dosificación de, 546*t*
envenenamiento con, tratamiento, 1042
Pasteurización, 898*t*
Patente, fármacos, 17
Pazopanib, 966*t*, 969
PB1046, 313
PD149163, 317*t*. *Véase también* Agonistas de neurotensina
Pediculicidas, OTC, 1126*t*
Pefloxacina, 838
Pegademasa, 984
Pegatinib, 995, 1065
Pegfilgrastim, 602-603, 606*t*
Pegloticasa, 663
Pegvisomant, 672, 683*t*
Peligro, 1005
Pembrolizumab, 975, 992
Pemetrexed, 957-958, 958*t*
Penbutolol, 162, 164*t*, 166, 170*t*, 183. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Penciclovir
dermatológico tópico, 1074
virus del herpes simple tratado con, 865*t*, 866*f*, 867
virus varicela zóster tratado con, 865*t*, 866*f*, 867
Penicilamina (D-dimetilcisteína)
enfermedad de Wilson tratada con, 507
usos de quelación de, 1030*f*, 1032
Penicilina benzatínica, 799. *Véase también* Penicilina(s)
Penicilina G, 798

Penicilina procaínica G, 799. *Véase también* Penicilina(s)
Penicilina V, 800. *Véase también* Penicilina(s)
Penicilina(s), 795-801, 812*t*, 1053
  clasificación de, 795-797, 796*f*
    penicilinas, 795-797, 796*f*
    penicilinas antiestafilocócicas, 796, 796*f*
    penicilinas de espectro extendido, 796, 796*f*
    unidades y formulación de, 797, 813*t*
  dosificación y administración de, 799, 800*t*
  farmacocinética de, 798-799
  mecanismo de acción de, 797, 797*f*-799*f*
  preparaciones disponibles, 813*t*
  química y estructura de, 795, 796*f*
  reacciones adversas a, 801
  resistencia a, 797-798
  usos clínicos de
    fundamentos de, 800
    penicilina benzatínica, 799
    penicilina G, 798
    penicilina resistente a estafilococos betalactamasa, 800-801
    penicilina V, 800
    penicilinas de espectro extendido, 801
    procaína penicilina G, 799
Penicilinas resistentes a estafilococos betalactamasa, 800-801. *Véase también* Penicilina(s)
Peniroyal, 1133*t*
Pentamidina, 931, 932*t*, 933
Pentasa, 1107
Pentazocina, 555*t*, 569
Pentobarbital, 383*f*, 393*t*. *Véase también* Barbitúricos
Pentostatina, 989
Pentoxifilina
  en la viscosidad de la sangre, 353
  enfermedad de la arteria periférica y claudicación intermitente tratada con, 209
Peptidil dipeptidasa, 303
Péptido amiloide beta (Aβ, *Amyloid beta*), 1062
Péptido C, 747-748
Péptido intestinal vasoactivo (VIP, *Vasoactive intestinal peptide*), 92*t*, 312-313
Péptido liberador de gastrina (GRP, Gastrin-releasing peptide), 92*t*
Péptido natriurético auricular (ANP, *Atrial natriuretic peptide*)
  descripción de, 34, 308-309, 309*f*
  en el riñón, 259
  mecanismo de acción de, 28
Péptido natriurético cerebral (BNP, *Brain natriuretic peptide*)
  descripción de, 220, 308-309, 309*f*
  en el riñón, 259
Péptido natriurético procerebral N-terminal, 216
Péptido natriurético tipo C (CNP, *C-type natriuretic peptide*)
  descripción de, 308-309, 309*f*
  en el riñón, 259
Péptido pancreático, 747
Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP, *Calcitonin gene-related peptid*), 92*t*, 290, 314-315, 318*t*
Péptido YY (PYY, *Peptide YY*), 315
Péptido-1 similar al glucagón (GLP-1, *Glucagon-like peptide-1*), 762
Péptidos natriuréticos, 308-309
  en el riñón, 259
  en péptidos vasoactivos, 317*t*
  farmacodinámica y farmacocinética de, 309
  insuficiencia cardiaca tratada con, 225*t*
  preparaciones disponibles, 318*t*
  rol clínico de, 310-311
  síntesis y estructura de, 308-309, 309*f*
Péptidos opioides endógenos, 554, 554*t*
Péptidos vasoactivos, 300-318, 317*t*
  adrenomedulina, 315
  angiotensina II, 303-304
  angiotensina, 300-303
  endotelinas, 311-312
  neuropéptido Y, 315-316
  neurotensina, 314
  péptido intestinal vasoactivo, 312-313
  péptido relacionado con el gen de calcitonina, 314-315
  péptidos natriuréticos, 308-309
  preparaciones disponibles, 318*t*
  quininas, 306-307
  sustancia P, 313-314
  urotensina, 316
  vasopresina, 308
Perampanel, 411, 423-424, 433*t*, 437*t*
Perclorato de potasio, 695
Pérdida de potasio, a partir de inhibidores de la anhidrasa carbónica, 261
Pérdida renal de potasio, a partir de inhibidores de la anhidrasa carbónica, 261
Perfenazina, 513*f*, 514-515
Perfil farmacológico, 12
Pergolida. *Véase también* Agonistas del receptor de dopamina
  descripción de, 294-295, 297*t*
  enfermedad de Parkinson tratada con, 498
Perhexilina, 210*t*
Perindopril, 187
Periodo refractario, 232-233, 233*f*
Permeabilidad, 7-9, 8*f*, 8*t*
Permetrina, 1075
Peróxido de benzoilo, 1078
Peróxido de hidrógeno, 900-901
Pertuzumab, 972, 992
Pesos moleculares (MW, *Molecular weights*), 3
Pesticidas, 1010-1013
  botánicos, 1012-1013, 1013*f*
  carbamato, 1012, 1012*t*
  organoclorados, 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
  organofosforados, 1011*t*, 1011-1012
Pesticidas botánicos, 1012-1013, 1013*f*
Pesticidas carbamatos, 1012, 1012*t*
Pesticidas organoclorados, 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
Pesticidas organofosforados, 1011*t*, 1011-1012
Phytolacca americana, 1133*t*
Picrolimus, 1074-1075
Picrotoxina, 370*t*
Piedras (cálculos)
  oxalato de calcio, 789
  riñón
    de diuréticos ahorradores de potasio, 267
    de inhibidores de la anhidrasa carbónica, 261
Piedras de oxalato de calcio, 789
Piel, 1068. *Véase* Farmacología dermatológica
Pilocarpina, 109, 113, 122*t*
  estructura de, 110*f*
  secreción salival usando, 119
Pimavanserina, 519
Pimozida
  estructura química de, 514*f*, 515
  interacciones medicamentosas de, 1170*t*
  psicosis tratada con, 515
  tics tratados con, 505, 508*t*
Pindolol, 164*t*, 166, 170*t* *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
  eficacia intrínseca de, 5
  estructura de, 163*f*
  hipertensión tratada con, 183
Pioglitazona, 760, 768*t*
Piojos, 1126*t*
Pipecuronio, 477*f*. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
Piperaquina, 919*f*, 920*t*, 922, 922*t*
Piperazina, 939*t*, 944
Pirazinamida, 842, 843*t*, 846, 851*t*
Pirbuterol, 351
Piretro, 1012, 1013*f*
Piridostigmina, 122*t*
  miastenia grave tratada con, 119
  reversión del bloqueo neuromuscular utilizando, 484
Pirimetamina, 919*f*, 926
Pironaridina, 928
Piroxicam, 644*f*, 645*t*, 648. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios

no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
Pitavastatina, 632-634, 639*t*
Pitolisant (BF2649), 279
Planta sistémica, 1011
Plaquetas, 329
Plasma fresco congelado, 616
Plasmina, 611*f*
Plazomicina, 832
Plerixafor, 604, 606*t*
Plexo de Auerbach, 92
Plexo de Meissner, 92
Plexo mientérico, 91*f*, 92
Plexo submucoso, 91*f*, 92
Plicamicina, 788-789
Pneumocystis jiroveci, 925
Podofilox, 1083
Policarbofilo, 1098
Polietilenglicol (PEG, *Polyethylene glycol*), equilibrado, 1099
Polietilenglicol equilibrado, 1099
Polifarmacia, 177*b*
Polimixinas, 896
Polimorfismo de la región no codificante, 75*t*
Polimorfismo de nucleótido único (SNP, *Single nucleotide polymorphism*), 69, 75*t*
Polimorfismo, 75*t*
Polimorfismos enzimáticos de fase I, 65-69, 66*t*-67*t*, 68*f*
Polimorfismos enzimáticos de fase II, en el metabolismo de fármacos, 69
Polimorfismos *HLA*
en reacciones de hipersensibilidad, 83*t*, 83-85, 84*f*
tipos de, 77*t*, 80*t*
Polipéptido pancreático (PP, *Pancreatic polypeptide*), 315
Polivinilpirrolidona (PVP, *Polyvinyl pyrrolidone*), 899
Pomalidomida
mieloma múltiple tratado con, 971
usos inmunosupresores de, 988
Ponatinib, 967
Pontocaína, 460*f*
Portadores de captación de neurotransmisores, 95*b*
Posaconazol, 858*t*, 859, 861*t*
Poscarga, 215*f*, 216
Potasio, arritmia tratada con, 248, 251*t*
Potencia
definición de, 36
farmacológica, 36, 36*f*
Potencia farmacológica, 36, 36*f*
Potenciación a largo plazo (LTP, *Long-term potentiation*), 375
Potencial de equilibrio, 229
Potencial de reposo
de canales de sodio, 233*f*
en los potenciales de acción, 232-233, 233*f*
Potencial postsináptico excitador (EPSP, *Excitatory postsynaptic potential*), 35, 103, 103*f*, 371, 371*f*
Potencial postsináptico inhibitorio (IPSP, *Inhibitory postsynaptic potential*), 103, 103*f*, 371, 371*f*
Potencial sináptico, 370-371, 371*f*
Potenciales de acción
cardiaco, canales de sodio en, 231*f*, 231-232
potenciales de reposo en, 232-233, 233*f*
Pralatrexato, 958*t*, 958-959
Pralidoxima (PAM), 132, 135*t*
Pramipexol. *Véase también* Agonistas del receptor de dopamina
enfermedad de Parkinson tratada con, 498, 508*t*
síndrome de piernas inquietas tratado con, 507, 508*t*
Pramlintida, 764, 769*t*
Pramoxina, 1084
Pranlukast, 332
Prasugrel, 620
Pravastatina, 632-634, 639*t*
Praziquantel, 939*t*, 944-945
Prazosina, 159, 159*t*, 170*t*, 191*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos
estructura de, 157*f*
hipertensión tratada con, 179*t*, 184
Precarga, 215*f*, 216
Prednisolona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides
estructura de, 706*f*
tópico, 1079-1081, 1080*t*, 1081*t*
Prednisona, 709*t*. *Véase también* Corticosteroides
asma tratada con, 355, 362*t*
liberación retardada, 658
tópico, 1079-1081, 1080*t*, 1081*t*
Pregabalina
convulsiones tratadas con, 420, 436*t*
síndrome de piernas inquietas tratado con, 507
usos analgésicos de, 560*b*
Preparaciones para el acné
ácido azelaico, 1078
antibacterianas, 1071-1072
brimonidina, 1078
derivados del ácido retinoico, 1077
isotretinoína, 1077-1078
peróxido de benzoilo, 1078
Preparaciones para la alergia, OTC, 1122*t*
Preparados de vitamina D, 789*t*
enfermedad renal crónica tratada con, 785-786
formas de, disponibles, 790*t*
Prescripción genérica, 1154-1155
Prescripción racional, 1148-1149
Prescripciones, 1147*f*, 1148-1155
abreviaturas en, 1149*t*
conversiones para, 1148
cumplimiento en, 1150-1151
elementos de, 1147*f*, 1147-1148
errores de omisión en, 1149-1150
errores en, 1148-1149
factores legales en, 1151-1154
derecho a prescribir, 1151, 1152*b*
FDA, 1151
sustancias controladas, 1153, 1153*t*
usos etiquetados y fuera de etiqueta, 1153
vigilancia de la seguridad de los fármacos, 1153-1154
factores socioeconómicos en
otros factores de costo, 1155
prescripción genérica, 1154-1155
pobre escritura de, 1150
prescripción electrónica en, 1150, 1151
prescripción racional en, 1148-1149
recetas de fármacos inapropiadas en, 1150
seguridad de, 1151
Preservativos, 901
Presión arterial media, 100, 102*f*
Presión intraocular, 165*b*, 267
Presión parcial, 442-444
Presión sanguínea
angiotensina II activada, 303
efecto anticonceptivo hormonal femenino en, 733
regulación de, 173-175
barorreflejo postural en, 175, 175*f*
normal, 174*f*, 174-175
respuesta renal a la disminución de la presión arterial en, 175
Prilocaína, 462, 471, 472*t*. *Véase también* Anestésicos, local
Primaquina, 919*f*, 920*t*, 925-926
Primeros estudios en humanos, 14*b*
Primidona
convulsiones tratadas con, 424-425, 425*f*, 433*t*, 436*t*
temblor tratado con, 503
Principios, farmacología, 3-10
grupos de fármacos en, 10
interacciones fármaco-cuerpo en, 5-10
naturaleza de los fármacos en, 3-5
Probenecid, 660*f*, 661, 1171*t*
Procaína, 460*f*, 461*b*, 472*t*
Procainamida, 237-239, 239*t*, 240*t*, 250*t*
Procarbazina, 955*t*, 956
Prociclidina, 501*t*, 508*t*
Proclorperazina, 1105-1106
Producto genérico, 17
Productos de la epoxigenasa, 325-326
Productos de prostaglandina endoperóxido sintasa, 323, 324*f*
Productos tóxicos, metabolismo de fármacos a, 64-65, 65*f*

Profármaco, 7
Profilaxis antimicrobiana
  criterios de clasificación de heridas NRC y, 914*b*
  no quirúrgico, 914, 915*t*, 916
  quirúrgico, 913-914, 914*t*
Progabide, 487
Progesterona, 721*f*, 727-731
  contraindicaciones y precauciones con, 731
  efectos adversos de, 731
  efectos fisiológicos de, 729-731
  farmacocinética de, 728
  usos clínicos de, 731
  usos diagnósticos de, 731
Progestinas, 727-731
  contraindicaciones y precauciones con, 731
  efectos adversos de, 731
  efectos fisiológicos de, 729-731
  farmacocinética de, 728
  natural (progesterona), 721*f*, 727-728
  sintético, 728, 728*t*, 729, 729*f*, 730*t*-731*t*
  usos clínicos de, 731
  usos diagnósticos de, 731
Programación secuencial, en quimioterapia contra el cáncer, 952
Proguanil, 919*f*, 926
Proinsulina C, 748*f*
Proinsulina, 747
Prolactina (PRL, *Prolactin*), 668, 668*f*, 669*t*, 679
Prometazina, 283*t*, 383, 1105-1106
Proopiomelanocortina, 703
Propafenona, 239*t*, 240*t*, 242-243, 251*t*
Propantelina, 126*f*
Propiedad agonista-antagonista, mixta, 25, 25*f*
Propilenglicol
  acciones queratolíticas de, 1082
  como vehículo dermatológico, 1082
Propiltiouracilo (PTU, *Propylthiouracil*)
  descripción de, 693-695, 694*f*, 701*t*
  tirotoxicosis en el embarazo tratado con, 700
Propiverina, 131. *Véase también* Bloqueadores de receptores muscarínicos
Propofol, para anestesia, 450*f*, 450*t*, 450-452
Propoxifeno, 568. *Véase también* Agonistas opioides
Propranolol, 24, 164*t*, 165, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
  angina de pecho tratada con, 210*t*
  arritmia tratada con, 239*t*-240*t*, 243, 251*t*
  caso de estudio en, 20, 40
  efectos fisiológicos de, 38
  estructura de, 163*f*
  hipertensión tratada con, 179*t*, 182-183, 191*t*
  hipertiroidismo tratado con, 696, 699, 700, 701*t*
  temblor tratado con, 503
  usos para la profilaxis de la cefalea migrañosa, 168, 291
Prorrenina, 301
Prostaciclina (PGI2), 323
Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$, *Prostaglandin $F_{2\alpha}$*), 333*f*
Prostaglandina(s)
  efectos de, 327-331
  en el riñón, 259
  estructuras de, 333*f*
Prostatectomía, 124, 136
Protectores solares, 1076-1077
Proteína activada C, 624
Proteína activadora de 5-LOX (FLAP, *5-LOX-activating protein*), 324, 325*f*
Proteína C, 611
Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, *Breast cancer resistance protein*), 83
Proteína de unión a FK (FKBP, *FK-binding protein*), 986
Proteína de unión a la penicilina (PBP, *Penicillin-binding protein*), 797, 797*f*
Proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB, *Cyclic AMP response element binding protein*), 578
Proteína S, 611
Proteína tau, 1062
Proteína tirosina quinasa, 27
Proteína transportadora de hemo 1 (HCP1HCP1), 593*f*
Proteína-3 de unión al factor de crecimiento tipo insulina humana recombinante (rhIGFBP-3, *Recombinant human insulin-like growth factor-binding protein-3*), 672
Proteínas asociadas al nervio sinaptosomal (SNAPs, *Synaptosomal nerve-associated proteins*), 90, 94*f*
Proteínas de fusión, 93, 94*f*. *Véase también* Tipos específicos
Proteínas de membrana asociadas a vesículas (VAMP, *Vesicle-associated membrane proteins*), 93, 94*f*
Proteínas de transporte, como receptores de fármacos, 21
Proteínas estructurales, como receptores de fármacos, 21
Proteínas G, 30, 30*f*, 31*f*, 31*t*
Proteínas reguladoras, como receptores de fármacos, 21
Proteoglicano vesicular (VPG, *Vesicular proteoglycan*), 94
Prototipos de fármacos, 10
Protriptilina, 546*t*
Prucaloprida, 1100
Prueba de supresión de dexametasona, 711
Prueba de susceptibilidad, 906
Prueba electroshock máximo (MES, *Maximal electroshock*), 409
Pruebas de detección toxicológica, 1039, 1039*t*
Pruebas de seguridad, preclínicas, 13, 13*t*
Pseudocolinesterasa, 69, 132. *Véase* Butirilcolinestera (BCHE, *Butyrylcholinesterase*)
Pseudoefedrina, 150
Pseudoobstrucción colónica aguda, 1097
Psicosis
  fármacos para, 511-524, 528*t*-529*t*
  naturaleza de, 512
Psilocibina
  activación del receptor acoplado a proteína Gio por, 577*t*, 582-583
  descripción de, 577*t*
Psoralenos, 1076
Psoriasis
  acitretina para, 1078
  alefacept para, 1079
  calcipotrieno y calcitriol para, 1078-1079
  ésteres de ácido fumárico para, 1079
  inhibidores de TNF para, 1079
  tazaroteno para, 1078
  ustekinumab por, 1079
Psyllium, 1098
PTSD, trastorno de estrés postraumático, 544
PU-14, 269
Pubertad precoz, central, 678
Purinas, en CNS, 380
Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, *Idiopathic thrombocytic purpure*), 1180*t*

Q

Qinghaosu, 922-923
Quazepam, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
Queladores, 1029-1033. *Véase también* Tipos específicos
  azul de Prusia, 1033
  deferasirox, 1032-1033
  deferoxamina, 1032
  dimercaprol, 1024, 1026, 1029, 1030, 1030*f*
  edetato de calcio disódico, 1023, 1029*f*, 1031
  farmacología de, 1029*f*, 1029-1030
  penicilamina, 1030*f*

preparaciones disponibles, 1033*t*
succimer, 1024, 1027, 1029, 1030*f*, 1030-1031
unitiol, 1026-1027, 1031-1032
Quetiapina, 514*f*, 515, 520*t*, 529*t*
Quilomicronemia, primaria, 629*t*, 629-630
Quilomicrones, 627
Quimiocinas, 978
Quimioterapia, 948-976. *Véase también* Fármacos específicos
adyuvante, 950
agentes alquilantes, 953-957
antibióticos antitumorales
antraciclinas, 962*t*, 964-965
bleomicina, 962*t*, 965-966
mitomicina, 962*t*, 965
antimetabolitos, 957-961. *Véase también* Antimetabolitos
cáncer cerebral, 975
cáncer de mama
estadios I y II, 971
estadios III y IV, 972
cáncer de ovario, 974
cáncer de próstata, 972
cáncer testicular, 974
cánceres gastrointestinales, 972-973
cinética del ciclo celular y efecto anticáncer en, 950*f*, 950-952
combinaciones de fármacos en, 951-952
dermatológico
alitretinoína, 1085
bexaroteno, 1085
romidepsin, 1085
vismodegib, 1085
vorinostat, 1085
factores de dosificación en, 952
farmacología clínica de, 969-975
fármacos de productos naturales, 961-964, 962*t*
alcaloides de la vinca, 961-962, 962*t*
camptotecinas, 962*t*, 964
epidofilotoxinas, 962*t*, 964
taxanos y otros fármacos antimicrotúbulos, 962*t*, 963-964
fundamentos de, 969
imatinib y otros inhibidores de la tirosina quinasa, 966*t*, 967
inhibidores del receptor del factor de crecimiento, 966*t*, 967-969
leucemia aguda
adulto, 969
infancia, 969
leucemia crónica
linfocítica, 970
mielógena, 969-970
linfoma
Hodgkin, 970
no Hodgkin, 970
melanoma maligno, 974-975
mieloma múltiple, 970-971
neoadyuvante, 949-950
neoplasias secundarias, 975
primaria, 949
resistencia a los fármacos en, 952
Quinagolida, 679
Quinapril, 187
Quinestrol, 723*f*. *Véase también* Estrógeno(s)
Quinidina
arritmia tratada con, 239*t*, 240, 240*t*, 250*t*
interacciones medicamentosas de, 1171*t*
malaria tratada con, 923-924
Quinina, 919*f*, 920*t*, 923-924
Quininas, 306-307
biosíntesis de
calicreínas en, 306, 306*f*
cininógenos en, 306, 306*f*
efectos fisiológicos y patológicos de
en el angioedema hereditario, 307
en el sistema cardiovascular, 306
en la inflamación y el dolor, 307
en las glándulas endocrinas y exocrinas, 307
formación y metabolismo de, 306, 306*f*
Quininasa II, en la biosíntesis de angiotensina, 303
Quininógenos, 306
Quinupristina-dalfopristina, 822, 824*t*, 825*t*
Quiralidad, 4

R

Rabeprazol, 1091-1095. *Véase también* Inhibidores de bomba de protones (PPI, *Protonpump inhibitors*)
Rabia
inmunoglobulina intravenosa para, 1180*t*
vacuna para, 1177*t*
Radiación, náuseas y vómitos después, 1104-1105, 1116*t*, 1117*t*
Raíz del empuje, 1133*t*
Raloxifeno
descripción de, 737*f*, 738
osteoporosis tratada con, 780*b*, 787, 790*t*
Raltegravir, 872*t*, 884
Ramelteón, 287*b*, 382, 384*b*, 394*t*. *Véase también* Receptor de melatonina, agonistas de
Ramipril, hipertensión tratada con, 187
Ramucirumab, 968, 993
Ranelato de estroncio, 780*b*
en homeostasis ósea, 782
osteoporosis tratada con, 787
Ranibizumab, 995
Ranitidina, 1089-1091. *Véase también* Antagonistas del receptor H_2
Ranolazina
angina de pecho tratada con, 207, 210*t*, 211*t*
arritmia tratada con, 247
Rapamicina, 1058
Raquitismo
deficiencia de pseudovitamina D, 788
hereditario resistente a vitamina D, 788
nutricional, 788
Raquitismo hereditario resistente a la vitamina D, 788
Raquitismo nutricional, 788
Raquitismo por deficiencia de pseudovitamina D, 788
Rasagilina, 500, 508*t*
Rasburicasa, 80*t*, 82
Raxibacumab, 995
Reacción adversa al fármaco (ADR, *Adverse drug reaction*), 18, 65
Reacciones a los fármacos
antagonistas del receptor H_1, 284
dermatológicas, 1068, 1070*t*
hipersensibilidad, 83*t*, 83-85, 84*f*
Reacciones de fase I
descripción de, 57, 57*f*, 60*t*-61*t*
sistema oxidasa microsomal de función mixta y, 58*f*, 58-59
Reacciones de fase II, 57, 57*f*, 63, 64*f*, 64*t*
Reacciones de hipersensibilidad, 38, 981-983, 983*f*
inducidas por fármacos, 83*t*, 83-85, 84*f*
tipo I, 982, 983*f*, 998-999
tipo II, 982-983, 999
tipo III, 952*f*, 983, 999-1000
tipo IV (tipo retardada), 983, 984*f*
Reacciones distónicas agudas, 522
Reacciones medicamentosas autoinmunes (tipo II), 982-983, 999
Reacciones medicamentosas por enfermedad del suero, 999-1000
Reactividad, medicamento, 3-4. *Véase también* Fármacos específicos
"Rebote REM", 388
Reboxetina, 151
Receptor acoplado a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*), 30, 30*f*-31*f*, 31*t*
en adicción, 576, 577*f*, 577*t*
fosforilación en la regulación de, 32, 33*f*
receptores adrenérgicos como, 138, 138*f*
Receptor adrenérgico, 98, 99*t*, 138-142
agonistas sesgados en, 141, 142*b*
alfa, 138*f*, 139, 139*t*
beta, 139*t*, 139-140, 140*f*
definición de, 98
desensibilización de, 141
dopamina, 139*t*, 140
estructura de, 138, 138*f*
polimorfismos de, 142
regulación de, 141
selectividad y afinidades de, 141, 141*t*
Receptor adrenérgico α

afinidades de, 141, 141*t*
descripción de, 99, 99*t*, 138*f*, 139, 139*t*
Receptor adrenérgico α1
activación de, 138, 138*f*
activación del sistema cardiovascular por, 144-145, 146*f*, 146*t*, 147*f*
Receptor adrenérgico β, 139*t*, 139-140, 140*f*
activación del sistema cardiovascular por, 145, 146*f*, 146*t*, 147
afinidades de, 141, 141*t*
Receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR, *Nicotinic acetylcholine receptor*)
descripción de, 475, 475*f*
mecanismo de acción de, 29*f*, 29-30
Receptor de angiotensina, 304
Receptor de dopamina
afinidades de, 141, 141*t*
descripción de, 99, 99*t*, 139*t*, 140, 494, 516-517, 517*f*
efectos de, 516-517, 517*f*
en adicción, 576, 579*b*
en CNS, 378
en el sistema cardiovascular, 147
Receptor de glucocorticoides (GR, *Glucocorticoid receptor*)
formas e interacciones de, 705-707, 707*f*
genes para, 705
Receptor de imidazolina, unión de clonidina a, 180
Receptor de insulina, 748-749, 749*f*, 750*t*
Receptor de melatonina
agonistas de, 394*t*
en el ciclo de sueño-vigilia, 384*b*
Receptor de mineralocorticoides (MR, *Mineralocorticoid receptor*)
formas e interacciones de, 705-707, 707*f*
genes para, 705
Receptor de reserva, 22, 22*f*
Receptor de serotonina (5-HT)
en CNS, 379
descripción de, 286, 286*t*
Receptor de tirosina quinasa
descripción de, 27-28, 28*f*
función de señalización de, 27
Receptor de tirosina quinasa, 27-28, 28*f*
Receptor de vasopresina, 308
Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *Epidermal growth factor*), 28, 28*f*
Receptor $GABA_A$, 386, 387*f*
Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-γ, *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), 760
Receptor nicotínico (N, *Nicotinic*)
agonistas de
acción directa, 122*t*
parcial, en abuso de nicotina, 584, 588*t*
descripción de, 98, 99*t*, 114
subtipos y características de, 90*f*, 107, 108*f*, 108*t*
Receptor NOP, 554
Receptor sensor de calcio (CaSR, *Calcium-sensing receptor*), 781
Receptor(es) de NMDA
antagonistas de
depresión tratada con, 535-536
ketamina y fenciclidina, 585
en CNS, 375
en sensibilización central, 560*b*
Receptor, 20-36. *Véase también* Fármacos específicos
"gen-activo", 27
alteraciones en el número o función de, 38
autonómico, 98-99, 99*t*
como mediadores agonistas y antagonistas, 20-21
concentración de fármacos alcanzando, 38
concentración y respuesta del fármaco, 20, 21-26
definición de, 3, 20
desarrollo de medicamentos y, 35-36
en adicción, 576
en la dosis del fármaco y la respuesta clínica, 36-40. *Véase también* Dosis, respuesta clínica y en la selectividad del fármaco, 20
historia de, 2
huérfano, 21
intracelular, para agentes liposolubles, 27, 27*f*
mecanismos de señalización y acción de fármacos en, 26-35
naturaleza macromolecular de, 21
nomenclatura para, 4-5
repuesto, y acoplamiento receptor-efector, 22*f*, 22-23
respuesta distal a, cambios en los componentes de, 38-39
sitios de unión inertes en, 7
tipos de, 21
Receptores acoplados a proteínas G_{io}
activación de fármacos, 581-583, 583*f*
ácido gamma-hidroxibutírico, 577*t*, 582, 583*f*
cannabinoides, 577*t*, 581-582, 583*f*
LSD, mescalina y psilocibina, 577*t*, 582-583
en adicción, 576, 577*f*
Receptores AMPA, CNS, 375
Receptores autonómicos, 98-99, 99*t*
Receptores CB1, cerebro, 377*t*, 380
Receptores de acetilcolina muscarínicos (M3), células parietales, 1087-1088, 1088*f*
Receptores de capsaicina (TRPV1, TRPA1), 560*b*
Receptores de catecolaminas
agonistas que se unen a, 139, 140*f*
estructura de, 144*f*
Receptores de citocina, 28-29, 29*f*
Receptores de eicosanoides, 326-327, 327*f*, 328*t*
Receptores de endotelina (ET_A, ET_B), 311
Receptores de estrógeno, 707*f*, 724
Receptores de gastrina (CCK-B), 1087-1088, 1088*f*
Receptores de histamina
célula parietal H_2, 1087-1088, 1088*f*
descripción de, 279*t*, 279-280
Receptores de kainato, CNS, 375
Receptores de neurotransmisores, en el sistema nervioso central, 369*f*, 369-370
Receptores de opioides delta, 553, 554*t*
Receptores de opioides, 553, 554*t*
distribución de, en analgesia, 557*f*, 557-559, 559*f*
mecanismo de acción de, 554*t*, 555*t*, 556
Receptores de prorrenina, 305
Receptores de prostanoides, 326-327, 327*f*, 328*t*
Receptores de repuesto, 22, 22*f*
Receptores GABA
en CNS, 373, 378
en la enfermedad de Huntington, 503
heterogeneidad y selectividad farmacológica de, 387*b*
versatilidad del canal de cloruro de, 386, 387*f*, 388*b*
Receptores huérfanos, 21
Receptores intracelulares, para agentes liposolubles, 27, 27*f*
Receptores ionotrópicos
efectos mediadores de fármacos vía, 583-585. *Véase también* Fármacos específicos
alcohol, 585
benzodiazepinas, 584
inhalantes, 585
ketamina y fenciclidina, 584
nicotina, 583-584
en adicción, 576, 577*f*, 577*t*
Receptores JAK/STAT, 667
Receptores metabotrópicos (metabólicos), CNS, 369*f*, 370
Receptores muscarínicos (M), 98, 99*t*
célula parietal M3, 1087-1088, 1088*f*
subtipos de, 124
subtipos y características de, 107-108, 108*f*, 108*t*
Receptores NAV, 560*b*
Receptores opioides kappa, 553, 554*t*
Receptores opioides mu, 553, 554*t*
Receptores quinasas acoplados a proteína G (GRK, *G protein-coupled receptor kinases*), 32, 33*f*, 141
Receptores scavenger, 626
Receta electrónica, 1150-1151

Reciclaje del receptor, opioide, 559
Recopilación del sistema de túbulos, 255*f*, 257-259, 258*f*
Reducción de intervalo, en quimioterapia contra el cáncer, 952
Reducciones, 61*t*
Reducciones de azo, 61*t*
Reducciones de carbonilo, 61*t*
Reducciones de nitro, 61*t*
Reductores de ácido, OTC
  antagonistas de H_2, 1122*t*
  inhibidores de la bomba de protones, 1122*t*
Reflejo de Bezold-Jarisch, 287
Reflejo quimiorreceptor, 287
Regadenosón, 206*b*
Regeneradores de colinesterasa, 132-133, 135*t*, 136*t*
Regulación a la baja, 28
Regulación del receptor, 32, 33*f*
Regulación flexible, 35
Regulación postsináptica, autonómica, 103, 103*f*
Regulación presináptica, autonómica, 100, 102*t*, 103
Regulación, fármaco, 10-18. *Véase también* Desarrollo y regulación, fármaco
Regulación flexible, 35
Regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *Cystic fibrosis transmembrane regulator*), 24, 30
Reingreso, 234
Relación estructura-actividad, 35
Relación normalizada internacional (INR, *International normalized ratio*), 615
Relaciones de dosis-respuesta graduales, 36, 36*f*
Relaciones tiroides-hipófisis, 690, 691*f*
Relajantes musculares
  esqueléticos, 474-491. *Véase también* Tipos específicos
  sedantes-hipnóticos, 389
    fármacos bloqueadores neuromusculares, 474-475
    fármacos espasmolíticos, 485-487, 488*t*-489*t*
    preparaciones disponibles, 490*t*
Relajantes musculares esqueléticos, 474-491. *Véase también* Tipos específicos
    fármacos bloqueadores neuromusculares, 474-475
    medicamentos espasmolíticos, 485-487, 489*t*
    preparaciones disponibles, 490*t*
Relaxina, ovario, 732
Relcovaptan, 308, 317*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor de vasopresina
Remifentanilo, 555*t*, 567, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Remodelación cardiaca, 216
Rendimiento cardiaco, 216*f*, 216-217
Renina
  control de liberación de, 301-302, 302*f*
  descripción de, 300-301
Repaglinida, 759, 768*t*
Repinotan, 286
Reportes de casos, 14*b*
Reserpina, 285
  enfermedad de Huntington tratada con, 508*t*
  hipertensión tratada con, 179*t*, 182, 191*t*
Resina de podófilo, 1083
Resinas de unión a ácidos biliares, 636-637, 639*t*
  con derivados del ácido fíbrico, 638
  con ezetimiba, niacina e inhibidores de la reductasa, 639
  con inhibidores de HMG-CoA reductasa, 639
  con niacina, 639
  interacciones medicamentosas de, 1161*t*
Resinas fijadoras de sales biliares, 1100
Resincronización cardiaca, para insuficiencia cardiaca crónica, 223
Resistencia a glucocorticoides, primaria generalizada, corticosteroides para, 710
Resistencia a la insulina, 757, 771
Resistencia a los antibióticos, 793
Resistencia primaria generalizada a glucocorticoides, 710
Resistencia vascular periférica, 174
Resistencia, antibiótico, 793
Reslizumab, 357, 363*t*, 994
Respuesta de placebo, 14
Respuesta idiosincrásica a fármacos, 38
Respuesta inmune, 643
Respuestas homeostáticas, para la función cardiovascular, 100, 102*f*
Restricción de sal, dietética, 221-222
Resucitación con lípidos, 469*b*
Retapamulina, 1070
Retención urinaria, 118
Reteplasa, 619
Retigabina, 411, 421, 433*t*, 437*t*
Retirada precipitada del antagonista, 565
Retraso del cierre del ductus arterioso, inhibidores de COX para, 335
Retraso después de polarización (DAD, *Delayed after depolarizations*), 218, 233, 233*f*
Rho quinasas (ROCK, *Rho kinases*), 207
rhPTH 1-84, 775, 790*t*
Ribavirina
  fiebre de Lassa y fiebres hemorrágicas virales tratadas con, 893
  hepatitis C tratada con, 891
  influenza A y B tratadas con, 893
  interferón pegilado con, 80*t*, 85
  virus sincicial respiratorio tratado con, 893
Riesgo, 1005
Rifabutina, 843*t*, 849
Rifampina
  buspirona afectada por, 385*b*
  interacciones medicamentosas de, 1172*t*
  lepra tratada con, 851, 851*t*
  tuberculosis tratada con, 842, 843*t*, 845, 851*t*
Rifapentina, 843*t*, 849
Rilonacept, 657-658, 994
Rilpivirina, 873, 878-879
Riluzol, 487
Rimantadina, 892
Rimonabant
  dependencia de cannabinoides tratada con, 588, 589*t*
  obesidad tratada con, 289*b*
Rinitis alérgica, 283
"Rinitis de rebote", 1128
Rinitis medicamentosa, 1128
Rinoconjuntivitis alérgica, 356, 362*t*
Riñón
  angiotensina II activada, 303
  efecto de metilxantinas en, 353
  efectos de la exposición al plomo en, 1022
  excreción de, manipulación de, 9, 11*f*
  mecanismos de transporte de túbulos en, 254-259. *Véase también* Mecanismos de transporte en túbulos renales
  segmentos y funciones de nefronas en, 256*t*
Riociguat, 313*b*
Risedronato
  en la homeostasis ósea, 779-781
  enfermedad de Paget del hueso tratada con, 789
  hipercalcemia tratada con, 789*t*
  metástasis ósea tratada con, 789*t*
  osteoporosis tratada con, 780*b*, 786, 789*t*
Risperidona, 514*f*, 515, 520*t*, 529*t*
Ritanserina, 292
Ritmo cardiaco, 228-233
  base iónica de la actividad eléctrica de membrana en, 229-230, 230*f*
  efectos de potasio en, 231*b*
  membrana celular activa en, 230-232, 231*f*
  nodos y conducción en, 228, 229*f*
  potenciales de reposo sobre potenciales de acción en, 232-233, 233*f*
Ritmo cardiaco normal, 228-233
Ritmo sinusal, normal, 236*f*
Ritonavir, 872*t*, 881
Rituximab, 993
  artritis reumatoide tratada con, 652

leucemia linfocítica crónica tratada con, 970
Rivaroxabán, 617
Rivastigmina, 1063
Rizatriptán, 291*t*, 296*t*
RNA interferentes pequeños (SiRNA, *Small interfering RNA*), terapéuticos, 2
Robo coronario, 206*b*
Rocuronio. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
estructura de, 477*f*
propiedades de, 478*t*, 479*t*, 489*t*
Roflumilast, 352, 361, 362*t*
Romidepsin, 1085
Romiplostim, 602*t*, 604-605, 606*t*
Romosozumab, 775, 780*b*
Ropinirol. *Véase también* Agonistas del receptor de dopamina
enfermedad de Parkinson tratada con, 499, 508*t*
síndrome de piernas inquietas tratado con, 507, 508*t*
Ropivacaína, 460*t*, 461*b*, 462, 471, 472*t*. *Véase también* Anestésicos, local
Rosiglitazona, 760, 768*t*
Rosuvastatina, 83, 632-634, 639*t*
Rotenona, 1012, 1013*f*
Rotigotina, 499. *Véase también* Agonistas del receptor de dopamina
Rubéola, inmunoglobulina para, 1181*t*
Rufinamida, 430, 433*t*, 436*t*
Ruta de la alcohol deshidrogenasa, 397, 397*f*
Rutas de administración, 47*t*, 48
Rutas de exposición, 1005
Rytary, 495

S

Sabal serrulata, 1141
Sacubitril, 220, 222, 225*t*, 310
S-adenosil-L-metionina (SAMe, *S-adenosyl-l-methionine*), 63, 64*t*
Safinamida, 508*t*
Salbutamol, 154*t*, 351. *Véase* Albuterol
Sales, no absorbibles, 1098
Salicilatos, 645, 645*t*, 646*f*
en agentes OTC, 1129*t*
en neonatos, 1053*t*
interacciones medicamentosas de, 1172*t*
manejo del envenenamiento por, 1042-1043
Salicilismo, 1082
Salmeterol
asma tratada con, 351, 362*t*
estructura de, 350*f*
Sampatrilat, 310, 317*t*
Sangrado de la mucosa relacionado con el estrés, 1094
Sangrado por disrupción, 734
Sanitización, 898*t*
Saquinavir, 872*t*, 881-882
Saralasina, 38
Sarampión, 1180*t*
Sarcómero, músculo cardiaco, 213, 214*f*
Sarcoserina, 515
Sargramostim, 602, 602*t*, 606*t*
Sarin, 116*f*, 122*t*. *Véase también* Inhibidores de colinesterasa organofosforados
Sassafras, 1133*t*
Saw palmetto (*Serenoa repens, Sabal serrulata*), 1141
Saxagliptina, 763, 769*t*
Schistosoma haematobium, 943
Schistosoma mansoni, 943-944
Sebelipasa alfa, 631
Secobarbital, 383*f*, 393*t*. *Véase también* Barbitúricos
Secreción ácida, gastrointestinal, 1087-1088, 1088*f*
Secretagogos de insulina
análogos de meglitinida, 759, 769*t*
sulfonilureas, 757-759, 769*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Secuestrantes de ácidos biliares
diabetes mellitus tratada con, 764, 769*t*
dislipidemia tratada con, 639*t*
Secukinumab, 656, 994
Sedación consciente, 441*b*
Sedación profunda, 441*b*. *Véase también* Anestésicos, general
Sedación, 441*b*. *Véase también* Anestésicos, general
consciente, 441*b*
profunda, 441*b*
Sedantes, 381
Sedantes-hipnóticos, 388
Segundos mensajeros difusibles, CNS, 369*f*, 370
Segundos mensajeros, 32-34
cAMP, 32, 34, 34*f*
cGMP, 34, 343*f*
difusibles, en el sistema nervioso central, 369*f*, 370
fosfoinosítidos y calcio, 32-34, 34*f*
Seguridad preclínica y pruebas de toxicidad, 13, 13*t*
Selectividad, fármaco
definición de, 39
en efectos beneficiosos vs. tóxicos, 39-40
en receptores estructuralmente idénticos, 27*f*, 35
Selegilina
depresión tratada con, 540*t*, 541, 546*t*, 550*t*
estructura de, 495*f*
parkinsonismo tratado con, 498*f*, 499, 508*t*
Selepressin, 308
Selexipag, 313*b*
Semustina, 953*f*
Senna, 1099
Sensibilidad, órgano blanco, en la concentración objetivo, 52
Sensibilización, opioide, 554
Señalización muscarínica, 110, 111*f*
Señalización nicotínica, 110-112, 111*f*
Señalización retrógrada, 372
Sepsis, 343
Serenoa repens, 1141
Serie de casos, 14*b*
Serotonina (5-HT), 285-292
descubrimiento de, 285
en CNS, 374*f*, 376*t*, 379
en la depresión, 534, 535*f*
en la esquizofrenia, 512
estructura química de, 1102*f*
farmacodinámica de, 286-288
farmacología clínica de, 288-289
funciones de, 92*t*
química y farmacocinética de, 285*f*, 285-286
Serpiente de cascabel globulina hiperinmune, 991
Sertaconazol, 1072
Sertindol, 515
Sertralina, 540*t*, 542*t*, 546*t*, 549*t*. *Véase también* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *Selective serotonin reuptake inhibitors*)
Sevelamer, para hiperfosfatemia, 784
Sevoflurano, 441-449. *Véase también* Anestésicos, inhalados
estructura de, 443*f*
propiedades de, 443*t*
Sexo (género), en el metabolismo de los fármacos, 69
Sibutramina, 151, 289*b*
Signos de Guedel, 446
Sildenafil, 34, 200*b*
Silodosina, 160
Siltuximab, 994
Silybum marianum, 1138-1139
Simeprevir, 890-891
Simpatomiméticos, 137-155, 154*t*, 191*t*
acción directa, 137-138, 141*t*, 144*f*, 146*f*, 149, 149*f*. *Véase también* Tipos específicos
acción indirecta, 137-138, 150-151
anfetaminas, 97*f*, 144*f*, 150
inhibidores de la recaptación de catecolaminas, 143*f*, 151
simpatomiméticos de acción mixta, 144*f*, 150
transmisor mixto, noradrenérgico por, 95
transmisor noradrenérgico por, 95
asma tratada con, 349-352, 350*f*, 362*t*. *Véase también* Fármacos específicos
beta$_2$-selectivo, 351

estructuras de, 350*f*
preparaciones disponibles, 363*t*
toxicidades de, 351-352
catecolaminas endógenas, 146*f*, 146*t*, 148-149
de acción mixta, 144*f*, 150
definición de, 137
efectos del sistema de órganos de
cardiovascular, 101*t*, 102*f*, 144-147, 146*t*
activación de los receptores β en, 145, 146*f*, 146*t*, 147
activación del receptor de dopamina en, 147
activación del receptor α1 en, 144-145, 146*f*, 146*t*, 147*f*
activación del receptor α2 en, 145
no cardiaco, 145*t*, 147-148
en agentes OTC, 1129*t*
estructura en, 142-144, 143*f*
sustitución en carbono alfa en, 143-144, 144*f*
sustitución en carbono beta en, 144
sustitución en el anillo de benceno en, 142-143, 144*f*
sustitución en grupo amino en, 143
farmacología molecular de, 138-142
fármacos específicos en, 148-151
preparaciones disponibles, 155*t*
química de, medicinal, 142-155
receptores adrenérgicos en, 138-142
alfa, 138*f*, 139, 139*t*
beta, 139*t*, 139-140, 140*f*
dopamina, 139*t*, 140
estructura de, 138, 138*f*
polimorfismos de, 142
potencias de, 138
regulación de, 141
selectividad y afinidades de, 141, 141*t*
tipos de, 154*t*
transportador de norepinefrina en, 142, 143*f*
usos clínicos de, 151-153, 154*t*
adicional, 153
anafilaxia, 152-153
cardiovascular
cardiaco, 152
choque, 151
hipotensión, aguda, 151
hipotensión, ortostática crónica, 152
vasoconstricción, local, 152
CNS, 153
genitourinario, 153
insuficiencia cardiaca, 226*t*
oftálmico, 153
pulmonar, 152
Simpatopléjicos, 176, 176*f*, 178-182
actuación centralizada, 179*t*, 179-180, 191*t*
clonidina, 179*t*, 179-181
guanabenz y guanfacina, 180
metildopa, 179*t*, 180
preparaciones de, 193*t*
agentes bloqueadores ganglionares, 181
agentes bloqueadores neuronales adrenérgicos, 191*t*
guanetidina, 181-182, 191*t*
reserpina, 179*t*, 182, 191*t*
bloqueadores del receptor adrenérgico α, 184
bloqueadores del receptor adrenérgico β, 179*t*, 182-183. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
esmolol, 183
labetalol, carvedilol y nebivolol, 183, 192*t*
metoprolol y atenolol, 179*t*, 183
nadolol, carteolol, betaxolol, bisoprolol, 183
pindolol, acebutolol y penbutolol, 183
propranolol, 179*t*, 182-183
fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos, 156-172
prazosina y, 179*t*, 184
Simvastatina, 632-634, 639*t*
Sinapsis
autonómica, 93
periférica, 102*t*
sistema nervioso central, 370-371, 371*f*
Sinapsis autonómica, 93
Sinapsis GABAérgica, inhibidora, 412*f*
Sinapsis glutamatérgica, excitatoria, 412*f*
Sinapsis periféricas, 102*t*
Sinaptobrevina, 94
Sinaptotagmina, 95
Síndrome coronario agudo
descripción de, 195
vasodilatadores para, 207-208
Síndrome de abstinencia, 559, 565, 575
Síndrome de alcoholismo fetal, 401
Síndrome de Allan-Herndon-Dudley, 690
Síndrome de Bartter, 335
Síndrome de Brugada, 234*b*
Síndrome de Chrousos, 710
Síndrome de Churg-Strauss, 357
Síndrome de conejo, 506
Síndrome de Conn, 266
Síndrome de Cushing, 710
Síndrome de DiGeorge, 984
Síndrome de discontinuación, 547
Síndrome de Dravet, 410, 431, 435
Síndrome de Gilbert, 69
Síndrome de Gilles de la Tourette, 505. *Véase también* Síndrome de Tourette
Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, *Ovarian hyperstimulation syndrome*), 674, 676
Síndrome de Horner, 153*b*
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida ((AIDS, *Acquired immunodeficiency syndrome*), 984-985. *Véase también* Virus de inmunodeficiencia humana (HIV, *Human immunodeficiency virus*)
Síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS, *Intraoperative floppy iris syndrome*), 160
Síndrome de Kleine-Levin, 261
Síndrome de Lennox-Gastaut, convulsiones asociadas con
clobazam para, 430
descripción de, 410
felbamato para, 426
lamotrigina para, 422, 435*t*
rufinamida para, 430, 436*t*
topiramato para, 427, 436*t*
Síndrome de Liddle, 266
Síndrome de manos y pies, 958
Síndrome de Marfan, 305
Síndrome de Ogilvie, 1097
Síndrome de Pendred (PDS, *Pendred syndrome*), 687
Síndrome de piernas inquietas, 506-507
Síndrome de Prader-Willi, 671
Síndrome de QT largo
base molecular y genética de, 233*f*, 234*b*, 235*t*
torsades de pointes en, 234*b*, 237*f*
Síndrome de Reye, 1128
Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH, *Syndrome of inappropriate ADH secretion*), 268
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*), 83, 83*t*
Síndrome de Tourette
antipsicóticos para, 519
descripción de, 505-506, 508*t*
Síndrome de Turner, hormona de crecimiento para, 671
Síndrome de Wernicke-Korsakoff, 400, 403
Síndrome de West, 410, 431
Síndrome de Wolff-Parkinson-White, 234
Síndrome del bebé gris, 823
"Síndrome del guante morado", 418
Síndrome del intestino corto, 1113
Síndrome del intestino irritable
descripción de, 1101-1102
fármacos para, 1101-1103, 1115*t*
activadores de canales de cloruro, 1103
antagonistas del receptor de serotonina 5-HT3, 1102, 1102*f*, 1116*t*, 1117*t*
antiespasmódicos, 1101-1102
Síndrome del seno enfermo, 234*b*
Síndrome hiperglucémico hiperosmolar (HHS, *Hyperosmolar hyperglycemic syndrome*), 767-768
Síndrome metabólico, 289*b*
Síndrome nefrótico, 788

Síndrome neuroléptico maligno (NMS, *Neuroleptic malignant syndrome*), 288*b*, 288*t*
antipsicóticos como causa de, 523
disquinesia en, 506
Síndrome serotoninérgico, 288, 288*b*, 288*t*, 549, 1042
Síndromes hipertérmicos, 288*b*, 288*t*
Síndromes tóxicos, 1040-1046
acetaminofeno, 65*f*, 1040, 1041*t*
ácido acetilsalicílico (salicilato), 1042-1043
agentes anticolinérgicos, 1041*t*, 1042
anfetaminas y otros estimulantes, 1041-1042
antidepresivos, 1041*t*, 1042
antipsicóticos, 1042
bloqueadores de los canales de calcio, 1041*t*, 1043
bloqueadores β, 1041*t*, 1043
cianuro y cianuro de hidrógeno, 1041*t*, 1044, 1044*t*
digoxina, 1041*t*, 1044-1045
envenenamiento de serpiente de cascabel, 1045
etanol y fármacos sedantes-hipnóticos, 1041*t*, 1045
etilenglicol, 1041*t*, 1045
hierro y otros metales, 1045
inhibidores de la colinesterasa, 1041*t*, 1043-1044
metanol, 1041*t*, 1045
monóxido de carbono y otros gases tóxicos, 1041*t*, 1043, 1044*t*
opioides, 1041*t*, 1045
teofilina, 1041*t*, 1045
Sinecatequinas, 1083
Sinecia, 130
Sinergismo, en fármacos antimicrobianos, 912-913
Sinónimo de SNP, 75*t*
Sintaxina, 95
Síntesis del receptor de progesterona, estrógenos en, 725
Síntomas neurológicos transitorios (TNS, *Transient neurologic symptoms*), 469
Sinucleinopatía, 493
Sirolimus, 986-987
Sirtuinas, 1058
Sistema calicreína-quinina, 306*f*
descripción de, 306
fármacos que afectan, 307-308, 317*t*
Sistema cardiovascular
anticonceptivos en, hormonales femeninos, 734
efecto de metilxantinas en, 353
efectos de exposición al plomo en, 1022-1023
efectos de histamina en, 279
efectos del alcohol en, 398, 401
efectos inhibidores de colinesterasa en, 118
integración autonómica de, 100, 102*f*
quinina en, 306-307
Sistema de dopamina, mesolímbico, 575
Sistema endocrino hipotalámico-hipofisario, 667, 668*f*
Sistema endocrino. *Véase también* Órganos y trastornos específicos
disfunción de, en el metabolismo de los fármacos, 72
transmisión química en, 90
Sistema genitourinario, 148
Sistema His-Purkinje, 228, 229*f*
Sistema inmune, 977-985
respuestas inmunes anormales en, 981-985
autoinmunidad, 984
hipersensibilidad, 981-983, 983*f*
inmunodeficiencia, 984-985
respuestas inmunes normales en, 977-980
sistema inmune adaptativo, 979*f*, 979-980, 981*f*, 982*f*
sistema inmune innato, 977-979
variaciones genéticas en la función de, 83-85
IFNL3 (IL-28B), 77*t*, 80*t*, 85
reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos, 83*t*, 83-85, 84*f*
Sistema mesolímbico de dopamina, 576, 576*f*, 579*b*
Sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS, *Microsomal ethanol-oxidizing system*), 397*f*, 397-398
Sistema nervioso autonómico (ANS, *Autonomic nervous system*), 90-93
anatomía de, 90*f*, 90-93, 91*f*
división parasimpática de, 90*f*, 90-91
división simpática de, 90*f*, 90-91
división somática de, 89
en la función inmune, 89
ergotrópico, 100
funciones de, 89
sistema nervioso entérico en, 91*f*, 91-92
trofotrópico, 100
Sistema nervioso central (CNS, *Central nervous system*), 89, 367-373
angiotensina II activada, 304
anticonceptivos en, hormonales femeninos, 733
canales de iones y receptores de neurotransmisores en, 369*f*, 369-370, 370*t*
efecto de metilxantinas en, 352-353
efectos de la exposición al plomo en, 1022
efectos del alcohol en, 398
fundamentos de, 368
organización celular cerebral en sistemas jerárquicos en, 373, 373*f*
sistemas neuronales no específicos o difusos en, 373-374, 374*f*
organización de
barrera hematoencefálica, 368-369
neuroglia, 368, 368*f*
neuronas, 368, 368*f*
simpatomiméticos en, 148
sinapsis y potencial sináptico en, 370-371, 371*f*
sitios de acción de fármacos en, 371-373, 373*f*
Sistema nervioso entérico (ENS, *Enteric nervous system*), 91*f*, 91-92
fisiología de, 1096-1097, 1097*f*
neuronas no adrenérgicas, no colinérgicas en, 99
Sistema nervioso ergotrópico, 100
Sistema nervioso parasimpático, 90*f*, 90-91
Sistema nervioso periférico (PNS, *Peripheral nervous system*), 89
Sistema nervioso simpático, 90*f*, 90-91
en la liberación de renina, 301
estrógenos en, 725
funciones de, 137
Sistema nervioso trofotrópico, 100
Sistema oxidasa microsomal de función mixta, 58*f*, 58-59
Sistema renina-angiotensina
inhibidores de, 304-305
bloqueadores del receptor de angiotensina, 304-305
inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 304-305
inhibidores de renina, 302*f*, 305
receptores de prorrenina, 305
supresión de, hipertensión tratada con, 300, 320
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
en la regulación de la presión arterial, 174
sitios de acción de fármacos que interfieren con, 187, 188*f*
Sistema tuberoinfundibular, 516
Sistemas neuronales, 373-374, 374*f*
Sitagliptina, 762, 769*t*
Sitaxsentan, 312, 317*t*. *Véase también* Inhibidores de endotelina
Sitio BZ, receptor $GABA_A$, 386
Sitios de unión inertes, 7
SLV306, 316*t*
SN-38, 964
SNAP-25, 95
Sobrecarga de hierro, 596, 605*t*
Sobredosis de aniones, 263
Sobriedad, grado de, 22*f*, 23
Sodio (Na^+)
en agentes OTC, 1129*t*
en la actividad eléctrica de la membrana, 229-230, 230*f*

restricción dietética de, 189
Sofosbuvir, 889
Solanezumab, 1063
Solicitud de Licencia Biológica (BLA, *Biological License Application*), 17
Solifenacina, 131, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
Solución de Fowler, 1025
Solución de Lugol, 700, 701*t*
Solución de polietilenglicol-electrólito, para la eliminación de toxinas, 1040
Solución de sulfato, 1098
Solventes, 1009-1010
hidrocarburos alifáticos halogenados, 1009
hidrocarburos aromáticos, 1009-1010
Somatomedina C, 670
Somatostatina
descripción de, 669, 672*f*, 672-673, 747, 1101
hemorragia variceal tratada con, 1114
Somatotropina, 668*f*, 668-669. *Véase* Hormona del crecimiento (GH, *Growth hormone*)
Sonidegib, 1085
Sorafenib, 966*t*, 969
Sorbitol, 1098
Sotalol
arritmia tratada con, 239*t*, 240*t*, 243, 244-245, 251*t*
propiedades de, 164*t*
Spectazole, 1072
Spinosad, 1075
SR142948A, 314
SRX251, 308, 317*t*. *Véase también* Antagonistas del receptor de vasopresina
SSR240612, 308
Staccato, 435
Stalevo, 495, 500
Staphylococcus aureus, reacción de transpeptidación en, 798, 798*f*
STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción), 29, 29*f*
Sterilox, 900
Stiripentol, 431, 433*t*, 435
Streptococcus pneumoniae, 592*b*
Subsalicilato de bismuto, 1096
Subtipo 1 similar al receptor opioide de orfanina (ORL1, *Orphanin opioid-receptor-like subtype 1*), 554
Subunidad 1 del complejo de la epóxido reductasa de la vitamina K (VKORC1, *Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*)
alelos de, 77*t*
efectos poligénicos en, 79*t*, 85-86
Succimer (ácido dimercaptosuccínico, DMSA, *dimercaptosuccinic acid*), 1030*f*, 1030-1031
envenenamiento por arsénico tratado con, 1027
envenenamiento por mercurio tratado con, 1029
envenenamiento por plomo tratado con, 1024
Succinilcolina, 488*t*
farmacocinética de, 477-478, 478*t*
farmacología clínica de
evaluación de transmisión neuromuscular en, 480-481
parálisis del músculo esquelético en, 480
hipertermia maligna de, 449, 483
mecanismo de acción de, 478*f*-479*f*, 479*t*, 480
propiedades de, 478*t*, 479*t*, 488*t*
química y estructura de, 476, 476*f*
Sucralfato, 1095
Sufentanilo, 555*t*, 567, 572*t*. *Véase también* Agonistas opioides
Sugammadex, 484
Sulbactam, 806*f*, 806-807
Sulconazol, 1072
Sulfacetamida, 836
Sulfacetamida de sodio, 1071-1072
Sulfadiazina de plata, 836, 901
Sulfadiazina, 835
Sulfadoxina, 835, 919*f*, 926
Sulfadoxina-pirimetamina, 920*t*
Sulfametoxazol, 835
Sulfasalazina
descripción de, 652-653, 835
enfermedad inflamatoria intestinal tratada con, 1107, 1107*f*, 1116*t*
Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS, *Dehydroepiandrosterone sulfate*), 740
Sulfato de isavuconazonio, 859
Sulfato de polimixina B, 1070-1071
Sulfato de protamina, 614
Sulfato ferroso, 595*t*, 605*t*
Sulfinpirazona, 660*f*, 661
Sulfonamidas, 834-836, 840*t*
farmacocinética de, 835
mecanismo de acción y actividad antimicrobiana de, 835*f*
preparaciones disponibles, 840*t*
química de, 835*f*
reacciones adversas de, 836
resistencia a, 835
trimetoprima y mezclas de trimetoprima-sulfametoxazol de, 836-837, 840*t*
usos clínicos de, 835-836
Sulfonas, 850
Sulfonilureas, 757-759, 768*t*
eficacia y seguridad de, 758
mecanismo de acción de, 757, 758*t*
primera generación, 758, 768*t*
segunda generación, 758-759, 768*t*
Sulfotransferasas (SULT), 63, 64*f*, 64*t*
Sulindac, 645*t*, 648-649
Sulpirida, 515
Sultiamo, 432
Sumatriptano, 289-291, 290*f*, 291*t*, 296*t*
Suministro de oxígeno del miocardio, 195
Sunitinib, 966*t*, 969
Supersensibilidad a la denervación, 103
Suplementos de enzimas pancreáticas, 1112-1113, 1116*t*
coenzima Q10, 1141-1142
definición de, 1132
glucosamina, 1142-1143
hechos históricos y regulatorios en, 1132
melatonina, 1143-1144
regulación de, 1132
Suplementos nutricionales, purificados, 1141-1144
coenzima Q10, 1141-1142
glucosamina, 1142-1143
melatonina, 1143-1144
Supositorio de glicerina, 1098
Supresión de andrógenos, 743, 744*f*, 745*t*
Suramina, 934
Susceptibilidad, organismo, 906
Suspensiones, 1054
Sustancia P
antagonistas de, 317*t*, 318*t*
descripción de, 92*t*, 313-314
Sustancias controladas, 1153, 1153*t*
Sustratos del receptor de insulina, 749
Suvorexant, 390*b*, 391, 394*t*

T

T_3, 687, 690-692, 701*t*. *Véase también* Fármacos tiroideos
biosíntesis de, 688, 688*f*
efectos de, 691, 693*f*
en eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, 689, 691*f*
farmacocinética de, 689*t*, 690
mecanismo de acción de, 690-691, 693*f*
metabolismo periférico de, 688, 689*f*
T_4, 687, 689*t*, 690-692, 701*t*. *Véase también* Fármacos tiroideos
anticonceptivos en, hormonales femeninos, 733
biosíntesis de, 688, 688*f*
efectos de, 691, 693*f*
en eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, 689, 691*f*
farmacocinética de, 689*t*, 690
mecanismo de acción de, 690-691, 693*f*
metabolismo periférico de, 688, 689*f*
Tacrina, 120, 1063
Tacrolimús (FK 506), 986, 1074-1075

Tadalafil, 200*b*
Taenia saginata
niclosamida para, 943
praziquantel para, 945
Taenia solium
niclosamida para, 943
praziquantel para, 945
Talidomida, 15
derivados inmunomoduladores de, 988
eritema nodoso leproso tratado con, 850
focomelia causada por, 1049
mieloma múltiple tratado con, 971
usos inmunosupresores de, 987-988
Talla baja idiopática, 671
Talla, de fármacos, 3
Tamaño molecular, fármaco, 3
Tamoxifeno
cáncer de mama tratado con, 971
descripción de, 35, 737*f*, 737-738
Tamsulosina, 157*f*, 159*t*, 159-160, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos
Tapentadol, 570, 572*t*, 573*t*
Taquicardia ventricular
ECG de, 236*f*
polimórfico, en *torsades de pointes* con síndrome de QT largo, 233*f*, 234*b*, 237*f*
Taquicardia ventricular polimórfica, 233*f*, 234*b*, 237*f*
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, 234*b*
Taquifilaxis, 38
Taquiquininas, 313, 377*t*. *Véase también* Tipos específicos
TAS-102, 959-960
Tasa de administración, 51
Tasa de eliminación, 45
Tasa de extracción (ER, *Extraction ratio*)
efecto de primer paso y, 48
fórmula para, 47
Tasimelteón, 287*b*, 382, 384*b*, 394*t*
Tavaborol, 1072
Taxanos y otros fármacos antimicrotúbulos, 962*t*, 963-964
cabazitaxel, 963
docetaxel, 962*t*, 963
eribulina, 963-964
ixabepilona, 963
paclitaxel, 962*t*, 963
Tazaroteno
acné tratado con, 1077
psoriasis tratada con, 1078
Tazobactam, 806*f*, 806-807
Tbo-filgrastim, 606*t*
TCDD, 1013*f*, 1015
Tedizolid, 823
Teduglutida, 1113
Tegafur, 78, 79*t*
Tegaserod, 291
acción laxante de, 1100
estructura química de, 1102*f*
Teicoplanina, 809, 812*t*
Telavancina, 803*t*, 809, 812*t*
Telbivudina, 887
Telcagepant, 315, 318*t*. *Véase también* Péptido relacionado con el gen de calcitonina
Telitromicina, 820-821, 824*t*
Telmisartán
en péptidos vasoactivos, 316*t*
hipertensión tratada con, 189
Temazepam, 385*t*, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
Temblor, 492, 503-504
antagonistas de los receptores β para, 169
de litio, 527
definición de, 492
esencial, 503
intención, 504
reposo, 504
Temozolomida, 955*t*, 975
Tenecteplasa, 619
Tenias
niclosamida para, 943
praziquantel para, 944-945
Tenias de cerdo
niclosamida para, 943
praziquantel para, 944-945
Tenias de la carne
niclosamida para, 943
praziquantel para, 944-945
Tenias de los peces
niclosamida para, 943
praziquantel para, 944-945
Tenofovir
descripción de, 873*t*, 875-876
hepatitis B tratada con, 887
Tenoxicam, 649
Teobromina
asma tratada con, 352-353
estructura de, 352*f*
Teofilina. *Véase también* Fármacos metilxantina
asma tratada con, 352*f*, 352-353, 362*t*
en neonatos, 1053*t*
envenenamiento con, 1041*t*, 1045
estructura de, 352*f*
interacciones medicamentosas de, 1172*t*
Terapia antiIL-5, 357, 363*t*
Terapia antiintegrina, 1112
Terapia con ácido biliar, para cálculos biliares, 1113-1114, 1116*t*, 1117*t*
Terapia con epinefrina
anafilaxia tratada con, 152-153
asma tratada con, 350, 362*t*
paro cardiaco tratado con, 152
Terapia con vitamina B_{12}, para la deficiencia de vitamina B_{12}, 596-598, 597*f*
cianocobalamina, 596, 598, 606*t*
farmacocinética de, 596
farmacodinámica de, 596-598, 597*f*
farmacología clínica de, 594*t*, 598
hidroxicobalamina, 596, 598, 606*t*
preparaciones disponibles, 607*t*
química de, 596
Terapia de reemplazo de andrógenos, en hombres, 741*t*, 741-742
Terapia de reemplazo hormonal (HRT, *Hormone replacement therapy*) *Véase también* Hormonas gonadales e inhibidores, 720-746
posmenopáusica, estrógenos para, 725-726
trastorno ovárico prematuro tratado con, 720
Terapia definitiva, antimicrobiana, 905
Terapia empírica, antimicrobiana, 905-906, 907*t*-909*t*
acercamiento a, 905
elección de, 905-906
etiología de la microbiología en, 907*t*-908*t*
sitio de infección en, 909*t*
Terapia fotodinámica ALA, 1084
Terapia hormonal posmenopáusica, 725-726
Terapia inmunosupresora, 985-995
acetato de glatiramer, 989
agentes citotóxicos
azatioprina, 988
ciclofosfamida, 988
hidroxicloroquina, 989
inhibidores de la síntesis de pirimidina, 988-989
metotrexato, vincristina y citarabina, 989
pentostatina, 989
vinblastina, 989
anticuerpos inmunosupresores, 990-991
anticuerpos antilinfocitos y antitimocitos, 990
desarrollo de, 990
inmunoglobulina intravenosa, 990-991
inmunoglobulina Rh0(D), 991
inmunoglobulinas hiperinmunes, 991
moléculas quiméricas, 990
anticuerpos monoclonales, 991-995
abciximab, 995
antitumorales, 991-992
denosumab, 995
eculizumab, 995
entrega de isótopos y toxinas a los tumores, 993
inmunosupresores y agentes antiinflamatorios, 993-995, 994*f*
palivizumab, 995

pegatinib, 995
ranibizumab, 995
raxibacumab, 995
clorhidrato de fingolimod, 989-990
dimetilfumarato, 989
glucocorticoides, 985*t*, 985-986
inhibidores de la calcineurina
ciclosporina, 986
tacrolimus, 986
inhibidores de la señal de proliferación, 986-987
micofenolato mofetilo, 987
talidomida, 987-988
usos clínicos de, 985*t*, 995-996
trasplante de órganos y médula ósea, 996
trastornos autoinmunes, 996
Teratógenos, 1051*t*. *Véase también* Embarazo, farmacología en
definición de, 1050
categorías de riesgo de la FDA para, 1052*t*
Terazosina, 159, 159*t*, 170*t*, 184, 191*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos
Terbinafina
dermatológico
oral, 1074
tópico, 1072
descripción de, 861, 861*t*
Terbutalina
asma tratada con, 351, 362*t*
estructura de, 149*f*, 350*f*
Terfenadina, 284
Teriflunomida, 988-989
Teriparatida, 775, 780*b*, 787, 790*t*
Terlipresina, 308. *Véase también* Agonistas del receptor de vasopresina
en péptidos vasoactivos, 317*t*
hemorragia variceal tratada con, 1114
Testículos, 740
Testosterona, 740-743
contraindicaciones y precauciones con, 743
efectos adversos de, 742-743
efectos farmacológicos de, 741
efectos fisiológicos de, 741
en mujeres, 732
esteroides sintéticos con acción androgénica y anabólica, 741, 741*t*
mecanismo de acción de, 741
metabolismo de, 740
preparaciones de, 741, 741*t*, 745*t*
síntesis de, 704*f*, 722*f*, 740
usos clínicos de, 741*t*, 741-742
Tetrabenazina, 505, 508*t*
Tetracaína, 460*f*, 461*b*, 472*t*
Tetraciclinas, 815-818, 824*t*
actividad antimicrobiana de, 816, 816*f*
caso de estudio de, 815, 825
dosificación de, 818
estructura y química de, 815-816
farmacocinética de, 817
mecanismo de acción de, 816, 816*f*
preparaciones disponibles, 825*t*
reacciones adversas a, 818
resistencia a, 816-817
usos clínicos de, 817-818
Tetraclorodibenzodioxina (TCDD, *Tetrachlorodibenzodioxin*), 1013*f*, 1015
Tetraetilamonio (TEA, *Tetraethylammonium*), 133-134, 134*f*. *Véase también* Bloqueadores ganglionares
Tetranitrato de pentaeritritol, 202*t*
Tetratiomolibdato, 507
Tetrayodotironina (tiroxina, T_4), 687. *Véase* T_4
Tetrodotoxina, 370*t*, 464
Tezosentán, 220
Thorn apple, 124. *Véase también* Atropina; Bloqueadores del receptor muscarínico
Tiabendazol, 939*t*, 946
Tiagabina, 420-421, 433*t*, 437*t*
Tiamina
extracción aguda de etanol tratada con, 406*t*
síndrome de abstinencia del alcohol tratado con, 403
utilización de la profilaxis del síndrome de Wernicke-Korsakoff, 403
Tiazolidinedionas, 760-761, 768*t*
Ticagrelor, 620
Ticlopidina, 620
Tics, 493, 505-506, 508*t*
Tiempo de las muestras, para la medición de la concentración del fármaco, 53-54
Tiempo de protrombina (PT, *Prothrombin time*), 615
Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, PTT, *Activated partial thromboplastin time*), 612, 613
Tiempo de vida media sensible al contexto, 451, 451*f*
Tienopiridinas, 620
Tietilperazina, 1105-1106
Tigeciclina, 817-818, 824*t*
Tiludronato
en la homeostasis ósea, 779-781
enfermedad de Paget del hueso tratada con, 789
Timerosal, 901
Timidilato sintasa (TS, *Thymidylate synthase*), 958
Timolol, 163*f*, 164*t*, 166, 170*t*. *Véase también* Fármacos antagonistas de receptores β
Tinidazol
amebiasis tratada con, 929*t*, 929-930, 930*f*
descripción de, 896, 902*t*
Tinzaparina, 612. *Véase también* Heparina
Tioamidas, 693-695, 694*f*, 701*t*
Tiocianato, 199
Tioles, 340-341
Tiopental, 450*f*, 450*t*
Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT, *Thiopurine S-methyltransferase*)
características de, 78*t*
farmacogenómica de, 77*t*, 79*t*, 81
polimorfismos genéticos en, 67*t*, 69
Tioridazina. *Véase también* Agentes antipsicóticos
descripción de, 511-524, 513*f*, 528*t*
psicosis tratada con, 513*f*, 514-515, 520*t*. *Véase también* Agentes antipsicóticos
Tiosulfato de sodio, 199
Tiotepa, 953, 953*f*, 955*t*. *Véase también* Agentes alquilantes
Tiotixeno, 511-524, 513*f*, 515, 515*t*, 528*t*. *Véase también* Agentes antipsicóticos
Tiotropio, 126*f*, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico (antagonistas)
enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratada con, 130, 354, 359
estructura de, 126*f*
Tioxantenos, 511-524, 513*f*, 528*t*. *Véase también* Agentes antipsicóticos
derivados de, 513*f*, 515, 515*t*
estructura de, 513*f*
Tipranavir, 873*t*, 882
Tiprolisant, 285
Tiramina, 97*f*, 150, 150*t*
biosíntesis de, 97*f*
transmisor noradrenérgico por, 95
Tirofibán, 621
Tiroiditis de Hashimoto
bocio no tóxico de, 700
hipotiroidismo de, 689, 696, 696*t*
tiroiditis subaguda desde, 699
Tirosina, 341, 341*t*
Tirotoxicosis
en el embarazo, 700
inducida por amiodarona, 700
manifestaciones de, 691, 694*t*
Tirotoxicosis inducida por amiodarona, 700
Tiroxina, 687. *Véase* T_4
Tizanidina. *Véase también* Simpatomiméticos, de acción directa
acciones espasmolíticas de, 486*f*, 487, 489*t*
descripción de, 149, 153, 154*t*
Tobramicina, 826, 827*f*, 831, 833, 833*t*
Tocilizumab, 653, 995

Tofacitinib, 656-657, 987
Tolazamida, 758, 768*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Tolbutamida, 758, 768*t*. *Véase también* Sulfonilureas
Tolcapona, 500, 508*t*
Tolerancia, 38, 576-578
  alcohol (etanol), 400
  fármacos sedantes-hipnóticos, 389-390
  inductor, 71
  nitratos y nitritos, 200-201
  opioide, 559, 561*t*, 564-565
Tolerancia cruzada, 565
Tolmetina, 644*f*, 645*t*, 649. *Véase también* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
Tolnaftato, 1073
Tolterodina, 131, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
Tolueno, 1010
Tolvaptán, 308, 317*t*, 682, 684*t*
  insuficiencia cardiaca tratada con, 224
  usos de diuresis de, 268-269, 273*t*
Tono vascular, 195*t*, 195-196, 196*f*, 197*f*
Topiramato
  convulsiones tratadas con, 427-428, 433*t*, 436*t*
  profilaxis de la cefalea migrañosa usando, 291
  temblor tratado con, 503
Topiramato + fentermina, 289*b*, 290*t*
Topotecán, 962*t*, 964
Torasemida, 262*t*, 262-264, 273*t*
Torcetrapib, 638
Toremifeno, 737, 737*f*
Tormenta tiroidea, 699
Torsades de pointes, 233*f*, 234*b*, 237*f*
Toxafenos, 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
Toxicidad combinada, de interacciones medicamentosas, 1173
Toxicidad, 3, 13, 13*t*. *Véase también* Fármacos específicos
Toxicocinética, 1035
Toxicodinámica, 1035
Toxicología, 1003-1019
  ambiental, 1004-1005
  bioacumulación y biomagnificación en, 1006*b*
  contaminantes ambientales, 1014-1017
    asbesto, 1016-1017
    bifenilos coplanares, 1015
    bifenilos polibromados (PBB, *polybrominated biphenyls*), 1015
    bifenilos policlorados (PCB, *polychlorinated biphenyls*), 1014-1016
    compuestos perfluorados (PFC, *perfluorinated compounds*), 1016
    dibenzofuranos policlorados (PCDF, *polychlorinated dibenzofurans*), 1015
    dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDD, *polychlorinated dibenzo-p-dioxins*, dioxinas), 1015
    disruptores endocrinos, 1016
    éteres de bifenilo polibromados (PBDE, *polybrominated biphenyl ethers*), 1015
  contaminantes atmosféricos, 1006-1009
    dióxido de azufre, 1007, 1007*t*
    fuentes de, 1006
    monóxido de carbono, 1006-1007, 1007*t*
    óxidos de nitrógeno, 1007*t*, 1008
    ozono y otros óxidos, 1007*t*, 1008-1009
    valores límite de exposición permisibles de, 1007*t*
  definición de, 1
  disolventes, 1009-1010
    hidrocarburos alifáticos halogenados, 1009
    hidrocarburos aromáticos, 1009-1010
  ecotoxicología, 1005
  herbicidas, 1013-1014
    bipiridilo (paraquat), 1013*f*, 1014
    clorofenoxi (2,4-D), 1013*f*, 1013-1014
    glifosato, 1013*f*, 1014
  manejo del paciente envenenado en, 1035-1046. *Véase también* Manejo de pacientes envenenados
  metales
    berilio, 1017
    cadmio, 1017
    nanomateriales, 1017-1018
  metales pesados, 901, 1020-1029. *Véase también* Metales pesados
    queladores para, 1029-1033, 1033*t*. *Véase también* Queladores
  ocupacional, 1004
  pesticidas, 1010-1013
    botánico, 1012-1013, 1013*f*
    carbamato, 1012, 1012*t*
    organoclorado, 1010*t*, 1010-1011, 1013*f*
    organofosforados, 1011*t*, 1011-1012
  terminología de, 1005
Toxina botulínica, 95, 1180*t*
  acciones espasmolíticas de, 487
  caso de estudio de, 89, 106
Toxina botulínica A, 131
Toxinas, 3
Tracto gastrointestinal
  efecto de metilxantinas en, 353
  efecto de prostaglandinas en, 327
  efecto de tromboxanos, 327
  efectos de exposición al plomo en, 1022
  efectos de fármacos en, 1087
Tramadol, 569-570, 572*t*, 573*t*, 659
Trametinib, 975
Trandolapril, 187
Tranilcipromina, para la depresión, 539*f*, 541, 546*t*, 549*t*
Transferasas, 63, 64*f*, 64*t*. *Véase también* Tipos específicos
Transmisión adrenérgica, 95-97, 96*f*-97*f*
Transmisión autonómica, 103, 104*t*
Transmisión colinérgica, 93-95, 94*f*
Transmisión química, 89-90. *Véase también* Neurotransmisores
Transmisión retrógrada, 90
Transmisores sinápticos, 29-30. *Véase también* Neurotransmisores
Transportador asociado a vesículas (VAT, *Vesicle-associated transporter*), 93, 94*f*
Transportador de acetilcolina vesicular (VAChT, *Vesicular acetylcholine transporter*), 93
Transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), 82-83
Transportador de colina (CHT, *Choline transporter*), 93, 94*f*
Transportador de dopamina (DAT, *Dopamine transporter*, SLC6A3), 95*b*
  cocaína en, 586, 586*f*
  en adicción, 575, 576*f*, 577*t*
Transportador de glicoproteína P, 8
Transportador de glutamato vesicular (VGLUT, *Vesicular glutamate transporter*), 375
Transportador de monoamina vesicular (VMAT, *Vesicular monoamine transporter*), 95
Transportador de norepinefrina (NET, *Norepinephrine transporter*), 8*t*, 95, 95*b*, 96*f*, 97, 142, 143*f*
Transportador de resistencia a múltiples fármacos tipo 1 (MDR1, *Multidrug resistance type 1*), 8, 8*t*
Transportador de retículo endoplasmático sarcoplasmático Ca^{2+}-ATPasa (*SERCA, Sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca2+ATPase*), 213
Transportador de serotonina (SERT, SLC6A4)
  descripción de, 95*b*
  MDMA (éxtasis) en, 587
Transportador de urea UT1, 259
Transportador MRP1, 8*t*
Transportador SERT, 8*t*
Transportador VMAT, 8*t*
Transportadores
  MDR1, 8, 8*t*
  MRP1, 8*t*
  proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos, 8, 8*t*
  SERT, 8*t*
  tipos de, 8*t*
  VMAT, 8*t*

Transportadores de glucosa, 749, 750*t*
Transportadores de monoaminas, 142, 143*f*
Transportadores de proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos (MRP, *Multidrug resistance-associated protein*), 8, 8*t*
Transportadores placentarios, 1048
Trasplante autólogo de células madre, G-CSF para, 603-604
Trasplante de células madre, autólogo, 603-604
Trasplante de médula ósea
  inmunoglobulina, intravenosa para, 1180*t*
  terapia inmunosupresora para, 996
Trasplante de órgano sólido, 996
Trasplante de órganos, terapia inmunosupresora para, 996
Trastorno afectivo bipolar
  fármacos para, 524-528
    ácido valproico, 528, 529*t*
    antipsicóticos, 519
    carbamazepina, 528, 529*t*
    lamotrigina, 528, 529*t*
    litio, 524-528, 526, 529*t*
    preparaciones disponibles, 529*t*
  fisiopatología de, 524
  historia de, 524
  naturaleza de, 524
Trastorno de ansiedad social, 544
Trastorno de estrés postraumático (TEPT, *Post-traumatic stress disorder*), 533, 536, 544
Trastorno depresivo mayor (MDD, *Major depressive disorder*), 532-536. *Véase también* Depresión
  características de, 532
  fármacos para
    antidepresivos, 532-552, 549*t*-550*t*
    litio, 526
  fisiopatología de, 533-536
    factores neuroendocrinos en, 536
    hipótesis de monoaminas en, 533, 534-536, 535*f*
    hipótesis neurotrófica en, 533*f*, 533-534
    integración de hipótesis en, 536
Trastorno disfórico premenstrual, 533
Trastorno obsesivo compulsivo, 544
Trastorno por consumo de alcohol, 396, 406*t*-407*t*. *Véase también* Etanol
Trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD, *Chronic obstructive pulmonary disorder*)
  asma *versus*, 361
  bloqueadores del receptor muscarínico para, 126*f*, 130
  bloqueadores β1 selectivos para, 164
  exacerbaciones de, 361
  tratamiento de, 360-361
Trastornos autoinmunitarios, 996. *Véase también* Tipos específicos
Trastornos de las lipoproteínas, 628-629, 629*t*
Trastornos del movimiento
  atetosis y distonía, 492, 505
  balismo, 505
  circuitos funcionales de, 493*f*
  corea hereditaria benigna, 505
  disquinesias inducidas por fármacos, 506
  enfermedad de Huntington, 504*f*, 504-505, 508*t*
  enfermedad de Wilson, 507
  parkinsonismo, 493-503. *Véase también* Parkinsonismo
  síndrome de piernas inquietas, 506-507
  temblor, 492, 503-504
  tics, 493, 505-506, 508*t*
  tipos de, 492-493
Trastornos esquizoafectivos
  antipsicóticos para, 519
  litio para, 526
Trastornos ginecológicos, andrógenos y esteroides anabólicos para, 742
Trastornos ováricos, 721-722
Trastornos vestibulares, 274
Trastuzumab, 35, 971, 993
Tratamiento de enfermedades raras, 18
Tratamiento de la malaria por *falciparum*, 917, 937. *Véase también* Fármacos para la malaria
Tratamiento de mordedura de serpiente
  serpiente de cascabel, 991, 1045, 1181*t*
  serpiente de coral, 991, 1181*t*
Tratamiento para piojos, OTC, 1126*t*
Travoprost, 337
Trazodona, 160, 538, 540*t*, 542*t*, 546*t*, 547, 549*t*. *Véase también* Moduladores del receptor 5-HT
Trematodos, 944-945. *Véase también* Fármacos antihelmínticos
Trematodos intestinales, 943
Treprostinil sódico, 333*f*
Treprostinil, 324*f*, 335
Triamcinolona (acetónido), 709*t*. *Véase también* Corticosteroides, sintéticos
  asma tratada con, 355
  estructura de, 706*f*
Triamtereno
  diuresis usando, 262-267, 273*t*
  interacciones medicamentosas de, 1170*t*-1171*t*
Triazolam, 382*f*, 384, 385*t*, 389, 393*t*. *Véase también* Benzodiazepinas
Trichostrongylus orientalis, 945-946
Trichuriasis. *Véase también* Fármacos antihelmínticos
  albendazol para, 938-940, 939*t*
  mebendazol por, 942
Triclorfon, 939*t*, 943
Tricomoniasis, 929. *Véase* Fármacos para la amebiasis
Trietilenmelamina, 953*f*
Trifluridina, 865*t*, 866*f*, 867
Trifosfato de adenosina (ATP, *Adenosine triphosphate*)
  en sistema nervioso central, 380
  funciones de, 92*t*
Trihexifenidilo, 501*t*, 508*t*
Trilostano, 716
Trimetadiona, 429-430
Trimetafán, 145
Trimetazidina, 207, 210*t*
Trimetobenzamida, 1106
Trimetoprima, 836-837, 840*t*
Trimetoprima-sulfametoxazol, 835-837, 840*t*
Trioxsalen, 1076
Triptanos, 289-291, 290*f*, 291*t*, 296*t*, 298*t*
Triptorelina, 676
Triyodotironina (T_3), 687, 690-692. *Véase* T_3
Troglitazona, 761
Trombina, 609-610, 611*f*
Trombo blanco, 609
Trombo rojo, 609
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *Heparin-induced thrombocytopenia*), 613
Trombocitopenia, 592
Tromboflebitis, ascendente, 619
Trombolíticos, 619, 619*b*
Trombopoyetina (TPO, *Thrombopoietin*), 604, 997*t*
Trombosis, 342, 343*f*
Trombosis venosa, 735
Trombosis venosa profunda (DVT, *Deep venous thrombosis*)
  de los anticonceptivos hormonales femeninos, 735
  embolia pulmonar causada por, 608, 625
  trombolíticos para, 619
Tromboxano A2 (TXA2), 259, 324, 329, 608, 619
Tromboxanos, 327-331
Tropicamida, 126*f*, 130*t*, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
Tropisetrón, propiedades antieméticas de, 1104
Trospium, 131, 135*t*. *Véase también* Bloqueadores del receptor muscarínico
TRPA1, 560*b*
TRPV1, 560*b*
t-SNARE, 95
Tuberculosis
  con HIV, fármacos antimicobacterianos para, 842, 852

susceptible a los fármacos, 844*t*
Tubocurarina, 475, 489*t*. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
estructura de, 476*f*
propiedades de, 478*t*
Túbulo contorneado distal (DCT, *Distal convoluted tubule*), 255*f*, 257, 257*f*
Túbulo contorneado proximal (PCT, *Proximal convoluted tubule*), 254-256, 255*f*
Tumor carcinoide, 292

U
Ularitida. *Véase también* Péptidos natriuréticos
en el riñón, 259
en péptidos vasoactivos, 317*t*
insuficiencia cardiaca tratada con, 220
Umeclidinio, 130, 354
Unión a proteínas
capacidad limitada, 53
concentración de albúmina en, 53
factores en, 53
plasma, 53, 53*b*
Unión a proteínas plasmáticas, 53, 53*b*
Unión colinérgica, 93-95, 94*f*
Unión noradrenérgica, 96*f*
Unitiol, 1031-1032
para envenenamiento por arsénico
agudo, 1026
crónico, 1027
para envenenamiento por mercurio
agudo, 1029
crónico, 1029
Uña de caballo, 1133*t*
Urantide, 316
Urapidil, 160
Urea, 1082-1083
Ureidopenicilinas, 801. *Véase también* Penicilina(s)
Uridina 5-difosfato (UDP, *Uridine 5-diphosphate*)-glucuronosil transferasas (UGTs, *glucuronosyl transferases*), 63, 64*f*, 64*t*, 67*t*, 69
Uridina 5′-difosfoglucuronosiltransferasa 1 (UGT1A1, *Uridine 5′-diphosphoglucuronosyl transferase*), 74, 76*t*, 79*t*, 81, 87
Urodilatina, 309
Urofolitropina, 674, 683*t*
Uroquinasa, 611, 618
Urotensina, 316
Ursodiol, 1113, 1116*t*
Urticaria, 278, 284
Urticaria inducida por frío, 292
Usos de fármacos fuera de etiqueta, 1153
Usos etiquetados de fármacos, 1153
Ustekinumab, 656, 995, 1079

V
Vacuna antipoliomielítica, inactivada (IPV, *Poliovirus vaccine, inactivated*), 1177*t*
Vacuna contra el rotavirus, 1177*t*
Vacuna contra el sarampión, paperas y rubeola (MMR, *Measles-mumps rubella*), 1177*t*
Vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV, *Human papillomavirus*), 1176*t*
Vacuna contra el zóster, 1178*t*
Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado (Hib, *Haemophilus influenzae type b*), 1176*t*
Vacuna contra la fiebre amarilla, 1178*t*
Vacuna contra la hepatitis A, 1176*t*
Vacuna contra la varicela, 1178*t*
Vacunas, 1175-1182, 1176*t*-1179*t*. *Véase también* Inmunización; Tipos específicos
infantil de rutina, esquema recomendado para, 1175, 1179*t*
inmunoglobulina de vaccinia, 1181*t*
Vacunas antineumocócicas
conjugado neumocócico, 1177*t*
polisacárido neumocócico, 1177*t*
Vacunas contra el tétanos
tétanos-difteria (Td, DT), 1177*t*
tétanos, difteria, tos ferina (Tdap), 1178*t*
Vacunas contra la difteria
antitoxina diftérica, equina, 1180*t*
difteria, tétanos, tos ferina acelular (DTaP), 1176*t*
tétanos-difteria (Td, DT), 1177*t*
tétanos, difteria, tos ferina (Tdap), 1178*t*
Vacunas meningocócicas
conjugado meningocócico, 1177*t*
polisacárido meningocócico, 1177*t*
Vacunas tifoideas
polisacárido capsular VI, 1178*t*
Ty21a, oral, 1178*t*
Valaciclovir
dermatológico tópico, 1074
virus del herpes simple tratado con, 865*t*, 866-867
virus varicela zóster tratado con, 865*t*, 866-867
Valganciclovir, 868*t*, 868-869
Valomaciclovir, 839
Valores límite de umbral (TLV, *Threshold limit values*), 1004
Valores límites de exposición permitidos (PEL, *Permissible exposure limit values*), 1007*t*
Valproato, 529*t*. *Véase* Ácido valproico
Valproato de sodio, 426*f*, 426-427, 436*t*
Valsartán, 310
en el sistema renina-angiotensina, 305
en péptidos vasoactivos, 316*t*
hipertensión tratada con, 189
insuficiencia cardiaca tratada con, 224*t*
Vancomicina, 803*t*, 807-809, 812*t*
Vardenafilo, 200*b*
Vareniclina, 122*t*
abuso de nicotina tratado con, 584, 588*t*
dejar de fumar usando, 121
Variaciones en el número de copias (CNV, *Copy number variations*), 75*t*
Variaciones genéticas de la enzima, 75-82
enzimas de fase I en, 75-78, 76*t*-77*t*, 79*t*-80*t*
enzimas de fase II en, 76*t*, 79*t*, 81
glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, 81-82, 82*t*
Variaciones genéticas del transportador, 82-83
Variaciones genéticas, en el metabolismo de los fármacos, 75-82
enzimas de fase I en, 75-78, 76*t*-77*t*, 79*t*-80*t*
enzimas de fase II en, 76*t*, 79*t*, 81
glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, 81-82, 82*t*
Variante, 75*t*
Vasculitis (tipo III) reacciones a fármacos, 999-1000
Vasodilatadores directos, 176
Vasodilatadores, angina de pecho tratada con, 194-210, 209*t*-210*t*. *Véase también* Fármacos específicos
acción de fármacos en, 196-197
alopurinol, 207
bloqueadores de los canales de calcio, 202-206
bloqueadores β, 206-207, 210*t*
con enfermedad de la arteria coronaria e hiperlipidemia, 194, 211
especial, 206*b*
farmacología clínica de
angina de esfuerzo, 208, 208*f*, 209*t*
angina inestable y síndromes coronarios agudos, 208-209
angina vasoespástica, 208
nitratos solos *versus* bloqueadores β de los canales de calcio, 208, 209*t*
principios de, 207
fármacos más nuevos, 207*t*
fasudil, 207
inhibidores pFOX, 207
ivabradina, 207
nitratos y nitritos, 197-202, 202*t*, 210*t*
nitrovasodilatadores, otro, 202
preparaciones disponibles, 211*t*
ranolazina, 207
Vasodilatadores, hipertensión tratada con, 178*f*, 179*t*, 184-187, 191*t*, 192*t*
bloqueadores de los canales de calcio, 179*t*, 186-187, 193*t*
diazóxido, 186, 192*t*
directo, 176
fenoldopam, 186, 192*t*

hidralazina, 179*t*, 184-185
mecanismos y sitios de acción de, 184, 184*t*
minoxidil, 179*t*, 185
nitroprusiato de sodio, 185-186, 192*t*
preparaciones disponibles, 193*t*
Vasodilatadores, óxido nítrico como, 342
Vasodilatadores, para insuficiencia cardiaca, 220, 225*t*
aguda, 224
crónica, 222
Vasoespasmo cerebral, 205
Vasomera, 313
Vasopresina (hormona antidiurética, ADH, *antidiuretic hormone*), 268, 308, 681-682, 684*t*
diuresis usando, 268
en péptidos vasoactivos, 317*t*
estructuras de, 681*f*
hemorragia variceal tratada con, 1114
presión arterial afectada por, 175
Vecuronio. *Véase también* Fármacos bloqueadores neuromusculares
estructura de, 477*f*
propiedades de, 478*t*, 489*t*
Vedolizumab, 995, 1112
Vehículos
dermatológicos, 1068-1086
fármaco, 7
Vejiga hiperactiva, 1126*t*
Velpatasvir, 889
Vemurafenib, 975
Venenos, 3, 1035. *Véase también* Toxicología
Venlafaxina, 537, 540*t*, 542*t*, 549*t*. *Véase también* Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI, *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)
dosificación de, 546*t*
envenenamiento con, 1042
Ventana terapéutica, 37
Ventilación alveolar, 443-444, 444*f*
Verapamilo *Véase también* Bloqueadores de canales de calcio
angina de pecho tratada con, 202-206, 203*t*, 210*t*. *Véase también* Bloqueadores de los canales de calcio, angina de pecho tratada con
arritmia tratada con, 239*t*, 240*t*, 245-246, 251*t*
caso de estudio en, 20, 40
hipertensión tratada con, 179*t*, 187, 191*t*
profilaxis de la cefalea migrañosa usando, 291
Vernakalant, 239*t*-240*t*, 247, 251*t*
Verubecestat, 1063
Vesamicol, 93
Vía de señalización de fosfoinosítidos, 32-34, 34*f*
Vía incertohipotalámica, 516
Vía medular periventricular, 516
Vía mesolímbica-mesocortical, 516
Vía nigroestriatal, 516
Viajeros
inmunización para, 1182
prevención de la malaria para, 920*t*
Vías de avance, cerebro, 373
Vías de retroalimentación, cerebro, 373
Vías delimitadas por membrana, CNS, 369*f*, 370
Vías del neurotransmisor, cerebro difuso, 373-374, 374*f*
Vida media ($t_{1/2}$), 45*f*, 46, 46*f*
en la concentración objetivo, 52
Vigabatrina, 431, 433*t*, 437*t*
Vigilancia de la seguridad de los fármacos, 1153-1154
Vilanterol
asma tratada con, 351, 362*t*
enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratada con, 152
Vilazodona, 540*t*, 541, 549
Vildagliptina, 763, 769*t*
Vinblastina
cáncer tratado con, 961-962, 962*t*
usos inmunosupresores de, 989
Vincristina
cáncer tratado con, 962*t*, 963
usos inmunosupresores de, 989
Vinorelbina, 962*t*, 963
Virus, 863
cáncer de, 948-949
réplica de, 863, 864*f*
Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *Human immunodeficiency virus*)
agentes retrovirales en, 870-884. *Véase también* Agentes retrovirales
AIDS desde, 984-985
ciclo de vida de, 870, 874*f*
con HBV en fumador alcohólico con metadona, 863, 894
con tuberculosis, fármacos antimicobacterianos para, 842, 852
en niños, inmunoglobulina intravenosa, 1180*t*
Virus del herpes simple (HSV, *Herpes simplex virus*), 864-867
aciclovir para, 865*t*, 866, 866*f*
docosanol para, 865*t*, 867
famciclovir para, 865*t*, 867
penciclovir para, 865*t*, 866*f*, 867
trifluridina para, 865*t*, 866*f*, 867
valaciclovir para, 865*t*, 866-867
valomaciclovir, 867
Virus sincicial respiratorio (RSV, *Respiratory syncytial virus*), 1181*t*
Vismodegib, 1085
Vitamina B_1, 403. *Véase* Tiamina
Vitamina D
deficiencia/insuficiencia nutricional de, 785
en el intestino, los huesos y los riñones, 778*t*
enfermedad renal crónica tratada con, 785-786
hiperparatiroidismo tratado con, 784
hipocalcemia tratada con, 784
hipoparatiroidismo tratado con, 784
homeostasis ósea y, 773, 774*f*, 775-777, 776*f*, 777*t*, 789*t*
osteodistrofia intestinal tratada con, 785
Vitamina D_2, para la deficiencia/insuficiencia de vitamina D, 785
Vitamina D_3
deficiencia/insuficiencia de vitamina D tratada con, 785
en la homeostasis ósea, 773, 776*f*
Vitamina K
estructura de, 621
trastornos hemorrágicos tratados con, 614*f*, 621
Vitamina K_1
estructura de, 614*f*
reversión de la warfarina usando, 616
VKORC1, 77*t*, 79*t*, 85-86
Voglibosa, 761, 768*t*
Volumen de distribución (V), 42
en la concentración objetivo, 52
predicciones iniciales de, 54
revisando las estimaciones individuales de, 54
Vómitos, 1103, 1104*f*
Vonicog alfa, 622
Voriconazol, 857*f*, 858*t*, 858-859, 861*t*
Vorinostat, dermatológico, 1085
Vortioxetina, 540*t*, 542*t*, 547, 549, 549*t*. *Véase también* Moduladores del receptor 5-HT
v-SNARE, 94

W

Warfarina, 614-616
administración y dosificación de, 615-616
interacciones medicamentosas de, 616, 616*t*
inversión de acción de, 616
mecanismo de acción de, 610*t*, 614-615, 615*f*
polimorfismos CYP2C9 y VKORC1 en, 79*t*, 85-86
química y farmacocinética de, 614, 614*f*
toxicidad de, 615
Wuchereria bancrofti, 941

X
Xantinas, 352*f*. *Véase también* Fármacos metilxantinas
Xantomas tendinosos, 630
Xeljanz, 987
Xenobióticos, 56
  biotransformación de. *Véase* Biotransformación, fármaco
  definición de, 3
Xileno, 1010

Y
Yervoy, 992
YKP3089, 435
Yodismo, 695
Yodo
  bactericida, 899
Yodopovidona, 899
Yodo radioactivo (^{131}I, RAI, *Radioactive iodine*), 695-696, 701*t*
Yodóforos, 899
Yodoquinol, 929*t*, 930, 930*f*
Yoduro
  metabolismo de, 687
  organización de, 688, 688*f*
Yoduro de potasio, 695, 701*t*
Yoduros, 695, 701*t*
Yohimbina, 160, 170*t*

Z
Zafirlukast, 332. *Véase también* Antagonistas del receptor de leucotrienos
  asma tratada con, 336, 356-357, 362*t*
  estructura de, 356*f*
Zaleplón, 382, 383*f*, 385*t*, 389, 391, 394*t*. *Véase también* Hipnóticos
Zanamivir, 891-892
Ziconotida, 560*b*, 573*t*
Zidovudina, 873*t*, 876
Zileutón, 332. *Véase también* Antagonistas del receptor de leucotrienos
  asma tratada con, 336, 356-357, 362*t*
  estructura de, 356*f*
Ziprasidona, 514*f*, 515, 520*t*, 529*t*
Ziv-aflibercept, 966*t*, 968
Zoledronato
  en la homeostasis ósea, 779-781
  hipercalcemia tratada con, 782, 789*t*
  metástasis ósea tratada con, 789*t*
  osteoporosis tratada con, 786, 789*t*
Zolmitriptán, 291*t*, 296*t*
Zolpidem, 382, 383*f*, 385*t*, 391, 394*t*. *Véase también* Hipnóticos
Zona gatillo quimiorreceptora, 1103, 1104*f*
Zonisamida, 428, 428*f*, 433*t*, 436*t*
Zotepina, 515